



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO 475596	10 AT
22	FECHA DE PRESENTACION 30 NOV 1978		

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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
Aktz.Wp C07C/202 331	1 diciembre 1977	Republica democrática alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL <i>C07C</i>	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de derivados de fenoxialcanolaminas"

71 SOLICITANTE (ES)
VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN

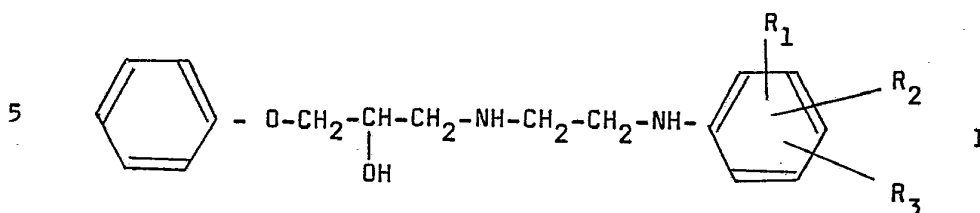
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
8122 RADEBEUL 1 (REPUBLICA DEMOCRATICA ALEMANA), Wilhelm-Pieck Strasse 35

72 INVENTOR (ES)
Dr. Dister Lehmann, Dr. Klaus Femmer, Dr. Gottfried Faust

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
CARLOS FERNANDEZ CANDELAS

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados de fenoxialcanolaminas de la fórmula general



y de sus sales, en donde los radicales R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o distintos y pueden significar hidrógeno, alcohol inferior con 1 a 2 átomos de carbono, metoxi, halógeno, grupos nitro, amino o acilamino.

10 Los compuestos preparados de acuerdo con el invento son agentes simpaticomiméticos específicos para β_1 altamente activos con un componente antagonista parcial.

Estos compuestos no han sido descritos hasta ahora en la bibliografía.

15 Características de las soluciones técnicas conocidas.

En la memoria de publicación alemana federal - DE-OS 19 57 706 se describe la preparación de derivados de fenoxialcanolaminas de estructura afin. Los compuestos preferidos de esta DE-OS conciernen a derivados de 3-fenoxi-1-fenoxialcoholamino-propanol-(2), en los cuales el grupo fenilo del grupo fenoxialcoholamino situado en posición 1 lleva un sustituyente polar substractor de electrones, y que están sustituidos preferiblemente con radicales alcohol en el radical fenoxi situado en posición 3.

20

25

De estos compuestos son muy especialmente eficaces a su vez aquéllos en los cuales el sustituyente polar representa un grupo carbamilo. La elección de los compuestos preferidos se determinó por la intensidad de efecto de los derivados de 3-fenoxi-1-fenoxialcoholamino-propanol-(2), midiendo el efecto bloqueador de receptores β -adrenérgicos y la debilitación del efecto de las catecolaminas del sistema nervioso. Los compuestos descritos y resaltados en la DE-OS 19 57 706 son por lo tanto bloqueadores de β -receptores.

Tal como se informa por M. J. Davey en Arch. - Pharmacol. 179 (1973) R 13, uno de los compuestos preferidos de la DE-OS 19 57 706 es el 1- $\sqrt{2}$ -(4-carbamoilfenoxi)-etilamino-7- 3-(2-metilfenoxi)-propan-2-ol (Tolamolol), un bloqueador de β -receptores cardiosselectivo con aproximadamente el mismo efecto que el Propranolol, pero que no posee ninguna "actividad simpaticomimética intrínseca".

Los compuestos obtenidos por el procedimiento del presente invento se diferencian por lo tanto de los compuestos descritos en la DE-OS 19 57 706, inequívocamente por su efecto contrario.

Las muchas aminas con efectos simpaticomiméticos que hasta ahora han sido conocidas pueden agruparse en derivados de feniletilamina tales como adrenalina, -- noradrenalina o Dopamina y en derivados de fenilisopropilamina tales como sulfato de Foledrina y clorhidrato de Oxifedrina. Todos estos compuestos tienen un componente de efecto α -y/o β -adrenérgico.

El empleo de los conocidos agentes simpaticomiméticos en el caso de enfermedades circulatorias y cardíacas, especialmente en el choque cardiogénico, está grandemente limitado, ya que debido al efecto vascular periférico aparecen efectos secundarios. Además de ello los conocidos agentes simpaticomiméticos poseen propiedades cardiotóxicas. A causa de su intenso aumento de frecuencia de pulsaciones se llega al aumento del consumo de oxígeno y de sustrato, y a la aparición de necrosis musculares cardíacas así como de perturbaciones del ritmo taquicárdico.

Hasta ahora no se conocen agentes simpaticomiméticos cardiosselectivos (eficaces sobre los β_1 -receptores).

Misión del invento

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos por el procedimiento de este invento son agentes simpaticomiméticos β_1 -específicos altamente eficaces con componente antagonista parcial. Por consiguiente estos compuestos se diferencian de un modo claro en su perfil farmacológico de efectos tanto de los agentes simpaticomiméticos conocidos como también de los bloqueadores de β_1 -receptores descritos en la DE-OS 19 57 706. En primer plano se encuentra, en el caso de los compuestos obtenidos según el invento en un experimento farmacológico "in vivo", un aumento de la inotropía, que se establece sin aumento de la frecuencia esencial de pulsaciones en el margen de $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Tabla 1). Este efecto falta en los com-

puestos de la DE-OS 19 57 706 que tienen efectos inótro-
pos negativos y cronótrapos negativos.

Los compuestos mencionados en la formula gene-
ral I obtenidos por el procedimiento objeto del invento
5 tienen efectos cardíacos de nuevo tipo, que se exponen -
más detalladamente en la Tabla 2. Predomina en tal caso
el aumento de la fuerza contractora del corazón. Este es
dependiente de la dosis, y, dependiendo de las condicio-
nes de ensayo y de los compuestos de la fórmula general
10 I, empleados se alcanzan valores máximos. La frecuencia
cardíaca de pulsaciones es aumentada importantemente sólo
con una dosificación más elevada, y el aumento máximo de
frecuencia de pulsaciones se encuentra muy por debajo del
aumento de inotropía alcanzable. La presión sanguínea -
15 arterial no es afectada, el volumen de caudal cardíaco -
es aumentado sólo ligeramente, por lo que resulta inclu-
so sólo una pequeña disminución de la resistencia perifé-
rica global.

Por el contrario los conocidos agentes β -simpa-
20 ticomiméticos tales como clorhidrato de d,l-Oxifedrina e
Isoprenalina, producen un aumento, que discurre casi para-
lelamente, de la contractilidad, de la frecuencia cardí-
ca y del volumen de caudal cardíaco, así como un ensan-
chamiento del sistema vascular periféricos. Mediante este
25 muy intenso aumento de la frecuencia de pulsaciones y --
del trabajo volumétrico se aumenta intensamente de modo
excesivo el consumo de oxígeno del corazón. La Dobutami-
na produce también un intenso aumento de la inotropía, -

el cual sin embargo, en dosificación más elevada, trae consigo un intenso aumento de la frecuencia de pulsaciones y del ensanchamiento vascular. En tal caso la duración del efecto de la Dobutamina corresponde a la muy --
5 corta duración del efecto de la Isoprenalina. Este efecto cardiotóxico falta en los compuestos del presente invento.

En el ensayo "in vitro" en el preparado auricular aislado del cobaya se puede comprobar el bloqueo β -adrenérgico (Tabla 1), en donde un cierto número de los
10 compuestos supera en un múltiplo a la intensidad de efecto del Propranolol. Este bloqueo β -adrenérgico posee -- una elevada especificidad para β_1 , dado que en la tráquea aislada sólo puede comprobarse un bloqueo de los β_2 -re-
15 ceptores con una dosificación 1.000 veces más elevada.

Los agentes simpaticomiméticos β_1 -específicos, con componente antagonista parcial, que pueden obtenerse correspondientemente a este invento, aumentan el nivel - en la sangre de los ácidos grasos libres, pero inhiben -
20 al mismo tiempo, de modo dependiente de la dosis, el aumento inducido por la Isoprenalina.

El efecto selectivo sobre el miocardio con la menor influencia sobre la cronotropía es atribuido al diferente equilibrio entre la actividad simpaticomimética
25 y el bloqueo β -adrenérgico en los receptores del corazón. A causa del componente antagonista estos compuestos producen una inhibición de la glicólisis en el músculo cardíaco y conducen por lo tanto al aumento del glicógeno -

en el músculo cardíaco. En comparación con la Isoprenalina, dosis elevadas no conducen a la formación de necrosis del músculo cardíaco. Falta también el efecto arritmógeno de las catecolaminas y las perturbaciones del ritmo por g-estrofantina son influidas de modo antagonista.

Debido a la combinación hasta ahora desconocida de efecto β_1 -mimético específico, por un lado, y de un efecto β_1 -bloqueador antagonista frente a determinadas propiedades cardiotóxicas de los agentes simpaticomiméticos, por otro lado, se obtienen mediante el invento compuestos con una gran amplitud terapéutica. Tales sustancias activas pueden ser empleadas como agentes cardiotónicos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. La solución lograda, según el invento es sorprendente, dado que los compuestos de la fórmula general I eran hasta ahora estructuralmente específicos sólo para compuestos bloqueadores de β -receptores, y tales efectos selectivos eran totalmente desconocidos

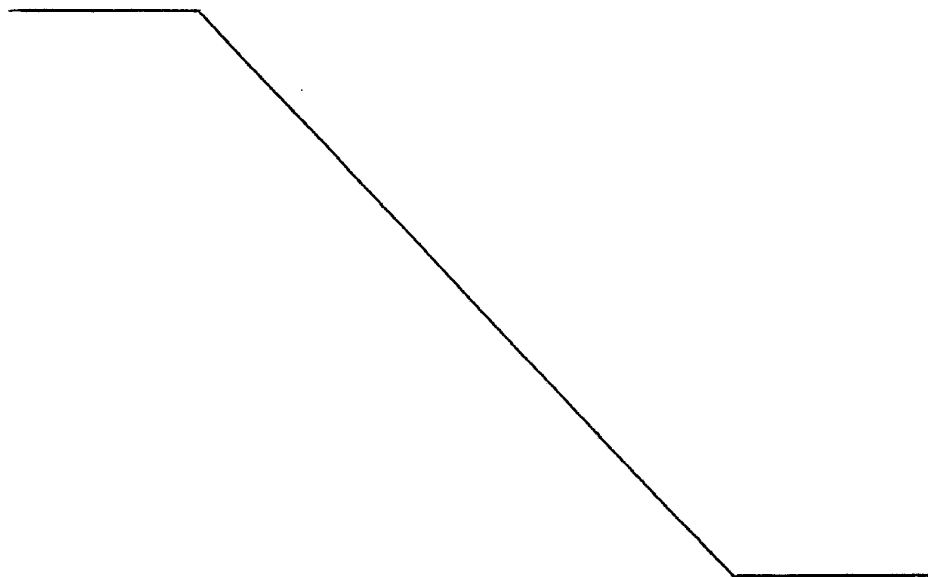
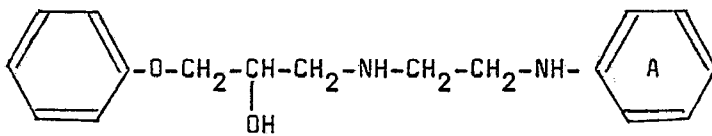


TABLA 1



Compuesto según el ejemplo	Sal	A	Aurícula DE ₅₀ mol. 10 ⁻⁸	Efecto β-mimético			DL ₅₀
				D	HR	dp/dt	
1	HCl	2-Cl	5,49	0,01	+11	+59	21
7	HCl	2,6-CH ₃	4,28	0,01	+14	+104	32
16	HCl	3-NO ₂	2,20	0,01	+13	+57	44
17	HCl	3-NH ₂	23,7	0,01	+19	+84	66
Propanolol	HCl	-	14,5	0,10	-8	-8	27
d,l-Oxifedrina	HCl	-	100	0,50	+2	+38	26
Tolamolol	HCl	-	5,52	0,10	-10	-17	133

Leyendas respecto de la Tabla 1.

El bloqueo β -adrenérgico en el preparado auricular aislado del cobaya, el efecto β -mimético sobre la contractilidad y la frecuencia cardíaca del gato narcotizado y la toxicidad aguda después de inyección intravenosa (i.v.) en la rata.

5
10
Columna 1: DE_{50} (dosis eficaz 50) en moles $\times 10^{-8}$ en el preparado auricular del cobaya aislado, que late espontáneamente, frente al efecto inótro po positivo de 0,015 $\mu\text{g/ml}$ de Isoprenalina.

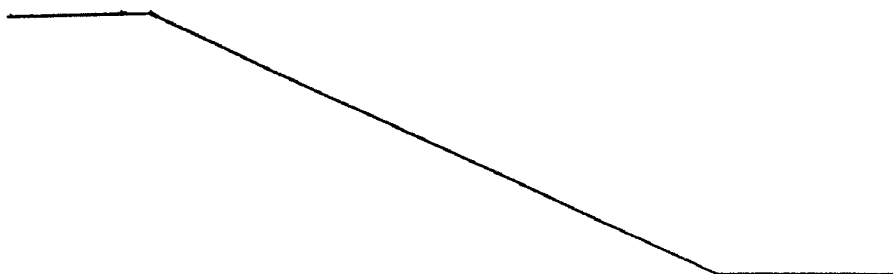
Columna 2: Efecto β -mimético en el gato narcotizado con Cloralosauretano.

D = dosis en mg/kg i.v.

15
HR = % de modificación de la frecuencia cardíaca de pulsaciones respecto del valor de partida.

20
dp/dt = % de modificación del máximo de la velocidad de aumento de presión en el ventrículo-izquierdo (dp/dt max) respecto del valor de partida.

Columna 3: DL_{50} (dosis letal 50) = toxicidad aguda en -- mg/kg de la rata en el caso de inyección intravenosa.



T A B L A 2

Compuento según el Ejemplo	1	2	3			4			5	6	7
1	1,00	30,0	X	3028-5326 + 76 0,001	DE ₃₀ = 11,0 Max = +91 % a 50	80-107 + 34 0,02	DE ₃₀ = 20,0 Max = + 37 % a 60	115-195 + 69 0,001	111-113 + 2 ns	7	
	%										
	P										
7	0,25	15,0	X	3834-6590 + 72 0,01	DE ₃₀ = 5,0 Max = +72 % a 15	72-93 + 30 ns	DE ₃₀ = 15,0 Max = +30 % a 15	138-185 + 35 ns	114-110 - 3 ns	4	
	%										
	P										
16	1,00	10,0	X	3068-5230 + 71 0,005	DE ₃₀ = 5,0 Max = +100 % a 30	83-94 + 13 ns	DE ₃₀ = 20,0 Max = +39 % a 30	129-169 + 32 0,025	103-103 ± 0 ns	7	
	%										
	P										
17	1,00	20,0	X	3071-5663 + 84 0,01	DE ₃₀ = 5,5 Max = +93 % a 40	85-113 + 33 0,005	DE ₃₀ = 16,0 Max = +49 % a 50	138-198 + 44 0,025	103-104 + 1 0,45	8	
	%										
	P										

TABLA 2 (Continúa)

Compuesto según el Ejemplo	1	2	3			4			5	6	7
Dobutamina	12,5	-	X	3088-5410	DE ₃₀ = 7,5	78-84	DE ₃₀ = 23,0	152-186	101-103	7	
			%	+ 75	Max= +191 %	+ 8	Max= + 56 %	+ 23			4
			P	0,005	a 50	0,15	a 50	0,025			
Clorhidrato de d,l-Oxi-fedrina	10,0	200	X	3072-4600	DE ₃₀ = 130	75-117	DE ₃₀ = 130	112-186	106-93	8	
			%	+ 50	Max= + 89 %	+ 56	Max= +104 %	+ 65			
			P	0,01	a 500	0,001	a 600	0,01			0,02
Sulfato de Iso-prenalina	0,125	-	X	3136-5140	DE ₃₀ = 0,038	76-115	DE ₃₀ = 0,06	130-253	116-113	9	
			%	+ 64	Max= +116 %	+ 51	Max= +75 %	+ 94			
			P	0,0005	a 0,1875	0,0005	a 0,1875	0,0005			ns

Leyendas respecto de la Tabla 2

Efecto sobre la circulación de un perro en el caso de infusión permanente intravenosa (i.v.)

Significa:

- 5 Columna 1: Velocidad de infusión en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 Columna 2: dosis acumulativa en $\mu\text{g}/\text{kg}$
 Columna 3: velocidad de aumento de presión en el ventrículo izquierdo
 (dp/dt max) en $\text{mm Hg} \cdot \text{s}^{-1}$.
- 10 DE_{30} = dosis del aumento de 30% de la inotropía en $\mu\text{g}/\text{kg}$
 Max = aumento máximo de inotropía en % con una dosis de $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Columna 4: Frecuencia cardíaca en n. min^{-1}
- 15 DE_{30} = dosis del aumento de 30% de la frecuencia en $\mu\text{g}/\text{kg}$
 Max = máximo aumento de la frecuencia de pulsaciones en % con una dosis de $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Columna 5: volumen de caudal cardíaco $\text{ml} \times \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$
- 20 Columna 6: Presión sanguínea diastólica en mm Hg
 Columna 7: Número de los animales ensayados,
 \bar{X} = valores medios (valor de partida y después de dosis acumulativa)
 % = modificación porcentual con respecto al valor de partida
- 25 P = valores de significancia
 ns = no significativo ($P > 0,05$)

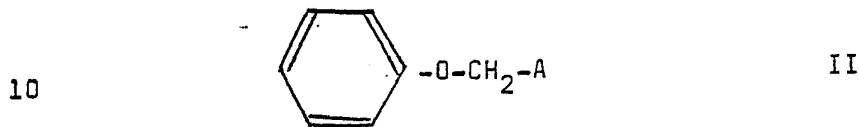
Los compuestos de ensayo fueron administrados

en forma de clorhidratos.

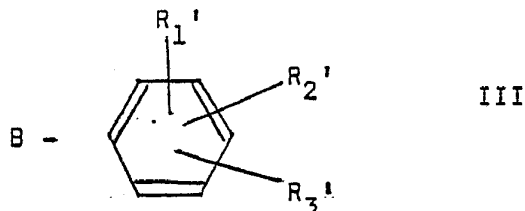
Exposición de la esencia del invento.

El presente invento se basa en la misión de preparar agentes simpaticomiméticos β_1 -específicos altamente eficaces con componente antagonista parcial y gran amplitud terapéutica.

Correspondientemente al presente invento los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



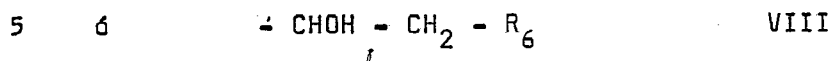
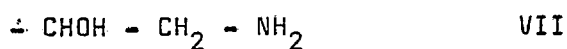
con un compuesto de la fórmula general



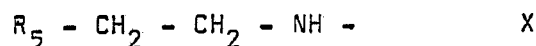
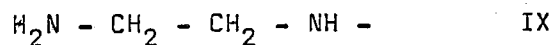
15 en donde R'_1 , R'_2 y R'_3 poseen los mismos significados que R_1 , R_2 y R_3 o significan un grupo amino provisto con un grupo protector, A significa uno de los radicales de las fórmulas generales



o mezclas de los radicales IV y V, ó

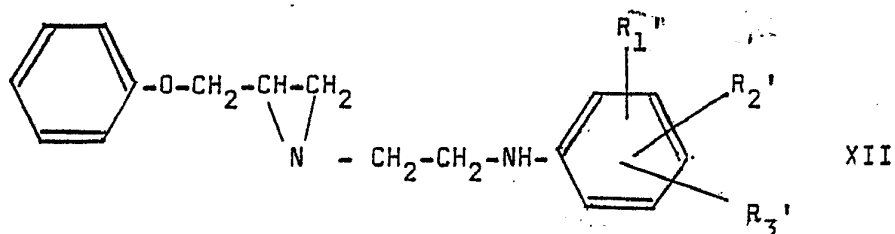


y B significa un radical de las fórmulas generales



10 en donde R_4 significa un átomo de halógeno tal como bro-
mo o cloro o el radical de un ácido sulfónico, R_5 signifi-
ca un grupo intercambiable tal como un átomo de halógeno
o el radical de un ácido sulfónico, por ejemplo el ácido
bencenosulfónico o el ácido toluenosulfónico, y uno de los
15 radicales R_6 y R_7 significa un grupo amino y el otro de -
los radicales R_6 y R_7 significa un grupo aziridino, que es
tá unido a través del átomo de N con el grupo metileno en
el radical de la fórmula VIII o con el anillo fenilo en la
fórmula III, con la condición de que cuando A representa un
20 radical de las fórmulas IV ó V o mezclas de los mismos, en-
tonces B es el radical de la fórmula IX, y cuando A signifi-
ca un radical de la fórmula VI, entonces B significa un radi

cal de la fórmula IX, y cuando A significa un radical de la fórmula VII, entonces B significa un radical de la fórmula X, y cuando A significa un radical de la fórmula VIII, entonces B significa un radical de la fórmula XI, eventualmente se hidroliza, por calentamiento en ácidos minerales diluidos, un derivado de aziridina de la fórmula general



en donde los radicales R'_1 , R'_2 y R'_3 poseen los significados arriba mencionados, obtenido en la reacción de un compuesto de la fórmula II, en que A significa un radical de la fórmula VI, con un compuesto de la fórmula III, en que B significa un radical de la fórmula IX, eventualmente se separan grupos protectores existentes, en caso deseado se reducen grupos nitro existentes, en caso deseado se acilan grupos amino existentes y/o en caso deseado se transforman los compuestos de la fórmula general I, con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles, en sus sales, por adición de ácido, o se transforman sales por adición, de ácido obtenidas de compuestos de la fórmula general

ral I en las bases libres.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia o en presencia de disolventes. Un modo de trabajo preferido es la presencia de disolventes orgánicos. Como disolventes son apropiados especialmente los que tienen grupos polares, tales como alcoholes inferiores, de los cuales se prefiere el isopropanol.

La reacción de compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III se puede llevar a cabo a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición.

En el caso de la reacción de compuestos de la fórmula general II, en la que A significa el radical VI, con un compuesto de la fórmula general III, en la que B significa el radical IX, se trabaja convenientemente en presencia de una base apropiada, tal como por ejemplo trietilamina.

La reacción de un compuesto de la fórmula general II, en la que A significa el radical VIII, con un compuesto de la fórmula general III, en la que B significa el radical XI, se lleva a cabo convenientemente en presencia de un ácido o de un catalizador tal como NH_4Cl ó AlCl_3 .

Como grupos protectores para el grupo amino son apropiados grupos protectores separables tanto por hidrólisis como también por hidrogenólisis. Como ejemplos de grupos protectores separables por hidrólisis se mencionarán radicales acilo alifáticos o aromáticos tales como los radicales acetilo o benzofilo o semiésteres de ácido carbó

nico, tales como el radical alcóxicarbonilo. Como ejemplo de un grupo protector separable por hidrogenólisis se mencionará el radical bencilo.

Las diaminas de la fórmula general III, en la que B significa un radical IX, utilizadas como material de partida, pueden ser preparadas según métodos en sí conocidos, llevando a reaccionar compuestos de la fórmula general III, en la que B significa el radical X, y R'_1 , R'_2 y R'_3 así como R_5 tienen los significados arriba mencionados con amoniaco o con los compuestos que permiten una conversión en un grupo amino primario, tal como por ejemplo ftalimida potásica, o haciendo reaccionar las anilinas adecuadamente substituídas con etilenimina.

Si los compuestos obtenidos de la fórmula general I contienen uno o varios grupos nitro, éstos pueden ser reducidos de manera en sí conocida para formar grupos amino.

Cuando se desea, los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados, con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles, en sus sales por adición de ácido, o sales obtenidas de compuestos de la fórmula general I pueden ser transformadas en las bases libres.

Ejemplos de realización:

EJEMPLO 1.

Una solución de 11,2 g de N-(2-clorofenil)-etilendiamina y 9,9 g de glicidilfeniléter en 50 ml de isopropanol fue calentada a ebullición durante 5 horas. El

producto que se separó por cristalización después del enfriamiento fue filtrado con succión, lavado con éter y -
recristalizado en etanol. Se obtuvieron 8,2 g (39% de la teoría) de 3- β -(2-clorofenilamino)-etil- γ -amino-2-hidroxi-1-fenoxipropano de punto de fusión 88 a 91°C.

En una solución de esta sustancia en 25 ml de etanol se introdujo cloruro de hidrógeno y se hizo precipitar el clorhidrato mediante adición de 200 ml de éter. Tras la recristalización en etanol se obtuvo clorhidrato de 3- β -(2-clorofenilamino)-etil- γ -amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano de punto de fusión 126 a 129°C.

EJEMPLO 2:

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 12,5 g de N-(4-clorofenil)-etilendiamina y 11 g de glicidilfeniléter en 50 ml de isopropanol se obtienen 9,7 g (41,2% de la teoría) de 3- β -(4-clorofenilamino)-etil- γ -amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano de punto de fusión 102 a 104°C.

El clorhidrato preparado análogamente al Ejemplo 1 posee un punto de fusión de 178 a 180°C.

EJEMPLO 3:

Una mezcla de 30 g de N-(2,6-diclorofenil)-etilendiamina y 4,5 g de glicidilfeniléter fue calentada durante 10 horas a 120°C. Después del enfriamiento, se reunió la mezcla con ácido clorhídrico 2 n, hasta que se --
hubo alcanzado un valor de pH de 2, se filtró con succión el precipitado incoloro, se lavó con agua y recristalizó en etanol. Se obtuvieron 7,5 g (64% de la teoría referido a glicidilfeniléter) de clorhidrato de 3- β -2,6-diclo

rofenilamino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano con un punto de fusión de 149 a 153°C.

La N-(2,6-diclorofenil)-etilendiamina empleada en exceso puede ser recuperada por alcalinización del filtrado acuoso en ácido clorhídrico y extracción con éter.

EJEMPLO 4:

Análogamente al Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 14,1 g de N-(orto-toluil)-etilendiamina con 14,1 g de glicidilfeniléter en 50 ml de isopropanol. La solución fue concentrada hasta sequedad y el residuo que cristalizó después de reposar durante varios días fue lavado con éter. El 3- β -(orto-toluilamino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano obtenido de este modo funde a 69 hasta 73°C.

El clorhidrato preparado análogamente al Ejemplo 1 posee un punto de fusión de 143 a 144°C.

EJEMPLO 5:

7,3 g de N-(meta-toluil)-etilendiamina y 7,3 g de glicidilfeniléter fueron calentados a ebullición durante 5 horas en 25 ml de isopropanol y a continuación la solución fue concentrada hasta sequedad. El residuo muy viscoso fue disuelto en 20 ml de etanol y en la solución se introdujo cloruro de hidrógeno hasta la total precipitación. Después de la recristalización en etanol se aislaron 6,2 g (37,6 % de la teoría) de clorhidrato de 3- β -(meta-toluilamino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano con un punto de fusión de 153 a 157°C.

EJEMPLO 6:

Análogamente al Ejemplo 5, a partir de 8,2 g de N-(2,5-dimetilfenil)-etilendiamina y 7,5 g de glicidilfeniléter se obtuvieron 8,7 g (45% de la teoría) de diclorhidrato de 3- β -(2,5-dimetilfenilamino)-etil-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano. La purificación se efectúa por disolución en etanol, puesta en ebullición con carbón activo, filtración y precipitación con éter, punto de fusión: 138 hasta 147°C.

10 EJEMPLO 7:

Análogamente al Ejemplo 5 se hicieron reaccionar 16,4 g de N-(2,6-dimetilfenil)-etilendiamina con 15 g de glicidilfeniléter en 100 ml de isopropanol y se concentraron a sequedad. Para la precipitación del clorhidrato el residuo muy viscoso fue disuelto en 100 ml de éter y en esta solución se introdujo cloruro de hidrógeno. El clorhidrato de 3- β -(2,6-dimetilfenilamino)-etil-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano que cristaliza tras reposar durante varias horas fue recristalizado en etanol. Rendimiento: 11,5 g (32,8 % de la teoría). Punto de fusión 168 a 171°C.

20 EJEMPLO 8:

Análogamente al Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 10,2 g de N-(2,4-diclorofenil)-etilendiamina con 7,5 g de glicidilfeniléter. El producto que se separó por cristalización fue disuelto en etanol y se introdujo cloruro de hidrógeno en la solución hasta una reacción ácida, separándose por cristalización 5,7 g (29,2% de la teoría) de clorhidrato de 3- β -(2,4-diclorofenilamino)-

etil-7-amino-2-hidroxi-fenoxi-propano de punto de fusión 137 a 142°C.

EJEMPLO 9:

5 Análogamente al Ejemplo 5, a partir de 9,2 g de N-(2-metil-3-clorofenil)-etilendiamina y 7,5 g de glicidilfeniléter se obtuvieron 6 g (32,4 % de la teoría) - de clorhidrato de 3- β -(2-metil-3-clorofenilamino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano de punto de fusión 171 a 180°C.

10 EJEMPLO 10:

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 12 g de N-(2,4,6-triclorofenil)-etilendiamina y 7,5 g de glicidilfeniléter se obtuvieron 8,9 g de (45,6% de la teoría) de 3- β -(2,4,6-triclorofenilamino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano con un punto de fusión de 86 a 89°C. El clorhidrato posee un punto de fusión de 164 a 166°C.

EJEMPLO 11:

20 Una solución de 3,7 g de N-(2-bromo-4-metilfenil)-etilendiamina y 2,5 g de glicidilfeniléter en 20 ml de isopropanol fue calentada a reflujo durante 4 horas. Tras separar el isopropanol por destilación quedó como residuo un aceite incoloro, que fue disuelto en 50 ml de cloroformo. En esta solución se incorporó cloruro de hidrógeno hasta alcanzarse el valor de pH 6. Tras reposar 25 durante varios días se filtró con succión el clorhidrato de 3- β -(2-bromo-4-metilfenilamino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano precipitado y se recristalizó en 100 ml de agua. Rendimiento 2,5 g (37,3% de la teoría). Pun-

to de fusión 132 a 137°C.

EJEMPLO 12:

Una solución de 11 g de N-(4-bromofenil)-etilendiamina y 7,5 g de glicidilfeniléter en 55 ml de isopropanol fue dejada reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto incoloro que se separó por cristalización después de inocular fue filtrado con succión y lavado con isopropanol. Se obtuvieron 9,8 g (53,7% de la teoría) de 3- β -(4-bromofenilamino)-etil-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano con un punto de fusión de 106 a 110°C.

El clorhidrato, preparado análogamente al Ejemplo 5, posee un punto de fusión de 185 a 187°C.

EJEMPLO 13:

Análogamente al Ejemplo 12, a partir de 10 g de N-(3-fluoro-fenil)-etilendiamina y 9,7 g de glicidilfeniléter se obtuvieron 12,2 g (61,7% de la teoría) de 3- β -(3-fluorofenilamino)-etil-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano con un punto de fusión de 107 a 108°C.

El clorhidrato, preparado análogamente al Ejemplo 5, posee un punto de fusión de 151,5 - 153°C.

EJEMPLO 14

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 5,4 g de N-(4-nitrofenil)etilendiamina y 4,5 g de glicidilfeniléter en 25 ml de isopropanol se obtienen 6,35 g (64,5% de la teoría) del 3- β -(4-nitro-fenilamino)-etil-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano amarillo de punto de fusión 131 hasta 133°C. El clorhidrato, preparado según el Ejemplo

5, posee un punto de fusión de 128 hasta 132°C. Color: - amarillo.

EJEMPLO 15:

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 5,6 g -
 5 de N-(2-nitrofenil)-etilendiamina y 4,6 g de glicidilfeniléter se prepararon 7,1 g (70% de la teoría) del 3-
 β -(2-nitrofenilamino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-
 propano de color naranja con un punto de fusión de 90 a
 95°C.

10 El clorhidrato, preparado según el Ejemplo 5,
 posee un punto de fusión de 156 a 158°C. Color: amarillo.

EJEMPLO 16:

3,6 g de N-(3-nitrofenil)-etilendiamina, 3 g de
 glicidilfeniléter y 15 ml de isopropanol fueron reunidos
 15 a temperatura ambiente. Tras reposar durante aproximada-
 mente una hora resultó con calentamiento una solución -
 transparente, a partir de la cual después de reposar du-
 rante la noche se separó un producto de color amarillo.
 El 3- β -(3-nitrofenil-amino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fe-
 20 noxi-propano resultante de este modo fundía después de -
 la recristalización en etanol a 121 hasta 123°C. Rendi-
 miento: 4,1 g (62,9% de la teoría).

A una suspensión de 4 g de 3- β -(3-nitrofenila-
 25 mino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano en 50 ml de
 agua se añadió gota a gota con agitación a 90°C ácido -
 clorhídrico 2 n hasta tanto que se alcanzó un valor de -
 pH de 5. La solución caliente fue succionada a través de
 una frita y después de la inoculación fue enfriada lenta

mente. El clorhidrato de 3- β -(3-nitrofenilamino)-etil- γ -amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano separado por cristalización fue filtrado con succión y secado a 100°C. Punto de fusión 159 a 161°C.

5 Bromhidrato: punto de fusión 139 a 143°C.

Hemisulfato: punto de fusión 182 a 185°C.

EJEMPLO 17:

4 g de 3- β -(3-nitrofenilamino)-etil- γ -amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano en 60 ml de metanol fueron ca-
 10 lentados a 80°C durante 16 horas a una presión de hidrógeno de 60 atmósferas en un autoclave con catalizador -
 preparado a partir de 5 g de níquel Raney. Después de -
 ello el catalizador fue retirado por filtración de la so-
 lución, el filtrado fue concentrado hasta dejar 20 ml, -
 15 fue diluido con 20 ml de acetona y se introdujo cloruro de hidrógeno hasta la total precipitación. Después de la
 filtración con succión y del lavado con acetona la sus-
 tancia fue secada a temperatura ambiente. Se obtuvieron
 2,68 g (53,6% de la teoría) de triclorhidrato de 3- β -
 20 (3-aminofenilamino)-etil- γ -amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propa-
 no, que se descomponía entre 160 y 170°C.

EJEMPLO 18:

Análogamente al Ejemplo 12, a partir de 8,3 g
 de N-(4-metoxifenil)-etilendiamina y 7,5 g de glicidil-
 25 feniléter se obtienen 7,8 g (49,4 % de la teoría) de -
 3- β -(4-metoxifenilamino)-etil- γ -amino-2-hidroxi-1-fenoxi
 propano con un punto de fusión de 112 a 114°C. El clorhi-
 drato, preparado según el Ejemplo 5, posee un punto de -

fusión 183 a 185°C.

EJEMPLO 19:

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 11,1 g de N-fenil-etilendiamina y 12,2 g de glicidilfeniléter en 70 ml de isopropanol se obtienen 9,3 g (39,8 % de la teoría) de 3-(β-fenilamino-etil)amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano de punto de fusión 109 a 113°C. El diclorhidrato de 3-(β-fenilaminoetil)-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano, obtenido por disolución de esta sustancia en etanol e introducción de cloruro de hidrógeno, posee después de la 10 recristalización en etanol un punto de fusión de 145 a 153°C.

EJEMPLO 20:

Una mezcla de 30 g de N-(2,6-diclorofenil)-etilendiamina y 9,3 g de 3-cloro-2-hidroxi-1-fenoxi-propano fue calentada a 120°C durante 10 horas. Después del enfriamiento se agregaron a la mezcla 50 ml de ácido clorhídrico 2 n, se filtró con succión y el producto obtenido se lavó con agua y con etanol. Tras el secado se obtuvieron 13,6 g de clorhidrato de 3-β-(2,6-diclorofenilamino)-etil-7-amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propano (≈ 69,4% de la teoría referido a 3-cloro-2-hidroxi-1-fenoxi-propano) con un punto de fusión 145 a 148°C. 20

La recuperación de la N-(2,6-diclorofenil)-etilendiamina empleada en exceso es posible del modo descrito en el Ejemplo 3. 25

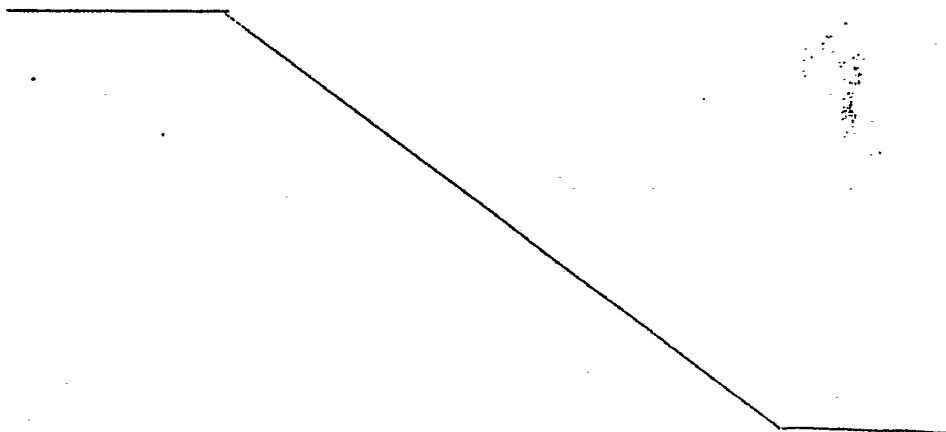
EJEMPLO 21:

Una mezcla de 5 g de 3-amino-2-hidroxi-1-fenoxi

-propano y 6,7 g de N-(β -cloroetil)-2,6-dicloroanilina fue calentada a 120 hasta 140°C durante 8 horas. A continuación se agregaron 25 ml de ácido clorhídrico 2 n a la masa fundida todavía tibia. El precipitado que se separó
5 fue aislado y recristalizado en etanol. Se obtuvieron - 3,4 g (28,9 % de la teoría) de clorhidrato de 3- β -(2,6-diclorofenilamino)-etil- γ -amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propa- no con un punto de fusión de 139 hasta 148°C.

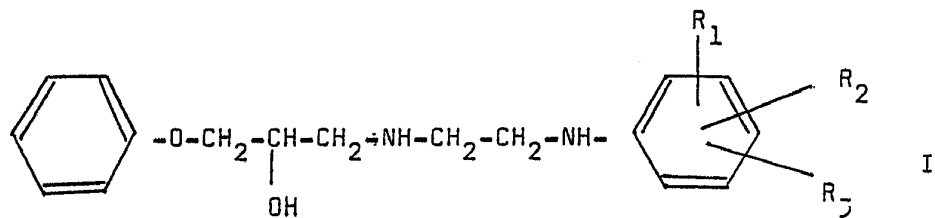
EJEMPLO 22:

10 A una suspensión de 12,6 g de 4-bromoanilina y 9,7 g de cloruro de aluminio anhidro en 35 ml de tolueno se añadió gota a gota a 90°C una solución de 14 g de --
1-(2-hidroxi-3-fenoxi-propil)-aziridina en 20 ml de to-
lueno. A continuación se agitó durante 90 minutos más a
15 90°C. Tras el enfriamiento se agregaron a la mezcla gota a gota 90 ml de lejía de sosa al 30%, la mezcla enfriada fue succionada a través de una frita y el residuo fue la-
vado con agua y tolueno. Tras la recristalización del -
residuo en etanol se obtuvieron 4,9 g (18,4 % de la teo-
20 ria) de 3- β -(4-bromo-fenilamino)-etil- γ -amino-2-hidroxi-1-fenoxi-propa- no con un punto de fusión de 106 a 110°C.



- REIVINDICACIONES -

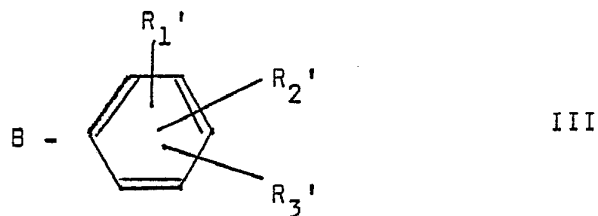
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de fenoxialcanolaminas de la fórmula general



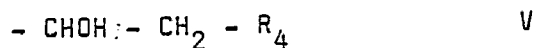
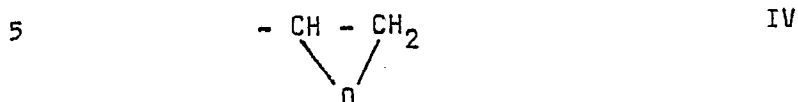
5 y sus sales por adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente compatibles, en donde los radicales R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, - significan hidrógeno, grupos alcohilo inferior con 1 a 2 átomos de carbono, grupos metoxi, halógeno, grupos nitro, amino o acilamino, caracterizado porque se hace reaccionar
10 un compuesto de la fórmula general



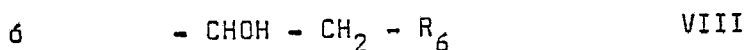
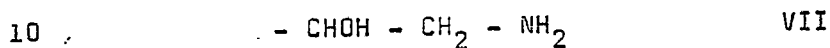
con un compuesto de la fórmula general



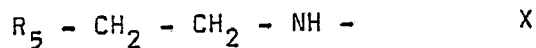
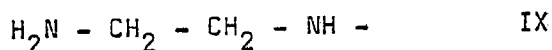
en donde R_1' , R_2' y R_3' poseen los mismos significados que R_1 , R_2 y R_3 significan un grupo amino provisto con un grupo protector, A significa uno de los radicales de las fórmulas generales



o mezclas de los radicales IV y V o

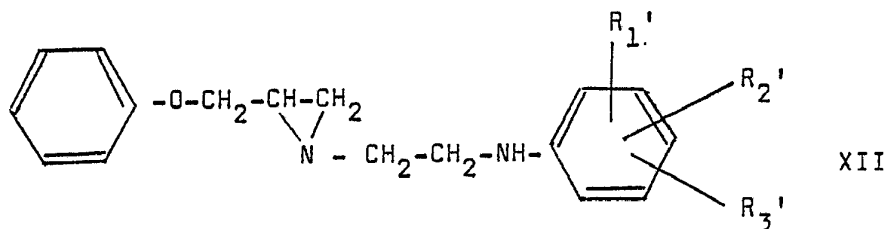


y B significa un radical de las fórmulas generales



en donde R_4 significa un átomo de halógeno tal como bromo o cloro o el radical de un ácido sulfónico, R_5 significa un grupo intercambiable tal como un átomo de halógeno o el radical de un ácido sulfónico, por ejemplo del ácido bencenosulfónico o del ácido toluenosulfónico, y uno de los radicales R_6 y R_7 significa un grupo amino y el otro

de los radicales R_6 y R_7 significa un grupo aziridino, que está unido a través del átomo de N con el grupo metileno - en el radical de la fórmula VIII o con el anillo fenilo en la fórmula III, con la condición de que, cuando A representa un radical de la fórmula IV ó V o mezclas de los mismos, entonces B es un radical de la fórmula IX, y cuando A significa un radical de la fórmula VI, entonces B significa un radical de la fórmula IX y cuando A significa un radical - de la fórmula VII, entonces B significa un radical de la fórmula X, y cuando A significa un radical de la fórmula VIII, entonces B significa un radical de la fórmula XI, se hidroliza, por calentamiento en ácidos minerales diluidos, un derivado de aziridina de la fórmula general



en donde los radicales R'_1 , R'_2 y R'_3 poseen los significados arriba mencionados, obtenido en la reacción de un compuesto de la fórmula II, en la que A significa un radical de la fórmula VI, con un compuesto de la fórmula III, en que B significa un radical de la fórmula IX, eventualmente se separan grupos protectores existentes, en caso deseado se reducen grupos nitro existentes, en caso deseado se acilan grupos amino existentes y/o en caso deseado se transforman los compuestos de la fórmula general I, con ácidos

orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles, en sus sales por adición de ácido, o se transforman sales - por adición de ácido obtenidas de compuestos de la fórmula general I en las bases libres.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte.

 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a tem
10 peraturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición.

 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción de un compuesto de la fórmula general II, en la que A significa el radical VI,
15 con un compuesto de la fórmula general III, en la que B significa el radical IX, se lleva a cabo en presencia de una base apropiada, tal como por ejemplo trietilamina.

 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción de un compuesto de la
20 fórmula general II, en la que A significa el radical VIII, con un compuesto de la fórmula general III, en la que B - significa el radical XI, se lleva a cabo en presencia de un ácido o de un catalizador tal como NH_4Cl ó AlCl_3 .

 6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERI
25 VADOS DE FENOXIALCANOLAMINAS".

Tal como se describe y reivindica en la presen-

te Memoria Descriptiva que consta de treinta hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 30-NOV. 1978
CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.

