



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
		470396	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		6-4-79	

Concedido el Registro de esta invención con los datos que figuran en el presente documento y sus modificaciones, con-
tenido en el presente documento.

PATENTE DE INVENCION

10 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
20 NUMERO		
28 28 15 926.4	13 abril 1978	ALEMANIA

17 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 209/88; A61K 31/40	

5A TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la preparación de derivados de carbazolil-(4)-oxi-propa-
nolamina"

71 SOLICITANTE (ES)

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6800 Mannheim-Waldhof, (Alemania)

72 INVENTOR (ES)

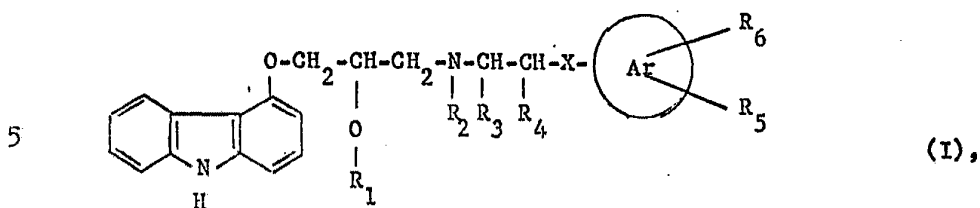
Dr. phil. Fritz Wiedemann, Dr. rer. nat. Wolfgang Kampe, Dr. rer. nat. Max Thiel,
Dr. med. vet. Gisbert Sponer, Dr. med. Egon Roesch y Prof. Dr. med. Karl Dietmann

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

Carlos Fernandez Candelas

El presente invento concierne a un procedimiento para la -
 preparación de nuevos derivados de carbazolil-(4)-oxi-propanolamina
 de la fórmula general I, a sus sales con ácidos fisiológicamente com-
 patibles, para su utilización para la preparación de medicamentos.



En la fórmula general I

- R_1 significa hidrógeno, un grupo alcanoilo inferior o un grupo - -
 aroilo;
- R_2 significa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo aril-
 alcoholo;
- 10 R_3 significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior;
- R_4 significa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o, en el caso de
 que X represente un átomo de oxígeno, conjuntamente con R_5 también -
 el grupo $-CH_2-O-$,
- 15 X significa una línea de valencia, un grupo $-CH_2$, un átomo de oxí-
 geno o un átomo de azufre;
- Ar significa un radical arilo monocíclico o bicíclico, así como pi-
 ridina;
- R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o distintos, significan en cada caso
 20 hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo aminocarbo-
 nilo, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi inferior, un grupo aralcohol

oxi, un grupo alcoholmercapto inferior, un grupo alcohol-sulfinilo inferior, un grupo alcohol-sulfonilo inferior, o también en común un grupo metilendioxi.

5 Los radicales alcoholo inferiores de los substituyentes R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 contienen 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono, y pueden ser de cadena recta o ramificados, Han de mencionarse como preferidos los radicales metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo y n-butilo.

10 Grupos alcanóilo inferiores son grupos con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente los grupos formilo, acetilo, propionilo y pivaloilo.

El grupo aroílo significa preferiblemente el grupo benzóilo o naftóilo.

15 Un grupo arilalcoholo es preferiblemente el grupo bencilo, pero pueden entrar en consideración también los grupos fenil-etilo o fenil-propilo.

Como halógenos se entienden flúor, cloro y bromo.

20 Un grupo alcoxi, alcoholmercapto, alcohol-sulfinilo y alcohol-sulfonilo inferior puede contener 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono. Se prefieren los grupos metoxi y/o etoxi, el grupo metilmercapto, el grupo metilsulfinilo y el grupo metilsulfonilo.

El grupo aralcoholoxi significa preferentemente el grupo benciloxi.

25 Como Ar han de entenderse radicales arilo carbocíclicos monocíclicos y bicíclicos, pudiendo un anillo también estar hidrogena-

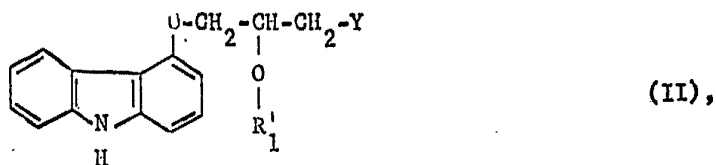
do parcialmente. Se prefieren los radicales fenilo, naftilo, indanilo y tetrahidronaftilo.

Como ejemplo de un radical, en el cual R_4 y R_5 forman conjuntamente un grupo $-\text{CH}_2-\text{O}$; cuando X significa oxígeno, ha de mencionarse el radical 1,4-benzodioxanil-(2)-metilo.

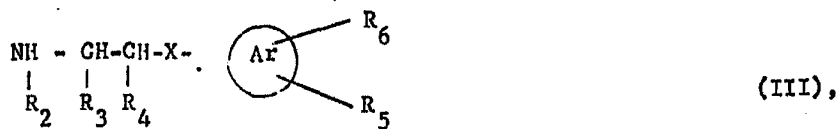
Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles manifiestan en el ensayo farmacológico efectos vasodilatadores y bloqueadores de β -receptores, y por lo tanto son apropiados para el tratamiento y la profilaxis en el caso de enfermedades circulatorias y cardíacas, por ejemplo hipertensión y angina pectoral.

Ya se conocen a partir de la memoria de patente alemana 22 40 599, derivados de carbazol que bloquean la actividad de los β -receptores del simpático.

La preparación de los compuestos está caracterizada porque a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en que Y representa un grupo reactivo y R'_1 tiene los significados indicados para R_1 , o Y y R'_1 significan conjuntamente una línea de valencia, con un compuesto de la fórmula III

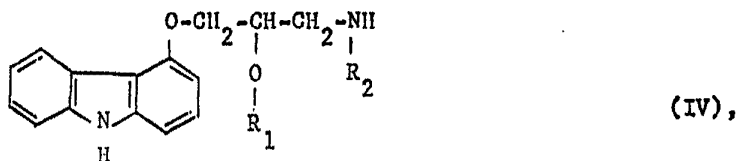


en que $\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{X}, \text{Ar}, \text{R}_5$ y R_6 tienen los significados indicados;

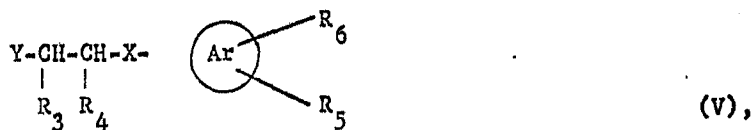
o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV

5



en que R_1 y R_2 tienen los significados indicados, con un compuesto -
de la fórmula V

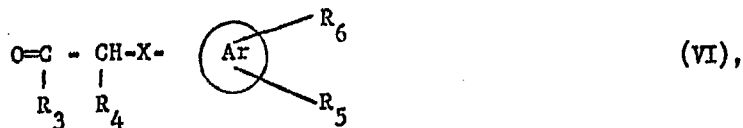


en que $\text{Y}, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{X}, \text{Ar}, \text{R}_5$ y R_6 tienen los significados indicados;

10

o

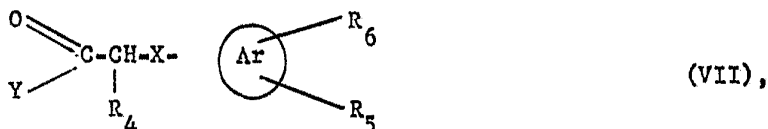
c) se reduce una mezcla de un compuesto de la fórmula IV y un com-
puesto de la fórmula VI



en que $\text{R}_3, \text{R}_4, \text{X}, \text{Ar}, \text{R}_5$ y R_6 tienen los significados indicados;

o

d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula VII



5 en que Y, R₄, X, Ar, R₅ y R₆ tienen los significados arriba indicados, y se reduce la amida obtenida,

después de lo cual eventualmente los compuestos de la fórmula general I, preparados según los modos de procedimiento anteriores, son transformados en otros compuestos de la fórmula general I, así como en caso deseado los compuestos obtenidos de la fórmula general I se transforman en sus sales farmacológicamente compatibles.

Grupos reactivos Y de los compuestos de las fórmulas II, V y VII son especialmente radicales ácidos, por ejemplo de hidrácidos halogenados o ácidos sulfónicos.

15 Los modos de procedimiento a) y b) según el invento, son realizados convenientemente en un disolvente orgánico inerte en las condiciones de reacción, por ejemplo tolueno, dioxano, etilenglicoldimetiléter, isopropanol o dimetilformamida, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos. Las reacciones de los epóxidos de la fórmula II (Y y R'₁ significan conjuntamente una línea de valencia) con las aminas de la fórmula III se pueden realizar, no obstante, también tras mezclar los componentes de la reacción, de-

20

jando reposar a temperatura ambiente o por calentamiento. Según el modo de procedimiento c) se hidrogena una amina de la fórmula IV con un compuesto carbonílico de la fórmula VI en un disolvente apropiado (por ejemplo metanol) en presencia de un catalizador (por ejemplo níquel Raney).

La reducción de las amidas obtenidas según el modo de procedimiento d) se efectúa mediante hidruros metálicos complejos, por ejemplo hidruro de litio y aluminio. La esterificación de compuestos de la fórmula I con $R_1 = H$ puede efectuarse por reacción con un halógeno de ácido o anhídrido de ácido, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos (por ejemplo piridina, trietilamina), y la eliminación de un grupo protector de bencilo eventualmente presente se puede efectuar por hidrogenación catalítica con catalizadores de metales nobles.

Los compuestos de partida empleados en el procedimiento según el invento son compuestos conocidos por lo general de la bibliografía. Compuestos nuevos son obtenidos en general de modo análogo al procedimiento descrito para la preparación de estos compuestos conocidos. Así, las aminas de la fórmula III son preparadas preferiblemente por reacción de halógeno-alcohol-nitrilos con correspondientes fenoles, naftoles o compuestos arílicos (por ejemplo cloroacetonitrilo y fenol) y subsiguiente hidrogenación en presencia de amoníaco.

Las aminas de la fórmula general IV pueden obtenerse a partir del conocido 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol (véase memoria de patente alemana 22 40 599) por reacción con amoníaco líquido.

Compuestos reactivos de la fórmula general V, por ejemplo ésteres de ácido para-toluenosulfónico, son preparados por lo general a partir de los correspondientes fenoles, naftoles o compuestos arílicos, por reacción con halógeno-alcoholes y subsiguiente esterificación con ácido para-toluenosulfónico.

Los compuestos carbonílicos de la fórmula general VI y los cloruros de ácidos de la fórmula general VII son obtenidos a partir de correspondientes fenoles, naftoles y compuestos arílicos mediante reacciones con apropiados compuestos halogenoalcohólicos.

Una posterior transformación de un compuesto de la fórmula general I en otro compuesto de la fórmula general I puede realizarse por ejemplo por oxidación, por ejemplo mediante transformación de un grupo alcoholmercapto en un grupo alcoholulfínico o alcoholulfónico. Además de ello, se pueden eterificar o esterificar grupos hidroxilo de acuerdo con métodos conocidos, o a la inversa se pueden transformar grupos éster y eter en grupos hidroxilo.

Para la transformación de los compuestos de la fórmula I - en sus sales farmacológicamente inocuas se hacen reaccionar éstas, - preferiblemente en un disolvente orgánico, con la cantidad equivalente de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido benzoico, etc.

Los compuestos según el invento de la fórmula I se pueden desdoblar en las formas ópticamente activas a partir de sus mezclas racémicas según métodos en sí conocidos, pasando por las sales diaz

tereoisómeras. Para el desdoblamiento de racematos se pueden utilizar, por ejemplo, ácido tartárico, ácido málico, ácido camfórico, y ácido camfosulfónico.

5 Para la preparación de medicamentos, las sustancias I son mezcladas de manera en sí conocida con sustancias excipientes, aromáticas, saporíferas y colorantes farmacéuticas apropiadas y son con formadas por ejemplo a la forma de tabletas o grageas o son suspendi das o disueltas, con adición de sustancias auxiliares adecuadas, en agua o en un aceite, por ejemplo en aceite de oliva.

10 Las nuevas sustancias I de acuerdo con el invento y sus sales se pueden administrar por vía enteral o parenteral en forma líquida o sólida. Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales para soluciones inyectables, tales como agentes estabilizadores, inductores de diso-
15 lución o tampones, Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartra to y citrato, etanol, formadores de complejos (tales como ácido etil endiaminotetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) líquido) para la regulación de la viscosidad. Sustancias excipientes sólidas son, por
20 ejemplo, almidón, lactosa, manita, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteático), gelatinas, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas vegetales y animales, y polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles); pre-
25 parados apropiados para la administración por vía oral pueden conte-

ner en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

El invento es explicado con mayor detalle con ayuda de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

5 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-metoxifenil)-etilamino]-propanol-(2)

6,0 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 7,6 g de 2-(2-metoxifenil)-etilamina son agitados a 70°C durante 20 horas. Se tritura con éter, se filtra con succión y se recristaliza en acetato de etilo utilizando carbón activo y tierra de blanqueo.

10 Rendimiento: 6,0 g (61 % de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión 135-136°C.

De manera análoga se obtienen:

a) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamino]-propanol-(2)

15 42 % de la teoría, punto de fusión 129-130°C, sal de ácido acético punto de fusión 180-183°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina.

b) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-piridil)-etilamino]-propanol-(2)

20 32 % de la teoría, punto de fusión 105-107°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(2-piridil)-etilamina.

c) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(4-piridil)-etilamino]-propanol-(2)

24 % de la teoría, punto de fusión 86-88°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(4-piridil)-etilamina.

d) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-(3-fenilpropilamino)-propanol-(2)

25 30 % de la teoría, sal de ácido succínico punto de fusión

98-99°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 3-fenilpropilamina.

e) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[4-fenil-butil-(2)-amino]-propanol-(2)

5 13 % de la teoría, punto de fusión 124-125°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 4-fenil-butil-(2)-amina.

Ejemplo 2

1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

10 22,6 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 17,4 g de 2-(2-metoxifenoxi)-etilamina en 75 ml de etilenglicoldimetiléter son agitados a 50°C durante 25 horas. Se lleva la mezcla hasta sequedad en el evaporador rotatorio, se tritura con óter y se recristaliza en acetato de etilo con utilización de carbón activo.

Rendimiento: 15,1 g (39 % de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión 114-115°C.

15 De manera análoga, se obtiene:

a) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-fenoxi-etilamino]-propanol-(2)

32 % de la teoría, punto de fusión 105-107°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-fenoxi-etilamina.

b) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[1-fenoxi-propil-(2)-amino]-propanol-(2)

20 31 % de la teoría, clorhidrato, punto de fusión 116-119°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 1-fenoxi-propil-(2)-amina.

c) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[1,4-benzodioxanil-(2)-metilamino]-propanol-(2)

25 28 % de la teoría, punto de fusión 129-131°C, a partir de

4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(aminometil)-1,4-benzodioxano.

d) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(4-carbamoilfenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

13 % de la teoría, punto de fusión 120-122°C, a partir de

5 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(4-carbamoilfenoxi)-etilamina.

Ejemplo 3

1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-etoxifenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

6,0 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 9,1 g de 2-(2-eto
xifenoxi)-etilamina son agitados a 70°C durante 20 horas. Tras enfriar
10 se agita con éter, se filtra con succión y el residuo se recristali-
za en acetato de etilo, utilizando carbón activo y tierra de blan-
queo. Rendimiento: 4,4 g (42 % de la teoría) cristales incoloros, -
punto de fusión 127,5 - 128,5°C.

De manera análoga, se obtienen:

15 a) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(4-fluorofenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

56 % de la teoría, punto de fusión 145-146°C, a partir de
4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(4-fluorofenoxi)-etilamina.

20 b) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(4-ter.-butilfenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

51 % de la teoría, punto de fusión 127-128°C, a partir de
4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(4-ter.-butilfenoxi)-etilamina.

c) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2,3-dimetilfenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

25 51 % de la teoría, punto de fusión 128-129°C, a partir de

4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(2,3-dimetilfenoxi)-etilamina.

d) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-(2-[indánil-(5)-oxi]-etilamino)-propanol-
(2)

54 % de la teoría, punto de fusión 143-145°C, a partir de

5 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-[indánil-(5)-oxi]-etilamina.

e) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-(2-[naftil-(1)-oxi]-etilamino)-propanol-
(2)

64 % de la teoría, punto de fusión 116-119°C, a partir de

4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-[naftil-(1)-oxi]-etilamina.

10 f) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(3,4-metilendioxfenoxi)-etilamino]-
propanol-(2)

32 % de la teoría, punto de fusión 142-143°C, a partir de

4-(2,3-epoxipropoxi)carbazol y 2-(3,4-metilendioxfenoxi)-etilamina.

15 g) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2,6-dimetóxifenoxi)-etilamino]-propa
nol-(2)

65 % de la teoría, 136-138°C, a partir de 4-(2,3-epoxipro-

poxi)-carbazol y 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-etilamina.

h) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-metoxifenoxi)-propilamino]-propa
nol-(2)

20 83 % de la teoría, punto de fusión 137-157°C (mezcla bruta

de los diastereoisómeros), y a partir de ello, recristalizando dos

veces en acetato de etilo: 22 % de la teoría, punto de fusión 173-

175°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(2-metoxifenoxi)-

propilamina.

25 i) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-metilmercaptifenoxi)-etilamino]-

propanol-(2)

40 % de la teoría, punto de fusión 83-85°C, a partir de
4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(2-metilmercaptofenoxi)-etilamina.

k) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-benciloxifenoxi)-etilamino]-propa-
5 noL-(2)

56 % de la teoría, punto de fusión 138-139°C, a partir de
4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(2-benciloxifenoxi)-etilamina.

Las aminas de partida utilizadas en los Ejemplos 3c, 3d, -
3f, 3g y 3i se pueden preparar mediante reacciones análogas a las de
10 la bibliografía pasando por los correspondientes nitrilos.

2,3-dimetilfenoxi-acetonitrilo

100 g de 2,3-dimetilfenol, 57 ml de cloroacetonitrilo, 110
g de carbonato de potasio y 2,0 g de yoduro de potasio son agitados
a reflujo durante 5 horas en 300 ml de metiletilcetona. Se filtra -
15 con succión, se concentra, el residuo se destila y se obtienen 88,0
g de aceite incoloro, p.e.^x₁₃ 137-142°C. [p.e.^x = punto de ebullición]

Análogamente, por reacciones de 5-indanol, 3,4-metilen- -
dioxifenol o 2-(metilmercapto)-fenol con cloroacetonitrilo, se obtie-
nen:

20 indanil-(5)-oxi-acetonitrilo, p.e.₁₄ 162-165°C.

3,4-metilendioxifenoxi-acetonitrilo, p.e.₁₂ 170-175°C

2-metilmercaptofenoxi-acetonitrilo, p.f. 56-58°C, p.e.₁₂ 173-176°C.

2-[indanil-(5)-oxi]etilamina

109 g de indanil-(5)-oxi-acetonitrilo son hidrogenados en
25 presencia de níquel Raney en 700 ml de etanol y 180 ml de amoníaco -

líquido a 110 atmósferas y 90°C. Después de destilación se obtienen 86 g de aceite incoloro, p.e.₁₂ 154-156°C.

Análogamente, a partir de 2,3-dimetilfenoxi-acetonitrilo - o 3,4-metilendioxfenoxi-acetonitrilo, mediante hidrogenación, se obtienen:

2-(2,3-dimetilfenoxi)-etilamina, p.e.₁₂ 129-132°C.

2-(3,4-metilendioxfenoxi)-etilamina, p.e.₁₃ 162-164°C.

2-(2-metilmercaptofenoxi)-etilamina

26,7 g de (2-metilmercaptofenoxi)-acetonitrilo son reducidos con 8,5 g de hidruro de litio y aluminio en 1,3 litros de éter (reflujo durante 4 horas). Después de tratamiento usual y destilación - se obtienen 21,0 g de aceite incoloro, p.e._{0,1} 117-120°C.

Análogamente, por reducción de 2,6-dimetoxifenoxi-acetonitrilo se obtiene

2-(2,6-dimetóxifenoxi)-etilamina, p.e.₁₂ 160-162°C.

Ejemplo 4

1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-metilfenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

6,0 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 7,6 g de 2-(2-metilfenoxi)-etilamina son agitados durante 20 horas a 70°C. Se disuelve en cloruro de metileno y la mezcla se separa por cromatografía en una columna de gel de sílice (500 ml) con los agentes aluyentes cloruro de metileno, cloruro de metileno-acetato de etilo (9:1 y 7:3), acetato de etilo y acetato de etilo-metanol (9:1). Orden de sucesión de la elución : amina terciaria, amina secundaria, amina primaria de partida. Tras triturar con éter y recristalizar en acetato de etilo

con utilización de carbón activo y tierra de blanqueo, se obtienen 5,2 g (53 % de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión - 125-126°C.

De manera análoga se obtienen:

5 a) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(3-metilfenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

43 % de la teoría, punto de fusión 129-130°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(3-metilfenoxi)-etilamina.

10 b) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-clorofenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

26 % de la teoría, punto de fusión 111-112°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(2-clorofenoxi)-etilamina.

15 c) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(3-metoxifenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

22 % de la teoría, punto de fusión 111-113°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(3-metoxifenoxi)-etilamina.

d) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(4-metoxifenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

20 48 % de la teoría, punto de fusión 106-108°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(4-metoxifenoxi)-etilamina.

e) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-metoxifenilmercapto)-etilamino]-propanol-(2)

15 % de la teoría, punto de fusión 108-109°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(2-metoxifenilmercapto)-etilamina.

f) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[1-(2-metoxifenoxi)-propil-(2)-amino]-propanol-(2).

85 % de la teoría, punto de fusión 112-125°C (mezcla bruta de los diastereoisómeros), y a partir de ello, por recristalización en etanol, acetato de etilo y tolueno-isopropanol, cristales incoloros, punto de fusión 140-141°C, y a partir de las aguas madres otro producto. Punto de fusión: 121,5°C-122,5°C, a partir de 4-(2,3-epoxi propoxi)-carbazol y 1-(2-metoxifenoxi)-propil-(2)-amina.

g) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-metilsulfinilfenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

25 % de la teoría; oxalato a partir de 126°C, descomposición; a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 2-(2-metilsulfinilfenoxi)-etilamina.

El compuesto se obtiene también por oxidación de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-metilmercaptofenoxi)-etilamino]-propanol-(2), véase Ejemplo 3i, con la cantidad equivalente de peróxido de hidrógeno en ácido acético a temperatura ambiente.

Las aminas de partida de los Ejemplos 4e, 4f y 4g se pueden preparar mediante reacciones análogas a las de la bibliografía, del modo que sigue:

2-(2-metoxifenilmercapto)-etilamina

Por reacción de orto-(2-cloroetilmercapto)-anisol en amoníaco líquido (8 horas, 120°C); aceite, p.e. _{0,05} 118-122°C, clorhidrato punto de fusión 163-167°C.

1-(2-metoxifenoxi)-propil-(2)-amina

Por hidrogenación de 2-metoxifenoxi-acetona en amoníaco-etanol (120 atmósferas, 90°C), aceite, p.e.₁₃ 144-146°C, oxalato, punto de fusión 199-200°C (descomposición).

2-(2-metilsulfinilfenoxi)-etilamina

5 Por oxidación de 2-(2-metilmercapto)-etilamina con 1 equivalente de perhidrol (al 30 %) en ácido acético a temperatura ambiente; aceite, oxalato punto de fusión 174-175°C.

Ejemplo 5

10 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

15 15,1 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y 16,2 g de N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-bencilamina en 50 ml de etilenglicoldimetiléter son calentados a reflujo durante 24 horas. Se lleva hasta sequedad, se purifica sobre una columna de gel de sílice con los agentes eluyentes cloruro de metileno, cloruro de metileno-acetato de etilo (9:1 y 7:3), acetato de etilo, y el residuo de la fracción principal se tritura con éter. Rendimiento: 25,0 g (80 % de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión 97-99°C.

De manera análoga, se obtienen:

20 a) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[N-metil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-propanol-(2)

22 % de la teoría, aceite incoloro, clorhidrato punto de fusión 109°C (ligero desprendimiento de gases), a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y N-metil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamina.

25 b) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[N-butil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-

propanol-(2)

84 % de la teoría, aceite incoloro, clorhidrato punto de fusión 169-170°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-butilamina.

5 c) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[N-bencil-2-(5-carbamoil-2-piridiloxi)-etilamino]-propanol-(2)

80 % de la teoría, punto de fusión 165-167°C, a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol y N-[2-(5-carbamoil-2-piridiloxi)-etil]-bencilamina.

10 Ejemplo 6

Clorhidrato de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-2-formiloxi-3-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-propano

15 Se hace actuar sobre 7,9 g de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-propanol-(2) una mezcla de anhídridos de ácido fórmico y de ácido acético, preparada a partir de 3 ml de ácido fórmico y 6 ml de anhídrido de ácido acético, durante 2 1/2 días a temperatura ambiente, se vierte en hielo/agua, se neutraliza con solución de bicarbonato de sodio, se extrae con cloruro de metileno y se precipita el clorhidrato a partir de una solución etérea del residuo de extracto. Rendimiento: 8,1 g (91 % de la teoría) de cristales incoloros, a partir de 85°C sinterización, a partir de 120°C formación de burbujas.

20 Ejemplo 7

25 Clorhidrato de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-2-pivaloiloxi-3-[N-bencil-2-(2-metoxi-fenoxi)-etilamino]-propano

A una solución de 7,0 g de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-propanol-(2) en 35 ml de piridina se incorporan 1,9 ml de cloruro de ácido pivalico. Tras reposar durante la noche se vierte en agua, se recoge en cloruro de metileno, se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se precipita en clorhidrato a partir de una solución etérea de la base. Rendimiento: 6,6 g (77 % de la teoría) de cristales incoloros, síntesis a partir de 102°C, punto de fusión 120°C (ligero desprendimiento de gases).

De manera análoga, mediante benzoilación se obtiene: Clorhidrato de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-2-benzoiloxi-3-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-propano

70 % de la teoría, punto de fusión 113°C (ligero desprendimiento de gases).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-2-formiloxi-3-[2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-propano.

2,2 g de clorhidrato de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-2-formiloxi-3-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-propano son hidrogenados a presión normal en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto en presencia de 0,3 g de paladio al 10 % sobre carbón. El residuo, obtenido tras filtrar con succión y concentrar, se vuelve cristalino al tratarse a fondo con éter. Rendimiento: 1,3 g (70 % de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión 62°C (con formación de burbujas).

De manera análoga, se obtienen:

a) Clorhidrato de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-2-pivaloiloxi-3-[2-(2-metoxi
fenoxi)-etilamino]-propano

85 % de la teoría, punto de fusión 199-201°C (ligero des-
prendimiento de gases), por hidrogenólisis de clorhidrato de 1-[car-
bazolil-(4)-oxi]-2-pivaloiloxi-3-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)-etila-
mino]-propano.

b) Clorhidrato de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-2-benzoiloxi-3-[2-(2-metoxi
fenoxi)-etilamino]-propano

84 % de la teoría, punto de fusión 102°C (con desprendi- -
miento de gases), por hidrogenólisis de clorhidrato de 1-[carbazolil-
(4)-oxi]-2-benzoiloxi-3-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)-etilamino]-pro-
pano.

c) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(5-carbamoil-2-piridiloxi)-etilamino]-
propanol-(2)

Punto de fusión 176-178°C, por hidrogenólisis de 1-[carba-
zolit-(4)-oxi]-3-[N-bencil-2-(5-carbamoil-2-piridiloxi)-etilamino]-
propanol-(2)

d) 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-hidroxifenoxi)-etilamino]-propanol-
(2)

77 % de la teoría, clorhidrato punto de fusión 214-215°C,
por hidrogenólisis de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(2-benciloxifenoxi)-
etil-amino]-propanol-(2).

Ejemplo 9

1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[2-(5-fluor-2-metoxifenoxi)-etilamino]-pro-
panol-(2)

7,0 g de 1-amino-3-[carbazolil-(4)-oxi]-propanol-(2), 9,2 g de éster [2-(5-fluor-2-metoxifenoxi)-etilico] de ácido para-toluenosulfónico y 3,8 ml de trietilamina son agitados a 70°C durante 20 horas en 20 ml de dimetilformamida. Se vierte en lejía de sosa diluida, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se purifica por cromatografía tal como se indica en el Ejemplo 4. Tras recristalizar en acetato de etilo con utilización de carbón activo y tierra de - - blanqueo, se obtienen 2,7 g (23 % de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión 146-147°C.

10 Los compuestos de partida pueden ser preparados del siguiente modo:

1-amino-3-[carbazolil-(4)-oxi]-propanol-(2)

40 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-carbazol son agitados a 50°C (en autoclave) durante 24 horas con 500 ml de amoníaco líquido en 2 litros de metanol. Tras concentrar y recristalizar en etanol: 31 g - de cristales incoloros, punto de fusión 141-143°C.

15 Ester [2-(5-fluor-2-metoxifenoxi)-etilico] de ácido para-toluenosulfónico.

40,4 g de 5-fluor-2-metoxifenol, 24,6 ml de 2-cloroetanol y 20,7 g de hidróxido de potasio son agitados a 70°C durante 2 horas en 100 ml de dimetilformamida. Se vierte en agua, se extrae con cloruro de metileno, el residuo de extracto se destila en alto vacío y se obtienen 11,3 g de 2-(5-fluor-2-metoxifenoxi)-etanol, aceite incoloro, que solidifica al reposar, punto de fusión 43-45°C. La reacción 25 ulterior con cloruro de ácido para-toluenosulfónico proporciona el -

tosilato, punto de fusión 66-68°C (en etanol).

Ejemplo 10

1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[1-(2-metoxifenoxi)-propil-(2)-amino]-propanol-(2)

5 Se hidrogena una mezcla de 8,1 g de 1-amino-3-[carbazolil-(4)-oxi]-propanol-(2) y 6,0 g de (2-metoxifenoxi)-acetona en 250 ml de metanol en presencia de 1,0 g de paladio al 10 % sobre carbón (5 atmósferas, 38°C) y el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía como en el Ejemplo 4. Tras triturar el residuo de la fracción principal se obtienen 5,5 g (41 % de la teoría) de cristales incoloros, punto de fusión 113-117°C, mezcla bruta de diastereoisómeros. Por recristalización en acetato de etilo y en etanol se obtiene a partir de ello un producto con punto de fusión constante 140-141°C.

10

Ejemplo 11

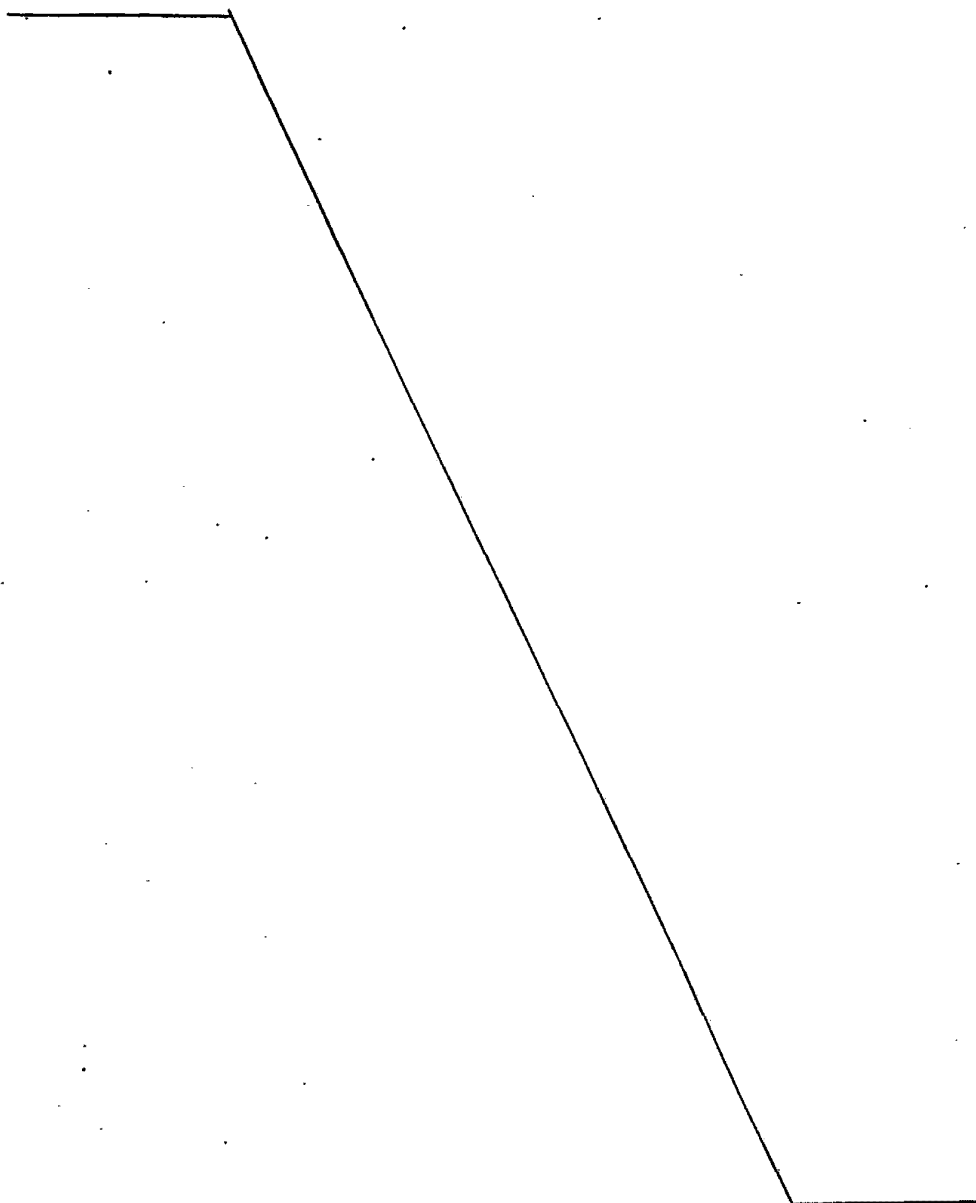
15 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[3-(2-metoxifenil)-propilamino]-propanol-(2)

 A una solución de 6,0 g de 1-amino-3-[carbazolil-(4)-oxi]-propanol-(2) y 3,3 ml de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno se añade gota a gota con agitación a temperatura ambiente una solución de 4,4 g de cloruro de ácido 3-(2-metoxifenil)-propiónico en 50 ml de cloruro de metileno, Tras reposar durante la noche se extrae por agitación con agua, la fase orgánica se seca, se concentra, el residuo se extrae por agitación con éter y se obtienen 8,2 g (84 % de la teoría) de 1-[carbazolil-(4)-oxi]-3-[3-(2-metoxifenil)-propionilamino]-propanol-(2), punto de fusión 142-144°C. 7,7 g de este producto intermedio son reducidos con 1,5 g de hidruro de litio y alumi

20

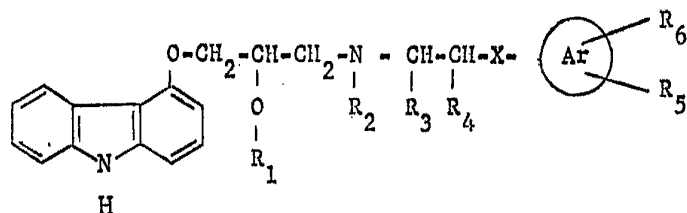
25

5 nio en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto (reflujo durante 20 ho- -
ras). El aceite obtenido después de tratamiento usual es purificado
por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (véase Ejemplo
4). Por recristalización en tolueno con utilización de carbón activo
y tierra de blanqueo se obtienen 2,1 g (28% de la teoría) de crista
les incoloros, punto de fusión 102-104°C.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de carbazolil-(4)-oxi-propanolamina de la fórmula general (I)

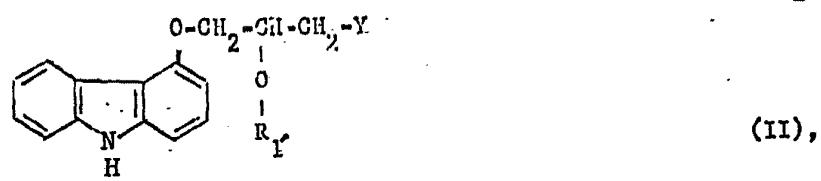


5 en la que R₁ significa hidrógeno, un grupo alcanoilo inferior o un grupo aroilo; R₂ significa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo atalcoholo; R₃ significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; R₄ significa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; X significa una línea de valencia, un grupo -CH₂-, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; Ar significa un radical arilo monocíclico o bicíclico o piridina; y R₅ y R₆, que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo aminocarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo aralcoholoxi, un grupo alcoholmercapto inferior, un grupo alcoholulfínico inferior, un grupo alcoholulfonilo inferior, o también en común un grupo metilendioxi, en donde en el caso de que X represente un átomo de oxígeno, R₄ y R₅ significan en común también el grupo -CH₂-O-, así como de sus sales fisiológicamente compatibles, -

10

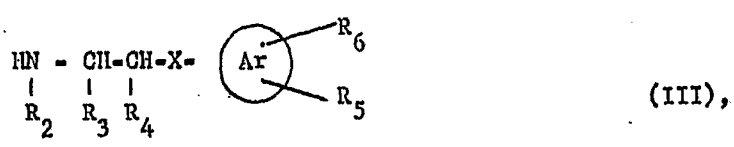
15

20 la general II



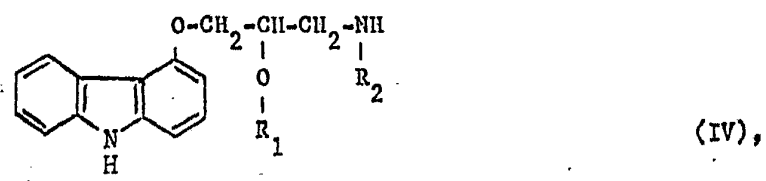
en que Y representa un grupo reactivo y R₁ tiene los significados señalados para R₁ o Y y R₁ significan conjuntamente una línea de valencia, con un compuesto de la fórmula III

5

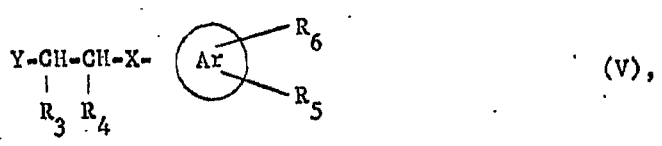


en que R₂, R₃, R₄, X, Ar, R₅ y R₆ tienen los significados arriba indicados, o b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV

10



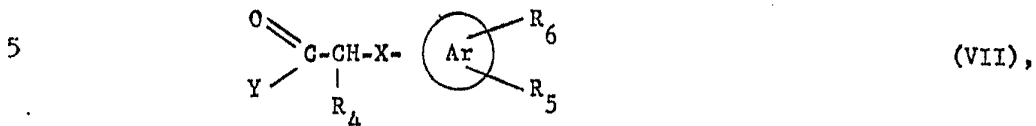
en que R₁ y R₂ tienen los significados indicados, con un compuesto de la fórmula V



en que Y, R₃, R₄, X, Ar, R₅ y R₆ tienen los significados indicados, o c) se reduce una mezcla de un compuesto de la fórmula IV y de un compuesto de la fórmula VI



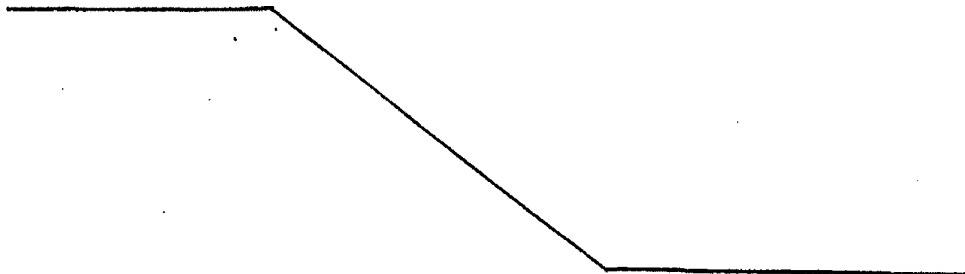
en que R_3 , R_4 , X , Ar , R_5 y R_6 tienen los significados indicados, o -
d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto
de la fórmula VII



en que Y , R_4 , X , Ar , R_5 y R_6 tienen los significados arriba indica-
dos, y se reduce la amida obtenida, después de lo cual eventualmente
los compuestos de la fórmula general I, preparados según los anterior
res modos de procedimiento, se transforman en otros compuestos de la
10 fórmula general I, así como en caso deseado los compuestos obtenidos
de la fórmula general I se transforman en sus sales fisiológicamente
compatibles.

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE -
CARBAZOLIL-(4)-OXI-PROPANOLAMINA"

15 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria -



Descriptiva, que consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6/ ABR. 1979

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS
PP

