



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101982900000821
Data Deposito	20/07/1982
Data Pubblicazione	20/01/1984

Titolo

NUOVE BENZAMIDOFENOSSI-PROPANOLAMINE CON ATTIVITA' FARMACOLOGICA, LORO SALI E PROCEDIMENTI DI FABBRICAZIONE RELATIVI

STAMPARE

9474 A/82

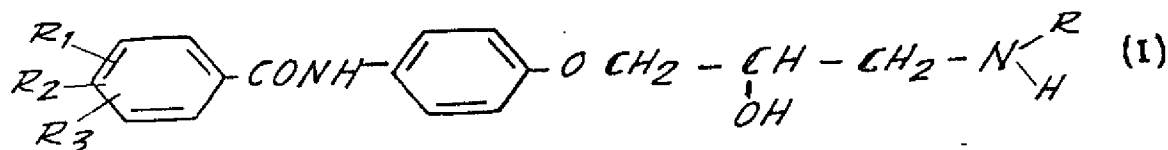
UFF. TECN. ING. A. MANNUCCI

Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo:
"benzamidofenossi-propanolamine con attività
farmacologica, loro sali e procedimenti di fabbrica-
zione relativi" di A.MENARINI S.a.s., di nazionalita'
Italiana, a Firenze, Via Sette Santi 3; invento-
ri Vittorio Pestellini, Danilo Giannotti, Alessan-
dro Giolitti, Mario Ghelardoni, Carlo Alberto Mag-
gi, Stefano Manzini, Guglielmo Grimaldi, Alberto
Meli.

Depositato il **20 LUG. 1982** N° Prov.

RIASSUNTO

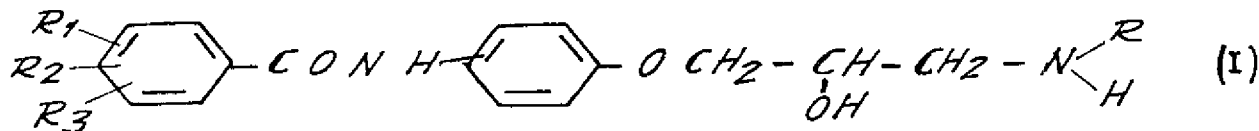
Composti secondo la formula generale I



dove R, rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchilico lineare o ramificato, saturo o insaturo, un gruppo arilalchilico, un gruppo arilico. R₁, R₂ ed R₃, che possono essere diversi, sono scelti fra un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo arilalchilico, un gruppo arilico, un gruppo ossidrilico, un gruppo ossialchilico, un gruppo tioalchilico, un gruppo tioarilalchilico, un gruppo NH₂, NH-alchile, N(alchile)₂, NH-CO-alchile, NH-CO-arile, NO₂, oppure R₁ ed R₂ possono congiuntamente formare un anello a 5-8 atomi di carbonio.

Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo:
 "Nuove benzamidofenossi-propanolamine con attività
 farmacologica, loro sali e procedimenti di fabbrica-
 zione relativi" di A.MENARINI S.a.s., di nazionalita'
 Italiana, a Firenze, Via Sette Santi 3; invento-
 ri Vittorio Pestellini, Danilo Giannotti, Alessan-
 dro Giolitti, Mario Ghelardoni, Carlo Alberto Mag-
 gi, Stefano Manzini, Guglielmo Grimaldi, Alberto
 Meli.

La presente invenzione si riferisce a nuove benzamidofenossi-
 propanolamine dotate di attività farmacologica, ai loro sali
 ed ai procedimenti di fabbricazione relativi.
 Composti rivendicati nel presente brevetto sono riferibili al-
 la formula Generale I



dove R rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo alchilico
 lineare o ramificato saturo o insaturo, un gruppo arilalchili-
 co, un gruppo arilico. R_1 , R_2 ed R_3 , che possono essere diver-
 si, sono scelti fra un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno,
 un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo arilal-
 chilico, un gruppo arilico, un gruppo ossidrilico, un gruppo
 ossialchilico, un gruppo tioalchilico, un gruppo tioarilalchi-
 lico, un gruppo NH_2 , NH -alchile, $\text{N}(\text{alchile})_2$, NH-CO alchile,
 NH-CO -arile, NO_2 , oppure R_1 ed R_2 possono congiuntamente forma-
 re un anello a 5-8 atomi di carbonio.

Esempi non limitativi dei composti riferibili alla formula generale I e compresi nella presente invenzione sono:

1) 1-isopropilamino-3[4(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=4-OCH_3$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 174-176°C (Cloridrato p.f. 192-94°C)
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1640 (CO)
 H-NMR(DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 1,15(d, 2xCH₃), 2,7-3,0(m, CH₂+CH),
 3,8-4,1(m, CH₂+CH), 6,9-8,3(m, 2xC₆H₄)

2) 1-t-butilamino-3[4(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo cloridrato

(Form. I $R=C(CH_3)_3HCl$ $R_1=4OCH_3$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 210-212°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1650 (CO)
 H-NMR(D₂O) $\int$ (p.p.m.) : 1,30(s, 3xCH₃) 2,8-3,2(m, CH₂+CH)
 3,5(s, CH₃) 3,7-4,4(m, CH₂+CH)
 6,5-7,6(m, 2xC₆H₄)

3) 1[4(p-etossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo cloridrato

(Form. I $R=CH(CH_3)_2HCl$ $R_1=4-OC_2H_5$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 215-217°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1640 (CO)
 H-NMR(DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 1,15(d, 2xCH₃) 1,25(t, CH₃)
 2,8-3,6(m, CH₂+CH) 3,8-4,3(m, 2xCH₂+CH)
 6,8-8,0(m, 2xC₆H₄) 10,0(s, NH)

4) 1[4(p-allilossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo cloridrato

(Form. I $R=CH(CH_3)_2HCl$ $R_1=4-OCH_2CH=CH_2$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 200-202°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1635 (CO)

5) 1-isopropilamino-3[4 (p-propilossi-benzamido) fenossi] 2-propanolo cloridrato

(Form. I $R=CH(CH_3)_2HCl$ $R_1=4-OC_3H_7$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 224-225°C
 I.R. (nujol) ν (cm^{-1}) : 1635 (CO)
 H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) : 0,95 (t, CH_3) 1,25 (d, $2 \times CH_3$)
 1,75 (s, CH_2) 2,8-3,4 (m, CH_2+CH) 3,7-4,4 (m, CH_2+CH)
 4 (t, CH_2) 6,8-8,1 (m, $2 \times C_6H_4$) 10,1 (s, NH)

6) 1-isopropilamino-3[4 (p-isopropilossibenzamido) fenossi] 2-propanolo cloridrato

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=4OCH(CH_3)_2$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 218-219°C
 I.R. (nujol) ν (cm^{-1}) : 1635 (CO)
 H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) : 1,20 (d, $4 \times CH_3$) 6,8-8,0 (m, $2 \times C_6H_4$)
 10,0 (s, NH)

7) 1[4 (p-butilossibenzamido) fenossi] -3-isopropilamino-2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=4-OC_4H_9$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 152-154°C
 I.R. (nujol) ν (cm^{-1}) : 1635 (CO)
 H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) : 1,05 (t, CH_3) 1,10 (d, $2 \times CH_3$)
 1,3-2,0 (m, $2 \times CH_2$) 2,7-3,1 (m, CH_2+CH)
 3,6-4,2 (m, CH_2+CH) 6,8-8,1 (m, $2 \times C_6H_4$) 10,0 (s, NH)

8) 1-isopropilamino-3[4 (p-pentilossibenzamido) fenossi] 2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=4-OC_5H_{11}$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 157-159°C
 I.R. (nujol) ν (cm^{-1}) : 1635 (CO)
 H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) : 0,95 (t, CH_3) 1,0 (d, $2 \times CH_3$)
 1,2-2,0 (m, $3 \times CH_2$) 2,6-3,0 (m, CH_2+CH)
 3,8-4,3 (m, CH_2+CH) 6,9-7,05 (m, $2 \times C_6H_4$) 10,0 (s, NH)

- I.R. (nujol) J (cm^{-1}) : 1635 (CO)
H-NMR (DMSO) J (p.p.m.) : 0,8 (t, CH_3) 1,10 (d, $2 \times \text{CH}_3$)
1,3-1,9 (m, $4 \times \text{CH}_2$) 2,9-3,6 (m, $\text{CH}_2 + \text{CH}$)
3,6-4,5 (m, $\text{CH}_2 + \text{CH}$) 6,8-8,2 (m, $2 \times \text{C}_6\text{H}_4$) 10,1 (s, NH)

- (Form. I $R = CH(CH_3)_2$ $R_1 = 4-OC_8H_{17}$ $R_2 = R_3 = H$)
 p.f. 116-118°C
 I.R. (nujol) $\cup$ (cm⁻¹) : 1645 (CO)

- (Form. I $R=CH(CH_3)_2HCl$ $R_1=4OCH_2-C_6H_5$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 217-220°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1645 (CO)
 E-NMR (DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 1,3 (d, 2xCH₃) 2,8-3,2 (m, CH₂+CH)
 3,8-4,4 (m, CH₂+CH) 5,2 (s, CH₂)
 6,85-7,10 (m, 2xC₆H₄+C₆H₅)

- (Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=4-CH_3$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 177-79°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1640 (CO) .
 H-NMR (DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 0,95-1,05 (d, 2xCH₃) 6,7-8 (m, fenilici)

- 13) 1[4(σ-clorobenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo
 (Form. I R=CH(CH₃)₂ R₁=2-Cl R₂=R₃=H)
 p.f. 135-37°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1665 (C=O)
- 14) 1[4(p-idrossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo
 (Form. I R=CH(CH₃)₂ R₁=4-OH R₂=R₃=H)
 p.f. 176-78°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1640 (C=O)
- 15) 1[4(2,4,5-trimetossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo
 (Form. I R=CH(CH₃)₂ R₁=2-OCH₃ R₂=4-OCH₃ R₃=5-OCH₃)
 p.f. 205-07°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1645 (C=O)
 H-NMR(DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 1,2-1,3(d,2xCH₃) 3,5-4(m,3xCH₃)
 6,5-7,7(m, fenilici)
- 16) 1-isopropilamino-3[4(o-metilbenzamido)fenossi]-2-propanolo
 (Form. I R=CH(CH₃)₂ R₁=2-CH₃ R₂=R₃=H)
 p.f. 155-57°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1645 (C=O)
 H-NMR(DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 0,9-1(d,2xCH₃) 6,4-7,8(m, fenilici)
- 17) 1-isopropilamino-3[2(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo
 (Form. I R=CH(CH₃)₂ R₁=4-OCH₃ R₂=R₃=H)
 p.f. 102-3°C
 I.R. (nujol) $\int$ (cm⁻¹) : 1645 (C=O)
 H-NMR(DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 1-1,1(d,2xCH₃) 6,7-8,6(m, fenilici)

18) 1[4(m-clorobenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo(Form.I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=3-Cl$ $R_2=R_3=H$)

p.f. 162-4°C

I.R. (nujol) $\int$ (cm^{-1}) : 1640 (C=O)H-NMR(DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 0,85-0,95(d, 2xCH₃) 6,6-7,9(m, fenilici)19) 1-isopropilamino-3[4(3,4,5-trimetossibenzamido)fenossi]-2-propanolo cloridrato(Form.I $R=CH(CH_3)_2HCl$ $R_1=3-OCH_3$ $R_2=4-OCH_3$ $R_3=5-OCH_3$

p.f. 193-95°C

I.R. (nujol) $\int$ (cm^{-1}) : 1635 (C=O)H-NMR(DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 1,35-1,45(d, 2xCH₃) 3-4,5(m, CH₃, CH, CH₂)
6,5-7,4(m, fenilici)20) 1-isopropilamino-3[3(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo(Form.I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=4-OCH_3$ $R_2=R_3=H$)

p.f. 126-28°C

I.R. (nujol) $\int$ (cm^{-1}) : 1640 (C=O)H-NMR(DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 8,5-9,5(d, 2xCH₃) 6,3-8(m, fenilici)21) 1-isopropilamino-3[4(2-naftobenzamido)fenossi]-2-propanolo(Form.I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1+R_2=C_4H_4$ $R_3=H$)

p.f. 183-85°C

I.R. (nujol) $\int$ (cm^{-1}) : 1640 (C=O)22) 1-isopropilamino-3[4(p-metiltio-benzamido)fenossi]-2-propanolo cloridrato(Form.I $R=CH(CH_3)_2HCl$ $R_1=4-SCH_3$ $R_2=R_3=H$)

p.f. 226-28°C

I.R. (nujol) $\int$ (cm^{-1}) : 1635 (C=O)H-NMR(DMSO) $\int$ (p.p.m.) : 0,95-1,05(d, 2xCH₃) 6,6-7,8(m, fenilici)

- 7 -

23) 1-isopropilamino-3[4(m-metilbenzamido)fenossi]-2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=3-CH_3$ $R_2=R_3=H$)

p.f. 156-59°C

I.R. (nujol) ν (cm⁻¹) : 1635 (C=O)

H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) : 0,9-1(d, 2xCH₃) 6,7-7,9(m, fenilici)

24) 1[4(p-dimetilaminobenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=4-N(CH_3)_2$ $R_2=R_3=H$)

p.f. 168-70°C

I.R. (nujol) ν (cm⁻¹) : 1635 (C=O)

H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) : 0,95-1,05(d, 2xCH₃)
6,5-8(m, fenilici) 9,7(s, NH)

25) 1[4(3-cloro-4metossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=3-Cl$ $R_2=4-OCH_3$ $R_3=H$)

p.f. 174-176°C

I.R. (nujol) ν (cm⁻¹) : 1635 (C=O)

H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) : 9,85-0,95(d, 2xCH₃) 6,7-8,1(m, fenilici)
10(s, NH)

26) 1[4(3,4-dimetossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=3-OCH_3$ $R_2=4-OCH_3$ $R_3=H$)

p.f. 184-6°C

I.R. (nujol) ν (cm⁻¹) : 1645 (C=O)

- 8 -

27) 1-isopropilamino-3[4(2,3,4-trimetossibenzamido)fenossi]-2-propanolo cloridrato

(Form. I $R=CH(CH_3)_2HCl$ $R_1=2-OCH_3$ $R_2=3-OCH_3$ $R_3=4-OCH_3$
 p.f. 188-90°C
 I.R. (nujol) ν (cm^{-1}) : 1665 (C=O)
 H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) 1,2-1,3(d, 2xCH₃) 6,7-7,7(m, fenilici)

28) 1-isopropilamino-3[4(p-nitrobenzamido)fenossi]-2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=4-NO_2$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 169-71°C
 I.R. (nujol) ν (cm^{-1}) : 1635 (C=O)
 H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) 6,85-8,5(m, fenilici)

29) 1-isopropilamino-3[4(m-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=3-OCH_3$ $R_2=R_3=H$)
 p.f. 127-29°C
 I.R. (nujol) ν (cm^{-1}) : 1640 (C=O)
 H-NMR(DMSO) δ (p.p.m.) : 0,95-1,05(d, 2xCH₃) 2,3-3(m, CH₃)
 3,5-4,1(m, CH₃+CH) 6,6-7,9(m, fenilici)
 10,1(s, NH)

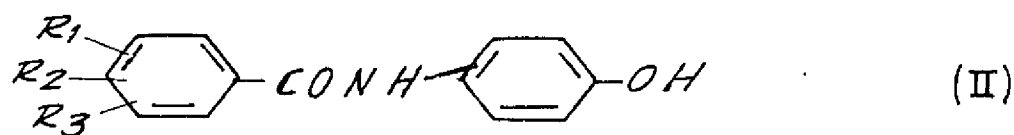
30) 1-isopropilamino-3[4(o-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo

(Form. I $R=CH(CH_3)_2$ $R_1=2-OCH_3$ $R_2=R_3=4$)
 p.f. 119-22°C
 I.R. (nujol) ν (cm^{-1}) : 1650 (CO)
 H-NMR(CDCl₃) δ (p.p.m.) : 1,05(d, 2xCH₃) 4(s, CH₃)
 6,8-7,7(m, 2xC₆H₄) 9,7(s, NH)

Sali farmaceuticamente accettabili dei composti sopra menzionati sono, come esempi non limitativi, i non tossici cloruro, bromuro, joduro, fosfato, solfato, tartrato, citrato, come pure i metil joduro, metil bromuro, etilbromuro, etil joduro.

Fanno oggetto del presente brevetto anche gli isomeri ottici dei composti di formula generale I.

Sono oggetto della presente invenzione anche i composti della formula generale II usati quali intermedi per preparare i derivati di formula generale I:



R_1	R_2	R_3	CONH posizione	p.f. in °C
4-CH ₃ O	H	H	4	236-8
4-C ₂ H ₅ O	H	H	4	235-7
4-C ₃ H ₇ O	H	H	4	223-5
4-isoC ₃ H ₇ O	H	H	4	213-5
4-C ₄ H ₉ O	H	H	4	217-20
4-C ₅ H ₁₁ O	H	H	4	216-17
4-C ₆ H ₁₃ O	H	H	4	205-7
2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	4	199-201
3 CH ₃ O	H	H	4	149-52
4 CH ₃ O	H	H	3	232-33
3 CH ₃	H	H	4	153-55
3 Cl	H	H	4	215-17
4 C(CH ₃) ₃	H	H	4	201-02

2 CH ₃ O	3 CH ₃ O	4 CH ₃ O	4	194-6
4 CH ₃ O	H	H	2	193-4
2 Cl	H	H	4	186-8
4 CH ₃	3 CH ₃	H	4	228-30
3,4C ₄ H ₄		H	4	233-35
3 Cl	4 CH ₃ O	H	4	212-13
2 CH ₃ O	6 CH ₃ O	H	4	263-65
4 C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	4	242-44.
4 CH ₃ S	H	H	4	245-48

Sono oggetto del presente brevetto anche i metodi di preparazione dei prodotti di formula generale I e II.

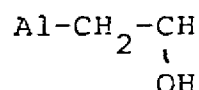
I composti di formula generale I si possono preparare a partire da un composto di formula:



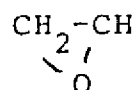
dove R₁, R₂ ed R₃ hanno lo stesso significato che in formula I, ed M è un atomo di idrogeno o un metallo alcalino, con un composto di formula



dove R ha lo stesso significato che in formula I, R₄ è un gruppo



o un gruppo



dove Al è un atomo di alogeno. La reazione è condotta di preferenza in un solvente quale per es., alcool, diossano, dimetilformamide, acqua.

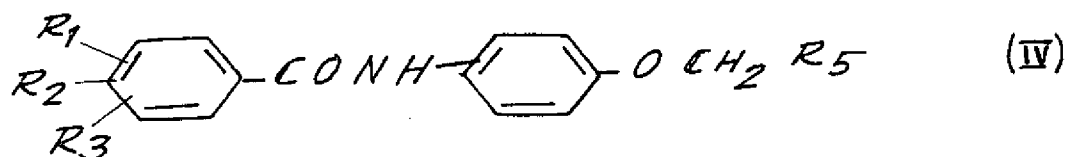
I composti di formula generale II possono ottenersi per es. a partire dal cloruro dell'appropriato acido benzoico e aminofenolo.

Composti di formula III possono prepararsi per es. a partire da un 1,3-dialogeno-2-propanolo o da epialogenidrina con un ammina di formula

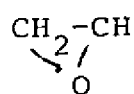


dove R ha lo stesso significato che in formula III.

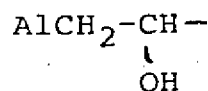
I composti di formula generale I possono anche essere preparati facendo reagire un composto di formula



dove R_1 , R_2 ed R_3 hanno lo stesso significato che in formula I e R_5 è un gruppo



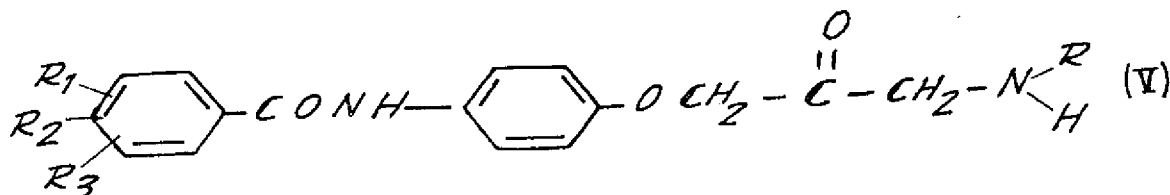
o un gruppo



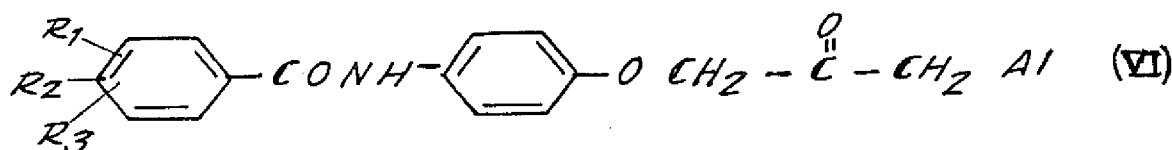
dove Al è un atomo di alogeno, con un'ammina di formula: NH_2R dove R è definito come in formula I. In questa reazione come solvente o si usa un'eccesso di ammina o un solvente di preferenza polare, come per es. l'etanolo.

L'alogenidrina di formula IV può ottenersi facendo reagire un composto di formula II con una epialogenidrina, per es. epicloridrina. L'epossido di formula IV può ottenersi con i metodi classici, per es., dalla già citata alogenidrina con sodio idrato.

I composti di formula I possono anche ottenersi per riduzione di un composto di formula



dove R, R₁, R₂ ed R₃ sono definiti come in formula I.
La riduzione del composto V è di preferenza fatta con un idruro, per es. sodio boro idruro.
Composti di formula V possono ottenersi a partire da composti di formula II con 1,3 dialogeno-acetone, per es. 1,3-dicloroacetone, attraverso il corrispondente composto



e successivo trattamento con un'ammina RNH₂ dove R è definito come in formula I.

La presente invenzione ha inoltre per oggetto un procedimento di preparazione degli isomeri ottici, secondo le tecniche classiche usate per separare detti isomeri dalle forme racemiche. Per es. si può far reagire il composto, in forma racemica, con un acido otticamente attivo, cristallizzare frazionatamente la miscela dei diastereoisomeri ottenuti con un adatto solvente, come per es. etanolo, dopo di che il derivato otticamente attivo è liberato dal sale per trattamento con una base.

La presente invenzione ha anche per oggetto un procedimento di preparazione degli esteri derivati a partire dai composti di formula I, seguendo i metodi classici, come per es. per trattamento con un'anidride o con un cloruro-acido.

- 13 -

I derivati di formula generale I, come pure gli esteri corrispondenti, possono essere trasformati in sali di addizione di acidi o di alchilalogenuri con i metodi classici.

L'invenzione ha anche per oggetto delle composizioni farmaceutiche comprendenti come costituente attivo uno o più derivati riferibili alla formula generale I (o esteri, o sali di addizione) in associazione con un diluente o veicolo farmaceuticamente accettabile.

Come composizioni appropriate, si può citare, per esempio, compresse, capsule, soluzioni o sospensioni acquose o oleose, emulsioni, o polveri da disperdere, composizioni da polverizzare o composizioni aerosol.

L'invenzione è illustrata ma non limitata dai seguenti esempi:

Esempio 1: 1-isopropilamino-3[4(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo

Si pongono 0,02 moli di 4(p-metossibenzamido)fenolo in 120 ml di una soluzione acquosa 0,02 N potassio idrato, quindi si aggiungono 0,045 moli epicloridrina in 10 ml metanolo e si tiene ad agitare a temperatura ambiente per due giorni.

Si filtra, si lava 2 volte con 50 ml acqua, quindi il grezzo epossido risultante è sospeso in 300 ml metanolo, aggiunto 0,5 ml acqua e 0,6 moli isopropilammina. Dopo aver tenuto 2 giorni ad agitare a temperatura ambiente, si filtra, si porta a secco sotto vuoto, si riprende con acqua.

Cristallizzato da n-propanolo p.f. 174-176°C.

Quest'ultimo, sciolto in etere etilico, per invio di acido cloridrico gassoso anidro, da il cloridrato p.f. 192-4°C (alcool etilico).

Esempio 2: 1-terbutilamino-3[4(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo

A 0,028 moli di 1[4(p-metossibenzamido)fenossi]2,3-epossipropano grezzo, ottenuto come dell'esempio 1, sospeso in 300 ml metanolo si aggiungono 0,5 ml acqua e 0,6 moli di ter-butilamina. Dopo aver agitato 48h a temperatura ambiente si filtra, quindi si porta a secco sotto vuoto, si riprende con 20 ml acetone e si invia acido cloridrico gassoso: il precipitato ottenuto è filtrato, sciolto in acqua e per alcalinizzazione si ha un precipitato che è filtrato, lavato e seccato: quest'ultimo sciolto in acetone ed inviato HCl gassoso dà un cloridrato p.f. 210-212°C (diossano/isopropanolo).

Esempio 3: 1[4(p-butilossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo

Si scalda per 6h su b.m. 0,08 moli 4(p-butilossibenzamido)fenolo in 0,64 moli epicloridrina e 0,1 ml piperidina. L'eccesso di epicloridrina è distillato, quindi si riprende il residuo con etere etilico e si filtra alla pompa. L'ottenuto 1[4(p-butilossibenzamido)fenossi]-3-cloro-2-propanolo, grezzo, è sospeso in 600 ml metanolo; dopo aver aggiunto 1,8 moli isopropilamina si agita a temperatura ambiente per 48h, quindi si filtra. Il filtrato è portato a secco, si riprende con 15 ml acetone, si filtra e si cristallizza da etanolo p.f. 152-154°C.

Esempio 4: 1[4(p-allilossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo

Si scalda per 6h su b.m. 0,08 moli 4(p-allilossibenzamido)fenolo in 0,64 moli epicloridrina e 0,1 ml piperidina. L'eccesso di epicloridrina è distillato, quindi si riprende il residuo con etere etilico e si filtra alla pompa.

L'ottenuto 1[4(p-allilossibenzamido)fenossi]-3-cloro-2-propanolo grezzo, è sospeso in 1 lt metanolo, a cui si aggiungono 1,8 moli isopropilamina. Dopo aver agitato 72h a temperatura ambiente, si filtra, si porta a secco, si lava con acqua, si filtra, si secca e quindi dopo aver ripreso con acetone, si invia acido cloridrico gassoso anidro: il cloridrato ottenuto cristallizzato da isopropanolo ha p.f. 200-202°C.

Esempio 5: 1[4(p-etossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo

Si pongono 0,02 moli di 4(p-etossibenzamido)fenolo in 120 ml di una soluzione acquosa 0,02 N di potassio idrato, quindi si aggiungono 0,045 moli epicloridrina in 10 ml metanolo e si tiene ad agitare a temperatura ambiente per 48h. Si filtra, si lava 2 volte con 50 ml acqua quindi il grezzo 1[4(p-etossibenzamido)fenossi]2,3-epossipropano è sospeso in 200 ml metanolo ed aggiunto di 0,2 ml acqua e 0,5 moli isopropilamina.

Dopo aver agitato due giorni a temperatura ambiente si filtra, e si porta a secco. Si scioglie in acetone e si invia acido cloridrico gassoso, anidro: il cloridrato, cristallizzato da isopropanolo, ha p.f. 215-217°C.

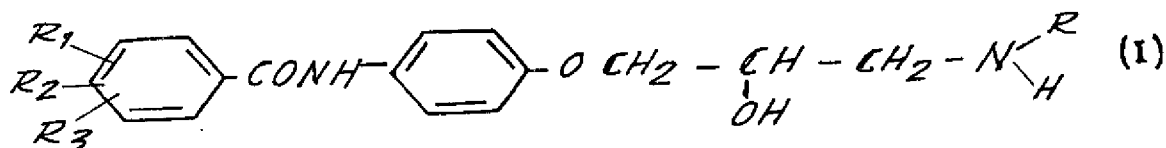
- 16 -

I prodotti oggetto del presente brevetto hanno dimostrato interessanti attività farmacologiche, quali per esempio quella antiaritmica e antipertensiva, particolarmente a seguito di una azione β -simpatolitica cardioselettiva e di un'attività intrinseca simpaticomimetica, con notevole vantaggio nell'impiego terapeutico rispetto a farmaci delle stesse caratteristiche terapeutiche attualmente disponibili.

Alcuni composti mostrano una significativa selettività nell'antagonizzare gli effetti cronotropi rispetto a quelli inotropi della stimolazione β -adrenergica.

RIVENDICAZIONI

1) Composti secondo la formula generale I



dove R, rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchilico lineare o ramificato, saturo o insaturo, un gruppo arilalchilico, un gruppo arilico, R_1 , R_2 ed R_3 , che possono essere diversi, sono scelti fra un atomo di idrogeno, un atomo di alogeno, un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico, un gruppo arilalchilico, un gruppo arilico, un gruppo ossidrilico, un gruppo ossialchilico, un gruppo tioalchilico, un gruppo tioarilalchilico, un gruppo NH_2 , NH -alchile, $\text{N}(\text{alchile})_2$, NH-CO -alchile, NH-CO -arile, NO_2 , oppure R_1 ed R_2 possono congiuntamente formare un anello a 5-8 atomi di carbonio.

- 2) Un composto come rivendicato nella rivendicazione 1, in forma otticamente attiva.
- 3) Sali non tossici, farmaceuticamente accettabili di composti secondo le rivendicazioni 1 e 2.
- 4) 1-isopropilamino-3[4(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 5) 1-t-butilamino-3[4(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 6) 1[4(p-ètossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 7) 1[4(p-allilossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 8) 1-isopropilamino-3[4(p-propilossibenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 9) 1-isopropilamino-3[4(p-isopropilossibenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 10) 1[4(p-butilossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 11) 1-isopropilamino-3[4(p-pentilossibenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 12) 1[4(p-esilossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 13) 1-isopropilamino-3[4(p-ottilossibenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.

- 14) 1[4(p-benzilossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 15) 1-isopropilamino-3[4(2,4,5-trimetossibenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 16) 1-isopropilamino-3[4(p-metilbenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 17) 1-isopropilamino-3[2(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 18) 1[4(m-clorobenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 19) 1-isopropilamino-3[4(3,4,5-trimetossibenzamido)fenossi]-2-propanolo cloridrato o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 20) 1-isopropilamino 3[3(p-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 21) 1-isopropilamino-3[4(o-metossibenzamido)fenossi]-2-propanolo cloridrato o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 22) 1-isopropilamino-3[4(2-naftobenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 23) 1-isopropilamino-3[4(p-metiltio-benzamido)fenossi]-2-propanolo cloridrato o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 24) 1-isopropilamino-3[4(o-metilbenzamido)fenossi]-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 25) 1[4(o-clorobenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.

- 26) 1[4(p-idrossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 27) 1[4(m-metilbenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 28) 1[4(p-dimetilaminobenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 29) 1[4(3-cloro-4-metossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 30) 1[4(3,4-dimetossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 31) 1[4(2,3,4-trimetossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo cloridrato o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 32) 1[4(p-nitrobenzamido-fenossi)-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 33) 1[4(m-metossibenzamido)fenossi]-3-isopropilamino-2-propanolo o un sale farmaceuticamente accettabile.
- 34) Procedimento di sintesi per ottenere composti secondo le rivendicazioni 1, comprendente la reazione fra l'adatto benzamido fenolo, in ambiente alcalino, con l'appropriato 3-amino-2-idrossi-1-alogeno propano o con l'appropriato 3-amino-1,2-eossipropano.
- 35) Procedimento di sintesi per ottenere composti secondo la rivendicazione 1, comprendente la reazione dell'adatta benzamidofenossi epialogenidrina (o eossido) con l'appropriata ammina.

- 36) Procedimento di sintesi per ottenere composti secondo la rivendicazione 1, comprendente la reazione a partire dall'adatto benzamidofenolo con un dialegeno acetone, successivo trattamento con appropriata amina e quindi riduzione al corrispondente alcool.
- 37) Una composizione farmaceutica comprendente almeno un composto secondo la rivendicazione 1, come principio attivo in associazione con un veicolante.
- 38) Una composizione secondo la rivendicazione 37 in adatta forma per somministrazione orale, parenterale o rettale.
- 39) Una composizione secondo le rivendicazioni 37 e 38 in forma di dosaggio unitario.

FIRENZE 19 LUG. 1982

UFFICIO TECNICO ING. A. MANNUCCI

PER INCARICO



L'UFFICIALE ROGANTE
Esposito