

29 OCT. 1964

301905

P. 27.187

Case B 169



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 10 de julio de 1964, con el nº 301.905

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica  
establecida en 183-193- Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

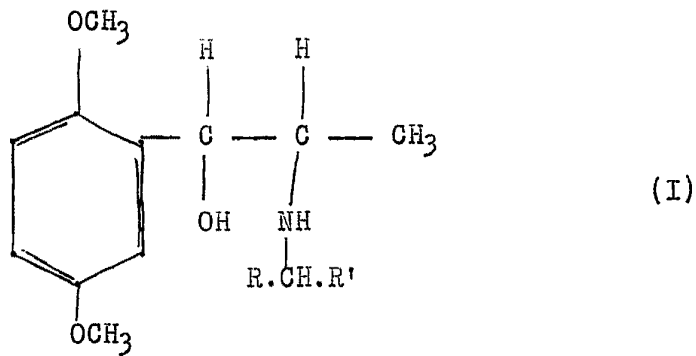
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ERITRO - ALFA -  
FENIL - BETA - AMINO - PROPANOL"

---

Esta invención se refiere a nuevos eritro-  
alfa-fenil-beta-aminopropanoles que tienen actividad farmaco-  
lógica.

En la Memoria de la solicitud británica nº  
5 26628/61 se describen una serie de eritro-alfa-fenil-beta-ami-  
nopropanoles de fórmula I

5



10

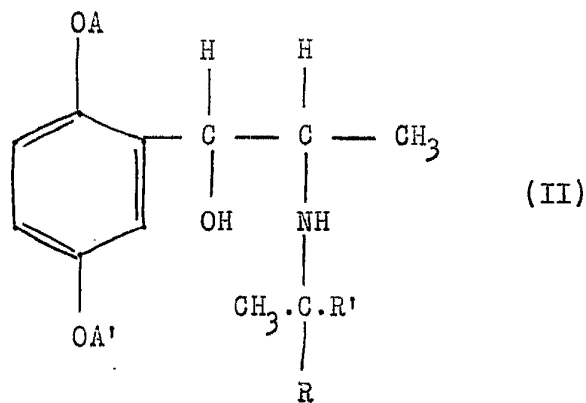
en la que R y R' son grupos alcohilo que tienen entre ellos de 2 a 8 átomos de carbono. Estos compuestos son superiores a las presoraminas previamente conocidas en su capacidad para suprimir la arritmia cardíaca sin producir otros efectos tóxicos. Sin embargo, los compuestos más activos de fórmula (I), particularmente eritro-alfa-2,5-dimetoxifenil-beta-non-2-ilaminopropanol tienden a producir hemolisis cuando son inyectados. Aunque pueden ser administrados oralmente, sería deseable administrarlos intravenosamente para acción rápida, y para esto no son adecuados.

15

20

Ahora se ha encontrado que los nuevos eritro-alfa-fenil-beta-aminopropanoles de fórmula (II) tienen alta actividad antiarrítmica sin producir hemolisis.

25



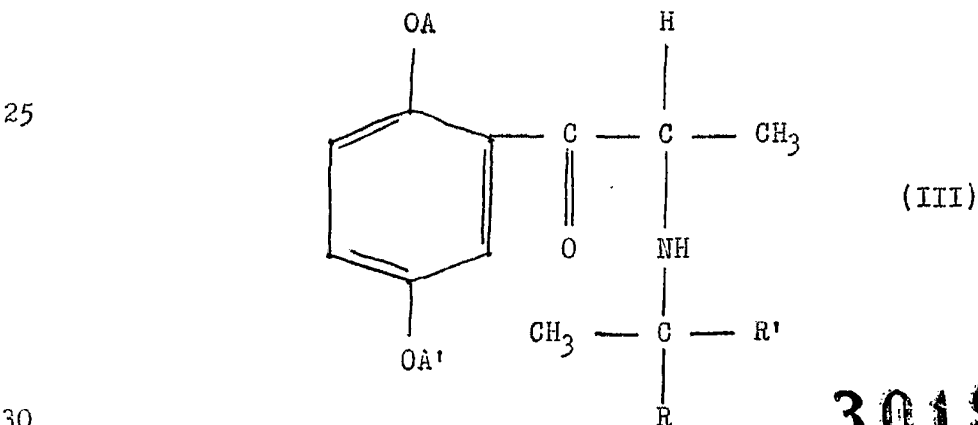
30

En esta fórmula, A y A' son grupos alcohilo cada uno de

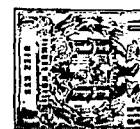
los cuales tiene 2 ó 3 átomos de carbono, R es un grupo metilo o etilo, R' es un átomo de hidrógeno, y A,A' y R tienen entre ellos de 5 a 7 átomos de carbono; o A y A' son grupos alcohilo cada uno de los cuales tiene de 1 a 3 átomos de carbono y R y R' son cada uno un grupo metilo. Estos compuestos suprimen la arritmia cardíaca a dosis desde 0'2 mg./kg. hasta tan bajas como 0'05 mg./kg. en algunos casos, mientras que a dosis de hasta 5 mg/Kg. no producen hemolisis o síntomas tóxicos. La actividad farmacológica es probable que se deba en gran manera a los (-)-enantiómeros de los compuestos.

Se cree que es crítica la definición dada para la fórmula (II), porque un aumento en el tamaño de A, A', R o R' más allá del límite fijado tiende a aumentar la toxicidad de los compuestos sin aumentar de forma correspondiente su actividad anti-arrítmica. Los compuestos preferidos de esta fórmula (II) son aquellos en los que A y A' son grupos alcohilo cada uno de los cuales tiene 2 ó 3 átomos de carbono, R' es un átomo de hidrógeno, y R es metilo o etilo, y teniendo A,A' y R entre ellos de 5 a 7 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados por reducción catalítica de una sal de una cetoamina secundaria de la fórmula (III)

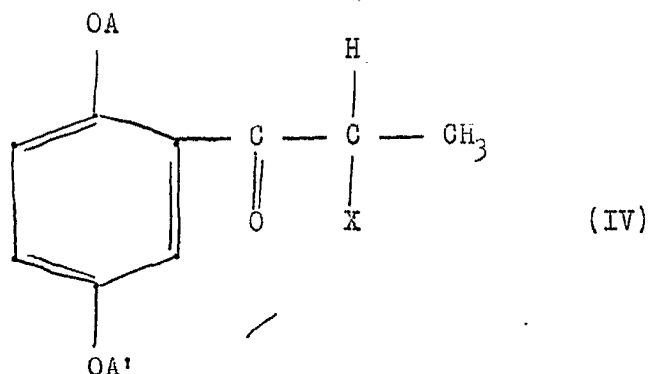


301905



que puede ser preparada a partir de una amina primaria  $\text{CH}_2\cdot\text{R}\cdot\text{R}'$ .  
 $\text{CNH}_2$  con una halocetona, preferiblemente el derivado de bromo,  
de la fórmula (IV)

5



10

En estas fórmulas (III) y (IV) X es un átomo de halógeno y  
A, A', R y R' están definidos en la fórmula (II).

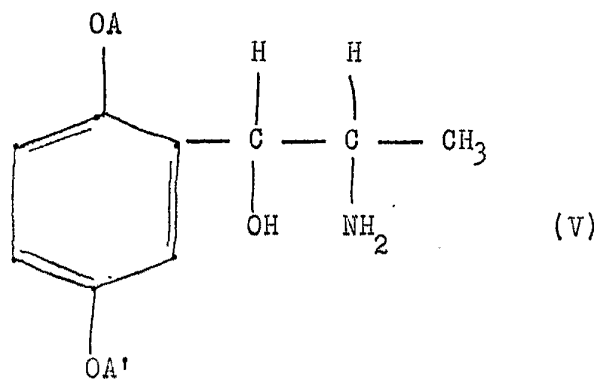
15

La preparación de la aminocetona secundaria de  
fórmula (III) es sensible a la naturaleza de los disolventes  
en los que la reacción se lleva a cabo, y procede más rápida-  
mente en un disolvente más polar. Pueden usarse como disolventes  
éter o etanol, pero puede ser necesario un disolvente más  
polar tal como acetonitrilo para obtener una velocidad de  
reacción deseable. En la forma de una sal de la misma, una  
aminocetona de fórmula (III) puede ser convertida fácilmente  
en un compuesto de fórmula (II) por reducción catalítica con  
un catalizador de metal noble tal como platino.

20

25

Los compuestos de fórmula (II) en los que R' es  
hidrógeno pueden ser preparados por alcoholación reductora  
de una amina primaria de fórmula (V) con una cetona de la  
fórmula  $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{R}$ .



En esta fórmulas R, A y A' son como se han definido en las fórmulas (II).

10                    La sustancia actualmente reducida es presumiblemente una alcohololamina producida reversiblemente por adición de la amina primaria a la cetona. Con la mayoría de las cetonas, la formación de la alcohololamina es relativamente lenta y controla el grado de la alcoholación

15 reductora. Los reactivos se mezclan ventajosamente en disolución en un alcohol inferior (preferiblemente metanol) con la cetona en exceso, y se dejan reposar durante toda la noche o durante un período más largo. Se cree que la hidrogenación rápida al comienzo de la reducción ha de ser

20 deida entonces a la presencia en aquel momento de una considerable proporción de alcohololamina preformada; una vez es hidrogenada esta cantidad, la absorción de hidrógeno es más bien lenta.

25                    Como catalizadores para la hidrogenación pueden emplearse níquel Raney, platino, paladio y otros metales nobles. El carbón vegetal platinado y el carbón vegetal paladiado tienen la especial ventaja de que tienen poca tendencia a reducir cetonas alifáticas y puede atribuirse la entera absorción de hidrógeno a la alcoholación

30 reductora. El catalizador se separa cuando la reducción es



completa, y la disolución se acidula y se evapora hasta sequedad, preferiblemente en vacío.

5 Cuando se usa ácido clorhídrico, las aminas de fórmula (II) se obtienen en forma de clorhidratos. Si se requieren otras sales, la amina puede ser liberada en forma de base libre y recombinada con otros ácidos. Los citratos y lactatos son perfectamente solubles en agua, y ofrecen algunas ventajas cuando se desea administración intravenosa. Para la mayoría de los propósitos, sin embargo, los clorhidratos son satisfactorios puesto que son bien absorbidos por vía oral. Son también utilizables sales de sulfatos, fosfatos, succionatos, malatos y acetatos.

10 Las porción  $\text{ArCHOH}-\underset{\text{NH}}{\text{CH}}-\text{CH}_3$  de la fórmula II tiene dos puntos de asimetría. Tal como se obtienen a partir de Metoxamina o sus afines, o por cualquier reacción que implique reducción de una amino cetona tal como la de la fórmula III por un catalizador de metal noble, los compuestos tienen la forma Eritro. Toda o casi toda la actividad fisiológica es debida al isómero L de ésta, el cual puede ser aislado por procedimientos convencionales de resolución, aunque tal método no es usualmente económico.

15 Los compuestos de fórmula (II) se presentan convenientemente en la forma de sus sales en la que el anión puede ser cualquier anión conveniente y no tóxico, tal como clorhidrato, sulfato, fosfato, lactato, acetato o citrato. La combinación con el anión particular usado no persiste, desde luego, una vez que el compuesto está en la corriente sanguínea, donde los aniones fisiológicos son enormemente preponderantes. Por consiguiente, al preparar

30

29 00



la sal la identidad del ácido empleado no tiene importancia, con tal de que sea farmacéuticamente aceptable.

5 Para uso en el tratamiento de arritmia cardíaca, los compuestos de fórmula (II) se suministran convenientemente en forma de preparaciones farmacéuticas en asociación con un vehículo. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, son estériles y se suministran en envases cerrados; contienen la droga a una concentración predeterminada en disolución o suspensión en un líquido farmacéuticamente aceptable. Para 10 administración oral por ejemplo, pueden suministrarse tabletas, cápsulas, sellos o envolturas de polvo dispersable, de modo que cada unidad separada del mismo tipo contiene la misma cantidad predeterminada de la droga, o puede ser presentada la droga a una concentración predeterminada en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. Estas preparaciones 15 farmacéuticas se producen por los métodos usuales de farmacia, y pueden incorporar excipientes farmacéuticos apropiados.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

20 EJEMPLO 1

Una disolución de base de eritro-alfa-2,5-dietoxifenil-beta-aminopropanol racémico (13 g.) y acetona (20 ml.), en metanol (20 ml.) fué hidrogenada sobre óxido de platino (50 mg.). La cantidad calculada de hidrógeno fué absorbida en 25 40 minutos, después de lo cual no hubo posterior caída en la presión. La disolución fué filtrada libre de óxido de platino y acidulada con ácido clorhídrico concentrado acuoso, y el disolvente fué separado en vacío, a 100°C. El residuo fué 30 triturado primero con ácido clorhídrico en éter, y después



5       fué lavado repetidamente con éter. El residuo sólido fué  
cristalizado a partir de mezclas acetona/metanol a las que  
se añadió éter hasta turbidez incipiente, dando clorhidrato  
de eritro-alfa-2,5-dietoxifenil-beta-isopropilaminopropanol  
racémico, punto de fusión 185-187°C. Era fácilmente soluble  
en agua.

#### EJEMPLO 2

10       Fueron hidrogenadas base de eritro-alfa-2,5-dietoxi-  
fenil-beta-aminopropanol racémico y butanona (2'5 equiva-  
lentes) por el procedimiento del Ejemplo 1, dejando la diso-  
lución durante toda la noche a temperatura ambiente. La absor-  
ción de hidrógeno para una preparación de 0,01 moles fué com-  
pleta en 1 hora. El producto fué aislado de la mezcla de  
15       reacción por el procedimiento del Ejemplo 1. La cristali-  
zación a partir de mezclas metanol/acetona a las que se aña-  
dió éter dió clorhidrato de eritro-alfa-2,5-dietoxifenil-  
beta-s-butilaminopropanol racémico en forma de agujas, punto  
de fusión 182,-183°C.

#### EJEMPLO 3

20       Una disolución de étoxido de sodio preparada disol-  
viendo sodio (46 g.) en etanol absoluto (1 litro) fué añadi-  
da a una disolución en reflujo de hidroquinona (110 g.) y  
ioduro de n-propilo (340 g.) en etanol absoluto (1 litro).  
25       Se añadieron inicialmente con agitación rápida 250 ml. de  
la disolución de etóxido, y el resto se añadió a través de  
un embudo de goteo durante un período de 45 minutos. La  
mezcla fué después calentada bajo reflujo con agitación  
durante 2 horas más. La mezcla de reacción era aún básica,  
30       de modo que se añadió ioduro de n-propilo adicional (34 g.),



y fueron destilados 250 ml. del disolvente a presión atmosférica. Después de 2 horas el pH era de 6. La mezcla de reacción fué concentrada en vacío. Después fué descompuesta con hielo y agua, cuando cristalizó el producto. La masa  
5 sólida fué disuelta en éter y extraída con álcali al 10%. La disolución en éter fué secada sobre cloruro de calcio, pasada a través de una columna de aluminio, y concentrada para dar p-di-n-propoxibenceno en forma de cristales cúbicos, punto de fusión 52-54°C.

10 Fué añadido cloruro de aluminio (74 g.) en porciones a una disolución agitada de p-di-n-propoxibenceno (97 g.) y cloruro de propionilo (50 g.) en disulfuro de carbono (500 ml.) enfriada hasta 5°C. Se añadió a tal  
15 ritmo que la temperatura no excedió de 10°C. Después de completada la adición se dejó que la mezcla llegase hasta temperatura ambiente y después fué calentada bajo reflujo durante 40 minutos. Al enfriar, la capa de disulfuro de carbono fué decantada y el residuo fué descompuesto con hielo y ácido  
20 clorhídrico concentrado acuoso. El producto fué extraído en éter, y la capa etérea fué lavada sucesivamente con agua, con disolución acuosa de carbonato de sodio al 5% y con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 5%. La disolución en éter fué secada sobre cloruro de calcio y posteriormente tratada con alúmina. Por concentración dió 2,5-di-n-propoxipropiofenona (53 g.) en forma de un aceite, punto  
25 de ebullición 141-144°C. a 1 mm. de presión.

Fueron burbujeados simultáneamente nitrito de metilo y cloruro de hidrógeno gaseosos por un período de una hora en una disolución agitada de 2,5-di-n-propoxipropiofenona (24,5 g.) en éter. La solución clara fué en-  
30



friada bruscamente y se separó un producto cristalino amarillo. Este fué filtrado y repetidamente triturado con disolución fría de ácido clorhídrico en éter para dar 2,5-di-n-propoxi-isonitrosopropiofenona (rendimiento 85%), punto  
5 de fusión 99-100°C (eferv.).

Una disolución de 2,5-di-n-propoxi-isonitrosopropiofenona (2,8 g.) en ácido acético glacial (40 ml.) fué hidrogenada sobre óxido de platino (40 mg.) durante 4 horas; fueron absorbidos 3 equivalentes de hidrógeno. La disolución  
10 clara fué filtrada libre de óxido de platino y se añadió ácido clorhídrico concentrado acuoso. Los disolventes fueron separados en vacío, dejando un residuo cristalino blanco. La recristalización a partir de mezclas etanol/éter dió clorhidrato de eritro-alfa-2,5-di-n-propoxifenil-beta-aminopropanol  
15 racémico en forma de agujas, punto de fusión 173-175°C.

Fueron hidrogenadas base de eritro-alfa-2,5-di-n-propoxifenil-beta-aminopropanol racémico (2 g.) y acetona en exceso y el producto fué aislado como se describió en el  
Ejemplo 1. La recristalización a partir de mezclas etanol/  
20 acetona/éter dió clorhidrato de eritro-alfa-2,5-di-n-propoxifenil-beta-isopropilaminopropanol racémico en forma de agujas, punto de fusión 171-172°C.

#### EJEMPLO 4

25 DL-Eritro 1- [2,5-Dimetoxifenil] -2- [t butilamino] propanol.

Se disolvieron dos moles (548 g.) de 2,5-dimetoxi-alfa-bromo-propiofenona en 500 cc. de acetonitrilo  
30 y se añadieron 365 g. (5 moles) de t-butilamina. Se dejó



5           reposar la disolución a temperatura ambiente durante 64 ho-  
ras y después fué diluída con 2 l. de éter anhidro. El  
bromhidrato de t-butilamina precipitado fué filtrado y la-  
vado con éter. El filtrado y los líquidos de lavado fueron  
10           concentrados en vacío utilizando un baño maría mantenido  
a 40°. Cuando se hubo separado la mayor parte del disol-  
vente, el material residual fué disuelto en metano frío y  
acidulado con ácido clorhídrico. La disolución fué llevada  
hasta sequedad en vacío sobre baño de vapor. La masa resi-  
15           dual fué extraída dos veces con éter, que fué desechado. Una  
porción del residuo fué recristalizada a partir de mezcla  
etanol-éter dando un sólido que fundía a 175-6°. La mayor  
parte del material fué disuelta en metanol e hidrogenada  
sobre platino (catalizador de Adams). Después de separar el  
20           catalizador el disolvente fué separado en vacío y el sólido  
fué disuelto en agua y la disolución fué lavada con éter.  
La capa acuosa fué hecha básica (disolución diluída de  
hidróxido de sodio) y la base fué recogida en éter. Des-  
pués de secar sobre carbonato de potasio anhidro, el éter  
25           fué evaporado y la base fué destilada a 0,3 mm. de presión,  
punto de ebullición 127-128°. La base fué después converti-  
da en el clorhidrato, que funde a 249-251°.

                  Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en Gran Bretaña el día 11 de julio de 1963, bajo el n°  
25           27.613/63 se acoge a los beneficios del artículo 51 del  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

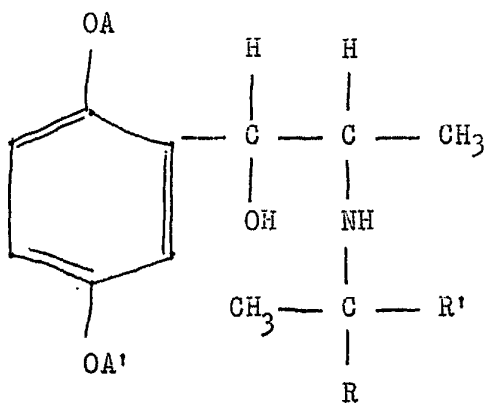
30                   Los puntos de invención propia y nueva que se



presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de un eritro-alfa-fenil-beta-aminopropanol de la fórmula

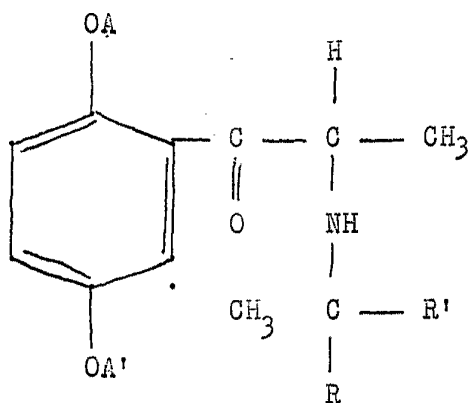
5



10

o una sal por adición de ácido del mismo en el que una sal de una cetoamina secundaria de fórmula

15



20

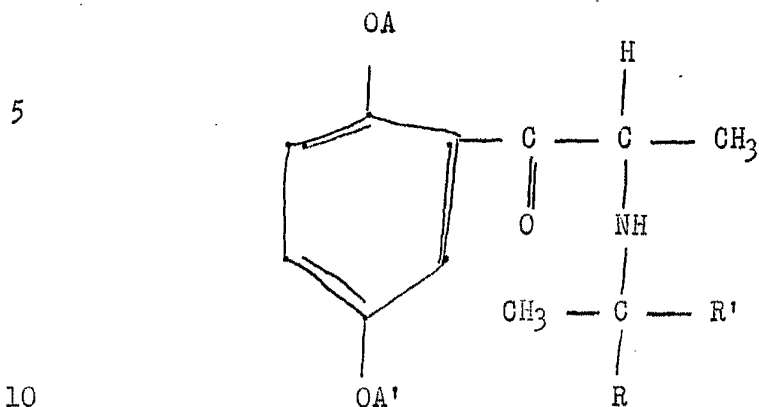
es hidrogenada catalíticamente, caracterizado por que A y A' son grupos alcohilo cada uno de los cuales tiene 2 ó 3 átomos de carbono, R' es un átomo de hidrógeno, R es un grupo metilo o etilo, y A', A y R tienen entre ellos de 4 a 7 átomos de carbono; o A y A' son grupos alcohilo cada uno de los cuales tiene de 1 a 3 átomos de carbono y R y R' son cada uno un grupo metilo.

30

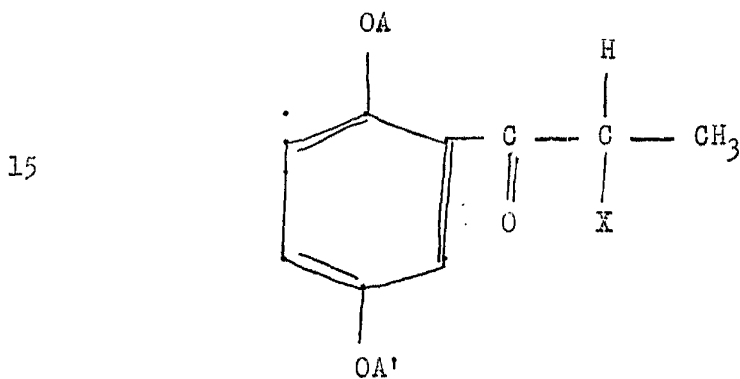
2. Un procedimiento de acuerdo con el punto 1. que

301905

comprende la operación adicional de formar la sal de la cetoamí  
na secundaria de fórmula



por reacción de un compuesto de halocetona de fórmula

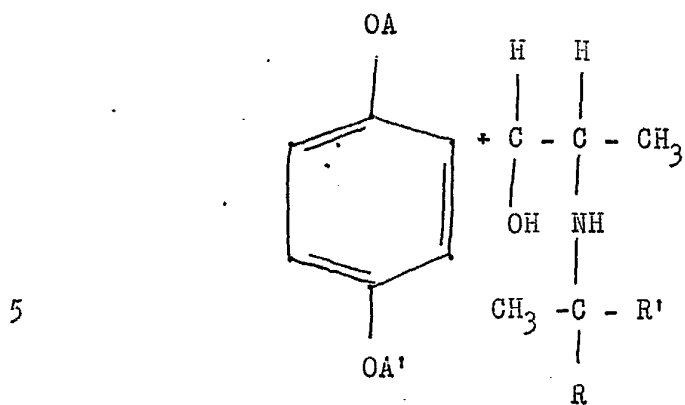


con una amina primaria de la fórmula  $R.R'.CH_3.CNH_2$  en pre-  
sencia de un disolvente; en esta fórmula X es un átomo de  
halogeno y A, A', R y R' son como se han definido anterior-  
mente.

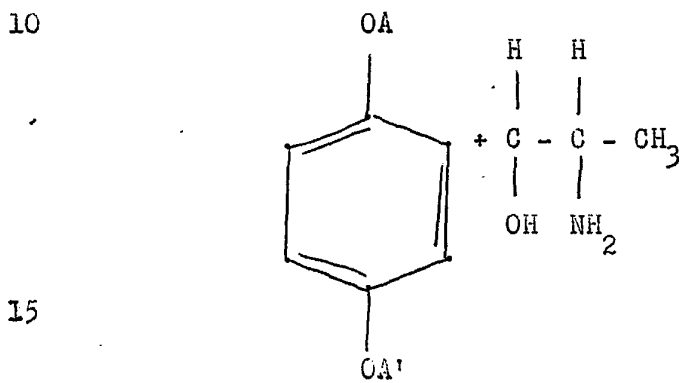
3. Un procedimiento de acuerdo con el punto 2 en el  
que X es un átomo de bromo y A, A', R y R' son cada uno de  
ellos un grupo metilo y el disolvente es acetonitrilo.

4. Un procedimiento para la preparación de un eri-  
tro-alfa-fenil-beta-propanol de la fórmula

301905



o una sal por adición de ácido del mismo en el que una amina primaria de fórmula



es hecha reaccionar con una cetona de la fórmula  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{R}$  y el producto de reacción es hidrogenado catalíticamente, caracterizado por que A y A' son grupos alcohilo cada uno de los cuales tiene 2 ó 3 átomos de carbono, R' es un átomo de hidrógeno, R es un grupo metilo o etilo y A, A' y R tienen entre ellos de 5 a 7 átomos de carbono.

20

5. Un procedimiento de acuerdo con el punto 4 en el que A y A' son etilo, R' es hidrógeno y R es metilo.

25 6. Un procedimiento para la preparación de un

301905



eritro - alfa- fenil - beta - amino - propanol.

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

5 Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 OCT. 1964

P.A.

*Arta*

*M. Ov*