

303423

26



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

a favor de:

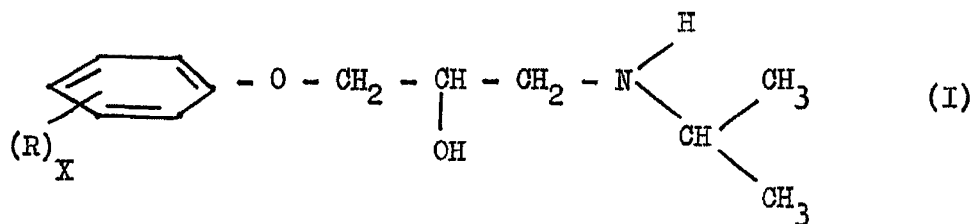
G.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim/Rhein (Alemania), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-ISOPROPILAMINO-PROPANOS Y DE SUS SALES".

- - - - -

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a la obtención de nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propanos de la fórmula general



-donde R representa halógeno, un grupo en cadena recta o ramificada alquílico o alcoílico con 1 a 4 átomos de carbono, un

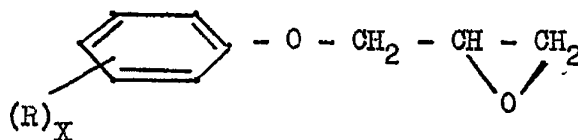


303423

grupo nitro, un grupo amino, un grupo OH, un grupo nitrilo,
 10 un grupo acilo con 2 a 4 átomos de carbono, en doble sustitu-
 ción un grupo metilendioxi o un resto de aralquiloxi y sus sa-
 les respectivas, y X representa un número entero de 1 a 3, pu-
 diendo ser también distintos los sustituyentes en el núcleo de
 fenilo, de ser X = 2 o 3, no pudiendo ser R ningún grupo c-
 15 halógeno, o bien o-metoxilo o bien o-metilo cuando X = 1, y no
 pudiendo ser 2,6-dimetilo de ser X = 2-.

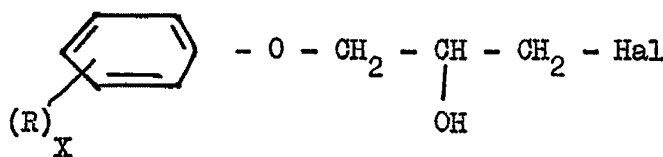
Los compuestos obtenidos según la invención pueden obte-
 nerse por procedimientos conocidos, habiendo dado resultados
 particularmente buenos los siguientes:

20 a) por reacción con isopropilamina de epóxidos de la fórmula



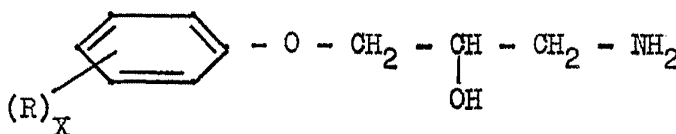
donde R y X tienen el significado anteriormente indicado,

25 b) por reacción con isopropilamina de un compuesto halogenado
 de la fórmula



30 donde R y X tienen el significado anteriormente indicado;

c) por alquilación con halogenuro isopropílico de una amina pri-
 maria de la fórmula

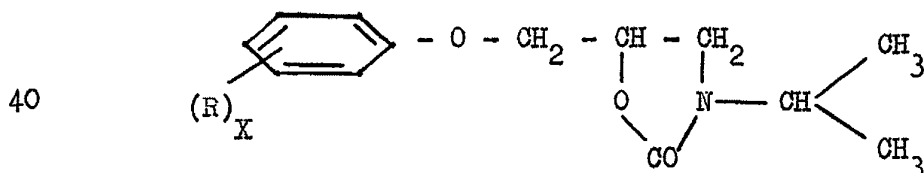


35

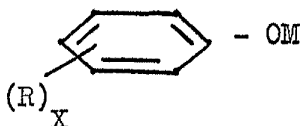


303423

donde R y X tienen el significado anteriormente indicado,
d) por hidrólisis de oxazolidonas de la fórmula general

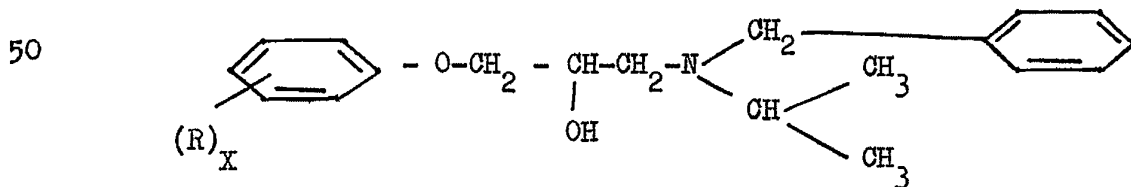


donde R y X tienen el significado indicado anteriormente;
e) por reacción de un fenolato de la fórmula



45 donde R y X tienen el significado anteriormente indicado y
M representa un catión monovalente, con 1-halógeno-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano;

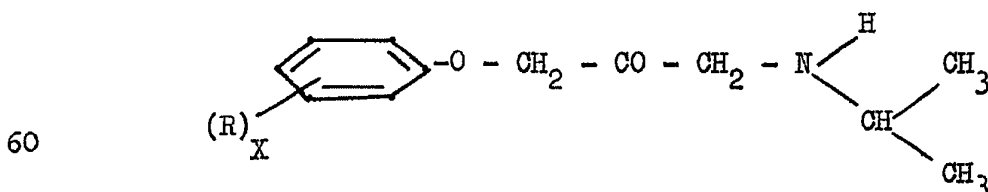
f) por hidrogenación de una amina terciaria de la fórmula general



donde R y X tienen el significado anteriormente indicado.

55 Este procedimiento no es indicado para la obtención de los
productos finales en los cuales R representa un grupo nitro;

g) por reducción de una cetona de la fórmula general





303423

por ejemplo, mediante hidrógeno excitado catalíticamente, o boranatos.

Todos los compuestos iniciales de los procedimientos a) a g) pueden ser obtenidos por procedimientos conocidos.

65 Los compuestos de la invención se presentan, de acuerdo con el centro de asimetría en posición 2, en isómeros ópticamente activos que pueden ser separados por procedimientos conocidos. Lo mismo que los racematos, los compuestos ópticamente activos poseen valiosas propiedades farmacológicas.

70 Los nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propanos de la fórmula general I obtenibles por el procedimiento de la invención pueden ser transformados de manera en sí conocida en sus sales ácidas de adición.

75 Ácidos adecuados para la formación de sales son, por ejemplo, los siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido ascórbico.

80 Los nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propanos obtenibles según la invención poseen valiosas propiedades farmacológicas, provocando bradicardia y actuando simultáneamente como antagonistas de la N-isopropil-noradrenalina. La taquicardia provocada por la N-isopropil-noradrenalina puede ser reprimida (suprimida) mediante una administración previa de uno de los compuestos según la invención; las arritmias cardíacas pueden, por ejemplo, ser compensadas con los compuestos según la invención. Con las sustancias según la invención, se consigue bloquear el sistema nervioso simpático del corazón, lo que hasta aquí no era posible con medios quimioterapéuticos. Como campos de indicación se citan: hipertensión
85 sanguínea, Angina pectoris, arritmias cardíacas, intoxicación
90

303423

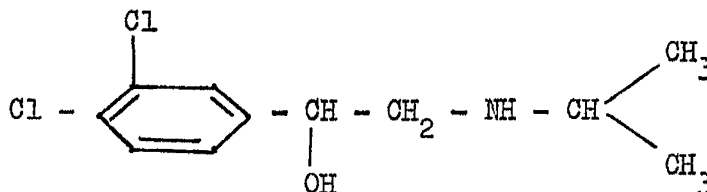


C. 1966

por digitalina y la enfermedad feocromocitómica.

Para las investigaciones farmacológicas, se empleó como sustancia de comparación el conocido dicloroisoproterenol (A) de la fórmula

95



100

que revela un cuadro de acción muy similar al de los compuestos según la invención. Además, se utilizaron en los ensayos comparativos otros 2 compuestos ya conocidos:

- el 1-(2'-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano (B) y
- el 1-(2'-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil-aminopropano (C).

105

Los dos compuestos mencionados en último lugar son muy similares, desde el punto de vista estructural, a los nuevos compuestos solicitados, aún cuando, sin embargo, no se sabía que estos compuestos provocaran bradicardia ni que actuaran como antagonistas de la N-isopropil-noradrenalina.

Los resultados de los ensayos comparativos están recogidos en la Tabla siguiente:

303423



110	Substancia	Efecto bradicárdico propio	Antagonismo a la N-isopropil-noradrenalina	Toxicidad mg/kg ratón blanco s.c.
	A	1	1	235
115	B	0,5	4,5	770
	C	1,2	1,5	700
120	1-(3'-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano	18	12	490
	1-(3'-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano	23	5	630
125	1-(2',4'-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano	12	11	500
	1-(2',4',5'-triclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano	10	3,3	418
130	1-(2',3'-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano	15	7	
135	1-(3',5'-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil-amino-propano	60	4	255
	1-(2',5'-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil-amino-propano	11	4	510
140	1-(2',5'-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil-amino-propano	7,3	7,4	625
	1-(3',4'-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano	6	2	330
145				



30-50

Como se ve por la tabla, los compuestos según la invención son superiores a los compuestos conocidos tanto en lo que concierne a su efecto bradicárdico como también en lo que concierne a su efecto antagonista de la N-isopropil-noradrenalina. En caso de empleo parenteral, los compuestos de la presente invención son dosificados como sigue:

- por vía intravenosa 0,5 - 10 mg, preferiblemente 1 - 5 mg.
- por vía subcutánea 1 - 50 mg, preferiblemente 5 - 15 mg.

En caso de empleo por vía oral, la dosificación es de:

- 25 - 200 mg., y preferiblemente 50 - 150 mg.

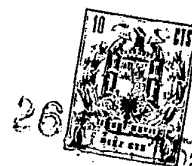
Los ejemplos siguientes tienen que explicar la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

1-(2',4'-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano . HCl

Se añade, agitando, a una solución de 94,5 g (0,405 mol) de óxido de 2,4-diclorofenoxi-propileno en 400 ml de etanol una solución de 100 g (1,7 mol) de isopropilamina en 60 ml de agua. Una vez concluida la reacción exotérmica, se calienta durante 2 horas a 60° C. Por destilación del disolvente, se obtiene un residuo sólido que se disuelve en ácido clorhídrico en exceso. Se alcaliniza la solución ácida, previa extracción con éter, con solución de sosa cáustica, precipitando la base en forma sólida y cristalina. Previo secado sobre P₂O₅, quedan 112,5 g, (93,7% de la teoría), de 1-(2',4'-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

Disuelto en alcohol, el clorhidrato precipita con ácido clorhídrico etéreo, que, previa recristalización en alcohol/éter, tiene el p.f. = 150,5 - 152° C.



303472

Ejemplo 2

175 1-(3'-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.HCl

A una solución de 82 g (0,5 mol) de óxido de 1-(3'-metilfenoxi)-propileno en 400 ml de etanol, se añaden 59 g (1 mol) de isopropilamina en 60 ml de agua y, una vez concluida la reacción exotérmica, se calientan durante 2 horas a 60°C. Previa destilación de las partes volátiles, queda la base en forma de residuo sólido. Se disuelve en ácido clorhídrico, se extrae con éter la solución ácida y se alcaliniza por fin con solución de sosa cáustica. Previa cristalización de la base y secado sobre P₂O₅, se obtienen 101,9 g (91,3% de la teoría) de 185 1-(3'-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamina-propano.HCl. La base recristalizada en acetato de etilo/éter de petróleo funde a 75-76° C.

Quando se añade ácido clorhídrico etéreo a una solución alcohólica de la base, se separa por precipitación el clorhidrato que, previa recristalización en alcohol/éter, tiene el p.f. = 120 - 121° C. 190

Ejemplo 3

1-(2',3'-dimetilfenoxi)-hidroxi-3-isopropilamino-propano

Se disuelven en 100 ml de etanol 17,8 g (0,1 mol) de óxido de 1-(2',3'-dimetilfenoxi)-propileno, se añaden 17,7 g 195 (0,3 mol) de isopropilamina - disueltos en 15 ml de agua - y, después de dejar reposar 2 horas a temperatura ambiente, se calientan durante 3 horas a 50 - 60°. A continuación, se destilan los disolventes, se disuelve en ácido clorhídrico el residuo que queda y se extrae con éter. Se alcaliniza la fase acuosa con solución de sosa cáustica al 20%, separándose por 200 cristalización la base. Previo aislamiento y secado, quedan 21,5 g de base (90,7% de la teoría).



303423

205 Se precipita con HCl etéreo la base en solución alcohólica y se recristaliza el clorhidrato en etanol/éter, teniendo el clorhidrato de 1-(2',3'-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano el p.f. = 150-151° C.

Ejemplo 4

1-(3'-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano

210 Como en los ejemplos anteriores, se transforman con isopropilamina 14,8 g (0,08 mol) de óxido de 1-(3'-clorofenoxi)-propileno. Previa evaporación del disolvente, se filtra la base que se cristaliza, se seca y se disuelve en poco etanol, añadiéndose HCl etéreo. El clorhidrato cristalino de 1-(3'-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano es recristalizado en etanol/éter. Se obtienen 12,6 g (56% de la teoría) de clorhidrato de 1-(3'-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, de p.f. = 86-88° C.

Ejemplo 5

220 1-(2'-nitrofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano

Se disuelven en 75 ml de etanol 23,15 g (0,1 mol) de 1-(2'-nitrofenoxi)-3-cloro-isopropanol y se añaden 17,7 g (0,3 mol) de isopropilamina. Una vez concluida la reacción exotérmica, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y luego se calienta durante 3 horas a 60° C. Previa destilación del alcohol en vacío, se prepara de la manera anteriormente descrita el residuo y se recristaliza en etanol/éter. El 1-(2'-nitrofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.HCl tiene el p.f. = 140-141° C.

Ejemplo 6

230 1-(2'.4'.5'-triclorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano

Análogamente al ejemplo 5, se transforma y elabora con isopropilamina el 1-(2',4',5'-triclorofenoxi)-3-bromo-isopropanol. Se precipita la base, como de costumbre, en forma de clor-



303423

hidrato. Previa recristalización, tiene el p.f. = 156-158° C.

235 Ejemplo 7

1-m-toloxi-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (por el procedimiento c)

Se disuelven en 100 ml de dimetilformamida 21,75 g (0,1 mol) de clorhidrato de m-toloxi-2-hidroxi-3-aminopropano con
240 adición de 250 ml de tetrahidrofurano, se añaden 16,8 g (0,2 mol) de bicarbonato sódico finamente pulverizado y 12,3 g (0,1 mol) de bromuro isopropílico y se calienta durante 20 horas la mezcla de reacción con agitación y reflujo. Previo enfriamiento, se filtran las partes inorgánicas sin disolver y
245 se destilan en vacío los disolventes. Se disuelve en acetato de etilo el residuo que queda y se añade éter de petróleo hasta un comienzo de enturbiamiento. Se filtran las partes, inorgánicas en la mayoría de los casos, que se separan por precipitación y se añade a la parte orgánica ácido acético etéreo. Se re-
250 cristaliza varias veces en etanol/éter el clorhidrato que se separa. El clorhidrato de 1-m-toloxi-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano tiene un punto de fusión de 118-120° C.

Ejemplo 8

255 1-m-toloxi-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (por el procedimiento d)

Se calientan durante 10 minutos a 200-250° C. 5 g de 3-isopropil-5-m-toloximetil-oxazolidona-2 y 5 g de solución de sosa cáustica. Previo enfriamiento, se añade agua, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. Se separa la fase acuosa y se alcaliniza con amoníaco. Previa extracción con
260 éter, se seca con sulfato sódico la fase etérea así obtenida y se destila con éter. El residuo oleoso que queda contiene el 1-m-toloxi-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano que, precipitado



303423

265 con ácido clorhídrico etérico y previa separación y disolución en etanol, es obtenido, por adición de éter, en forma de clorhidrato sólido.

Ejemplo 9

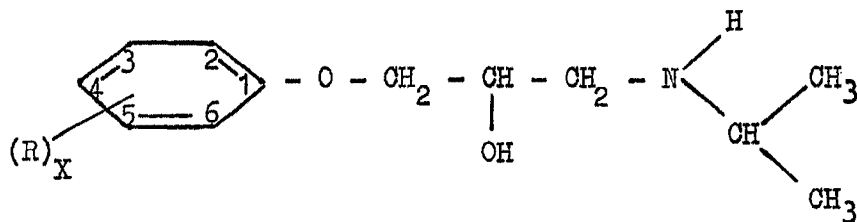
1-m-toloxi-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (por el procedimiento f)

270 Se disuelven 31,3 g (0,1 mol) de 1-m-toloxi-2-hidroxi-3-isopropil-bencilaminopropano en 200 ml de metanol y 10 ml de agua y se hidrogenan a 60° y a 5 atmósferas relativas sobre cloruro de paladio. Previa filtración del catalizador, se destila el disolvente. Como residuo, queda 1-m-toloxi-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano sólido que, recristalizado en acetato de etilo, tiene un punto de fusión de 76-78° C. Se obtiene el compuesto con un rendimiento del 67%.

275

En la tabla siguiente, se indican otros compuestos de la fórmula general

280



que se obtuvieron también:



303422

	Nº	R	X	p.f.(°C)	Obtenido según el Ejemplo
285	1	3-CH ₃ 4-Cl 5-CH ₃	3	165-168	1
	2	4-OCH ₃ - -	1	141-142	1
	3	4-CH ₃ - -	1	141-142	1
	4	4-NO ₂ - -	1	160-161	1
290	5	3-Cl 4-Cl -	2	151-152	1
	6	4-NH ₂ - -	1	240-241	1
	7	3-CH ₃ 4-CH ₃ -	2	148-149	5
	8	3-CH ₃ 5-CH ₃ -	2	130-132	5
	9	2-CH ₃ 5-CH ₃ -	2	123-125	5
295	10	2-CH ₃ 4-CH ₃ -	2	129-130	5
	11	3,4 - O-CH ₂ -O	1	127-127,5	5
	12	4-Cl - -	1	152-154	1
	13	4-OH - -	1	166-169	1
	14	2-NH ₂ - -	1	216-219	1
300	15	3-NO ₂ - -	1	151-152	1
	16	3-NH ₂ - -	1	91-92	1
	17	2-Cl 4-Br 5-Cl	3	188-189	1
	18	2-Cl 5-Cl	2	153-154	1
	19	3-OCH ₃ - -	1	77-78,5	1
305	20	2-C ₄ H ₉ (terc.), 4-CH ₃	2	161-162	5
	21	2-OH - -	1	126-128	1
	22	2-CH ₃ , 4-C ₄ H ₉ (terc.)	2	110-115	5
	23	2-Cl, 6-Cl -	2	130-131	1
	24	2-Cl, 3-Cl -	2	144-146	1
310	25	4-OCH ₂ C ₆ H ₅ - -	1	165-166	1



303423

Nº	R	X	p.f.(°C)	obtenido según el Ejemplo	
	26	2-CH ₃ , 3-CH ₃ , 5-CH ₃	3	158-160	1
315	27	3-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅	2	105-107	1
	28	4-CN	1	157-159	1
	29	4-CO-C ₂ H ₅	1	168-170	1
	30	3-Cl, 5-Cl	2	142-144	1
	31	3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 5-CH ₃	3	174-176	1
320	32	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	3	167-168	1
	33	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , 5-CH ₃	3	167-168	1
	34	2-CH ₃ , 6-Cl	2	126-128	1
	35	2-CH ₃ , 4-Cl	2	144-146	1
	36	2-CO-C ₂ H ₅ , 4-Cl	2	120-123	1
325	37	3-CH ₃ , 4-Cl	2	139-141	1
	38	2-COC ₂ H ₅ , 5-CH ₃	2	136-138	1
	39	2-C ₂ H ₅	1	75-77,5	1

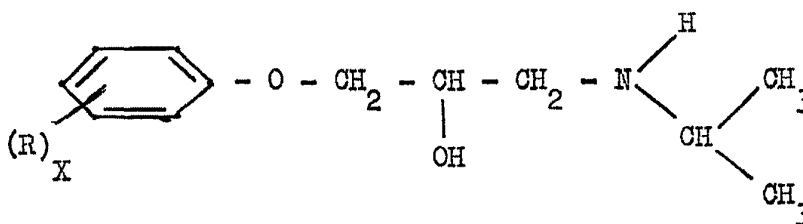
Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 26 de Agosto de 1.963 bajo el número B 73 262 IVb/12qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevos 1-ariloxi-2-hidroxi-3-isopropil-amino-propanos ópticamente activos o racémicos de la fórmula general

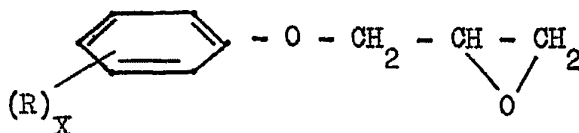
213423

26 Dic



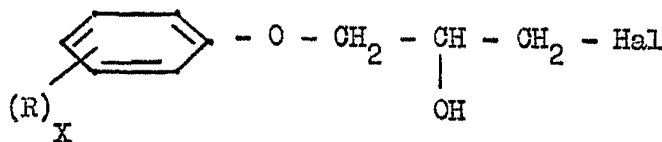
340 -donde representan R halógeno, un grupo alquilo o alcoxi recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo OH, un grupo nitrilo, un grupo acilo con 2-4 átomos de carbono, un grupo metilendioxi en doble sustitución o un resto de aralquiloxi y sus sales respectivas, y X un número entero de 1 a 3, pudiendo también ser distintos los substituyentes en el núcleo del fenilo de ser X = 2 o 3, no pudiendo ser R, cuando X = 1, ningún grupo o-halógeno o bien o-metoxilo o bien o-metilo, ni 2,6-dimetilo, de ser X = 2-, caracterizado por el hecho de:

350 a) reaccionar con isopropilamina epóxidos de la fórmula



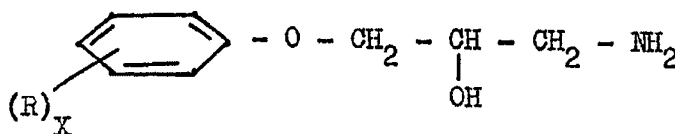
donde R y X tienen el significado anteriormente indicado,

355 b) reaccionar con isopropilamina un compuesto halogenado de la fórmula



360 donde R y X tienen el significado indicado,

c) alquilarse con halogenuro isopropílico una amina primaria de la fórmula

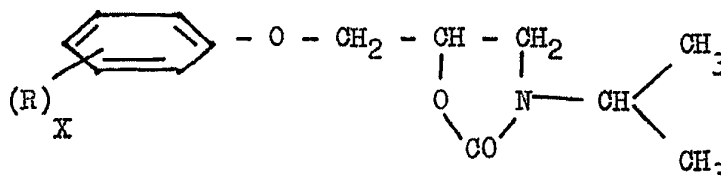




303423

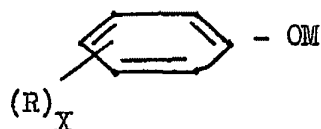
365 donde R y X tienen el significado anteriormente indicado,

d) hidrolizarse oxazolidonas de la fórmula general



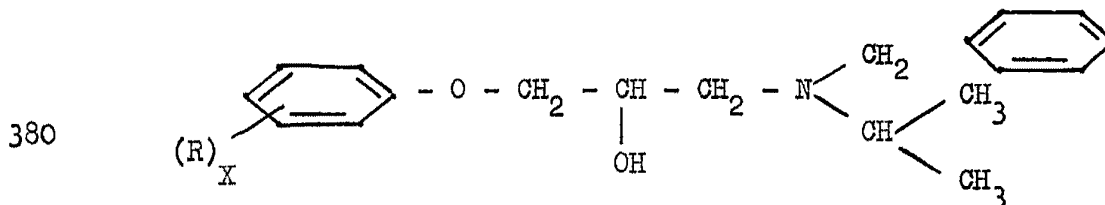
370 donde R y X tienen el significado anteriormente indicado,

e) reaccionar con 1-halógeno-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano un fenolato de la fórmula



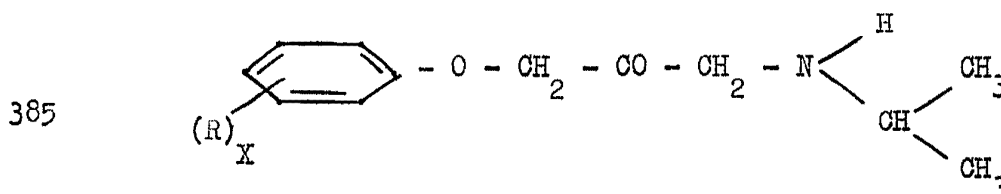
375 donde R y X tienen el significado anteriormente indicado y M representa un catión monovalente,

f) hidrogenarse una amina terciaria de la fórmula general



donde R y X tienen el significado anteriormente indicado,

g) hidrogenarse una cetona de la fórmula general



donde R y X tienen el significado anteriormente indicado, y transformarse eventualmente en sus sales los compuestos así



303423

obtenidos.

390 2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 1-ARILLOXI-2-HIDROXI-3-ISOPROPILAMINO-PROPANOS Y DE SUS SALES.

Esta Memoria consta de dieciséis hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 25 de Agosto de 1.964

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "C. de" or similar, written over a horizontal line.