

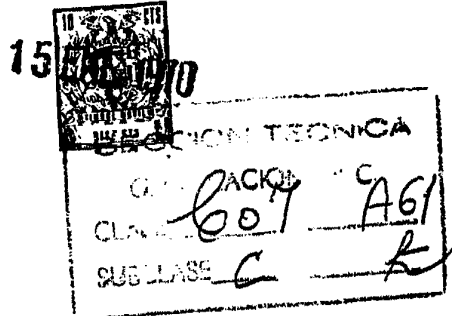
375445

P. 43.178

Case 1/301  
(Verfahren c)

375445

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SHON

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alema-  
na

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-  
2-HIDROXI-3-ALCOHILAMINOPROPANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE  
ACTIVOS" (Clase Internacional C07c A61k)

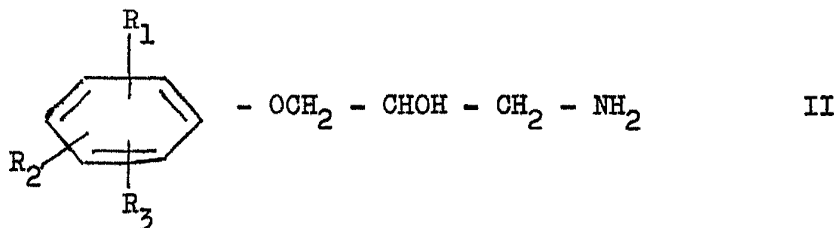


15 EN 1970

1,1-dietilbutilo y  $R_2$ , así como  $R_3$ , significan hidrógeno.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

Por introducción del radical R en una amina pri  
5 maria de la fórmula

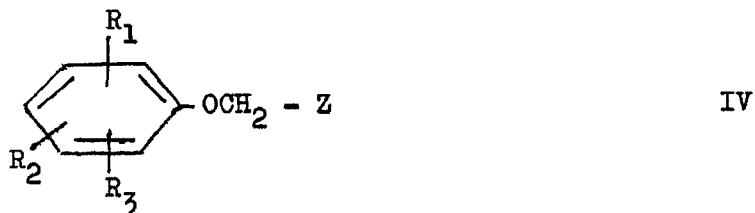


10 en la que  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados antes citados, por reacción con un compuesto electrófilo de la fórmula



15 en la que R tiene los significados antes citados, y X significa un radical separable aniónicamente con facilidad, tal como por ejemplo un átomo de halógeno o un radical alcohil- (ó aril-)sulfoniloxi, de manera usual.

Las aminas primarias de la fórmula II pueden ser preparadas por reacción de correspondientes apóxidos de la  
20 fórmula



25 en la que  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados antes citados y Z significa los grupos  $-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2$  ó  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$  (Hal = átomo de halógeno), con amoniaco. Se puede emplear también la síntesis de Gabriel (reacción de un halogenuro de fórmu  
la IV con ftalimida potásica y subsiguiente desdoblamiento  
30 con hidrazina.

375445



Los compuestos de acuerdo con el invento poseen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan en forma de racemato y también en forma de los antípodas ópticos. Estos últimos pueden obtenerse además por separación de racematos con ácidos auxiliares usuales tales como ácido dibenzoil- D-tartárico o ácido D-3-bromocamfo-B-sulfónico, o también por empleo de un material de partida ópticamente activo. Los 1-fenoxi-3-aminopropanoles de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico u 8-cloroteofilina.

Los compuestos de la fórmula general I o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles han mostrado, en ensayos en animales con cobayas, valiosas propiedades terapéuticas, especialmente beta-adrenolíticas, y por lo tanto pueden ser empleados en la medicina humana por ejemplo para el tratamiento o la profilaxia de enfermedades de los vasos sanguíneos coronarios y para el tratamiento de arritmias cardíacas, especialmente de taquicardias. También son terapéuticamente interesantes las propiedades de los compuestos para disminuir la presión sanguínea.

En este caso se han mostrado como valiosos especialmente los compuestos de la fórmula I, en los que R significa un grupo 1,1-dimetilpropilo o un grupo 1,1-dimetilbutilo,  $R_2$  y  $R_3$  significan preferiblemente hidrógeno, y además halógeno, alcoxi o alcoholo, y  $R_1$  significa preferible-

15 EN 1970

mente un grupo insaturado tal como el grupo nitrilo, alilo  
o aliloxi especialmente en posición 2 con relación a la ca  
dena propanolamina, o también un grupo hidroximetilo. Tam  
bién cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  significan halógeno o alcoholo y  $R_3$   
5 significa hidrógeno, resultan compuestos con fuerte acción  
beta-adrenolítica. Se ha de hacer resaltar como especial-  
mente valioso terapéuticamente el 1-(2-nitrilofenoxi)-2-  
hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano; además también  
el 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilbutil)-ami-  
10 nopropano así como el 1-(2-aliloxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-  
(1,1-dimetilpropil)-aminopropano, el 1-(2-cloro-5-metilfe-  
nox)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano, el 1-  
(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-  
aminopropano y el 1-(2-alilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dime-  
15 tilbutil)-aminopropano o las sales por adición de ácido  
fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

La dosis individual de las sustancias de acuerdo  
con el invento se encuentra entre 1 y 300 mg; preferible-  
mente es de 5 a 100 mg (oral) o de 1 a 20 mg (parenteral).

20 La transformación medicinal de los compuestos de  
acuerdo con el invento en las formas de aplicación usuales,  
tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas o for-  
mas de liberación retardada, puede tener lugar de manera co  
nocida aprovechando los agentes auxiliares, vehículos, agen  
25 tes desintegradores, aglutinantes, agentes de revestimiento  
o agentes lubricantes, agentes saporíferos, edulcorantes,  
agentes para lograr una acción de liberación retardada o  
agentes solubilizantes medicinales usuales para ello. Los  
compuestos de acuerdo con el invento son apropiados también  
30 para la combinación con otras sustancias activas farmacodi-



námicamente tales como dilatadores de la coronaria o agentes simpaticomiméticos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

5

Ejemplos de procedimiento

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-ter.pentilaminopropano

10

Se disuelven 9,6 g (0,05 moles) de 1-(2-nitrilofenoxi)-3-aminopropanol(2) en 40 ml de dimetilformamida, se añaden 100 ml de tetrahidrofurano y se introducen 4,2 g (0,05 moles) de bicarbonato sódico pulverizado. A continuación se añaden 7,5 g (0,05 moles) de ter.pentilbromuro y se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar la mezcla, se separa por filtración la parte inorgánica, se separa por destilación en vacío la mezcla de disolvente y se disuelve el residuo en un éster del ácido acético bajo calentamiento. Se filtran con succión las partes inorgánicas insolubles y se mezcla el filtrado con éter de petróleo, precipitando entonces en forma sólida la base, la cual es aislada y recristalizada en éster de ácido acético con adición de éter de petróleo. Después de disolver en éter se mezcla con ácido clorhídrico etérico, precipitando el clorhidrato. Rendimiento, 2,6 g; p. de f. 134-136°C.

15

20

25

A partir de la correspondiente amina primaria de fórmula II y del correspondiente bromoalcoholo se obtuvieron también análogamente al ejemplo precedente los siguientes compuestos.

30

375445

15E

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p. de f. (Clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	163 - 165
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	131 - 132
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	148 - 150
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	2-CN	H	H	144 - 147
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	2-CN	H	H	154 - 157
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	145 - 148
$-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	2-CN	H	H	157 - 158
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{iC}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	175 - 177
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{iC}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	137 - 139
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{ter. C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	218 - 220

10.1.70

375445



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p. de f. (Clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_5\text{H}_{11} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	145 - 148
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{iC}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	128 - 131
-ter.C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2-CN	H	H	134 - 136
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	171 - 174
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	164 - 167
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	150 - 151
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	132 - 134
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	152 - 154
-C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	201 - 203
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{iC}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	189 - 191

15 EN



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p. de f. (Clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C-ter. C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	253 - 255
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)-\text{iC}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	106 - 108
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	152 - 155
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	102 - 104
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	174 - 176
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C-C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	129 - 131
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C-C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CN	H	H	139 - 141
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C-C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	4-CN	H	H	203 - 206
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C-C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CH <sub>3</sub>	H	H	124 - 126
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C-C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C-OCH}_3 \\    \\ \text{O} \end{array}$	H	H	144 - 146
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C-C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-NO <sub>2</sub>	H	H	140 - 142



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p. de f. (Clor-hidrato) °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CH <sub>2</sub> OH	H	H	160-162 (oxalato)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> OH	H	H	65 - 70
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CH <sub>2</sub> OH	H	H	160-162 (oxalato)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Br	H	H	119 - 122
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CN	H	H	173 - 174
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	2-CN	4-Cl	H	143 - 145
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	2-C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> OH	H	H	89 - 92
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	105 - 106

375445

15 EN 1970

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 13 de Diciembre de 1.967, bajo el número P 16 43 262.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

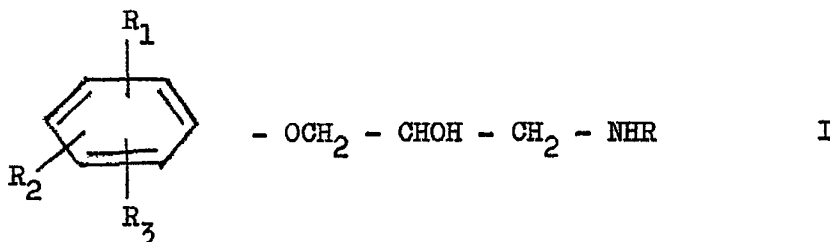
10

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:

15

1. Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general:

20

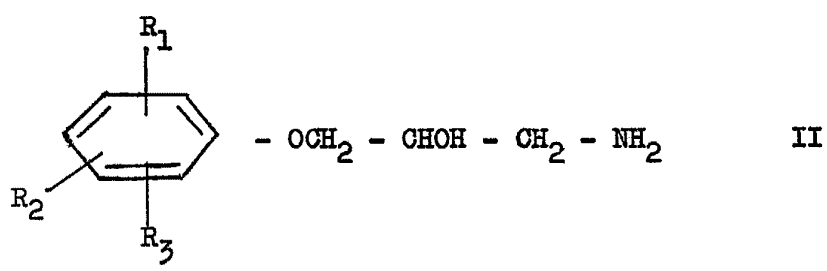


en la que R significa un grupo alcoholo con 5 a 8 átomos de carbono, que contiene al menos un átomo de carbono cuaternario (unido con el grupo amino directamente o a través de una cadena alcoholeno de 1 a 4 átomos de carbono); R<sub>1</sub> significa un grupo nitrilo (-C = N), un grupo carboxilo, hidroxilo, nitro o trifluorometilo, o un grupo alcoholo, alqueni-  
lo, alquinilo, alqueni-  
loxi, alquinilo-  
loxi, hidroxialcoholo,  
alcoholalcoholo, aminoalcoholo, alcoholaminoalcoholo, dial-

30

15 ENERO 1970

5 cohilaminoalcoholo, alcoholamino, nitriloalcoholo, alcoxi-  
 carbonilo, alcoholaminocarbonilo, alcoholtio, acilo, acilo  
 xi o acilamino, cada uno con 1 a 5 átomos de carbono, un  
 átomo de halógeno o un grupo alcoxi con 1 a 5 átomos de  
 10 carbono en posición 3 ó 4 con relación a la cadena lateral  
 propanolamina; R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un átomo de halóge-  
 no, un grupo nitrilo o un grupo alcoholo, alcoxi o alqueni  
 lo con 1 a 4 átomos de carbono, y R<sub>3</sub> significa hidrógeno,  
 un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4  
 15 átomos de carbono, o conjuntamente con R<sub>2</sub> significa un gru  
 po 3,4-metilenodioxi, con la condición de que R<sub>1</sub> sea dife-  
 rente de bromo en posición 2 cuando R signifique 1,1-die-  
 tilbutilo y R<sub>2</sub> así como R<sub>3</sub> signifiquen hidrógeno, y de sus  
 sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace  
 20 reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados antes citados,  
 con un compuesto de la fórmula general



25 en la que R tiene los significados antes citados y X signi-  
 fican un radical fácilmente separable de forma aniónica.

30 2. Procedimiento según la reivindicación 1 apli-  
 cado a la preparación de compuestos ópticamente activos de  
 la fórmula general I por reacción con agentes auxiliares  
 apropiados en sus sales diastereoisómeras, y se separa es-  
 tas últimas por cristalización fraccionada.

375445

15 ENE 1970

3. Procedimiento para la preparación de nuevos  
1-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropanos racémicos ú óp-  
ticamente activos.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

15 ENE 1970

P. A.

10

Alberto de  
For Poder.

15

20

25

30

JQ

10.1.70

375445