

375447

P - 43.180

Case 1/301

(Verfahren e)

375447

15E



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION C
CLASE 007 A61
SUBCLASE C

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

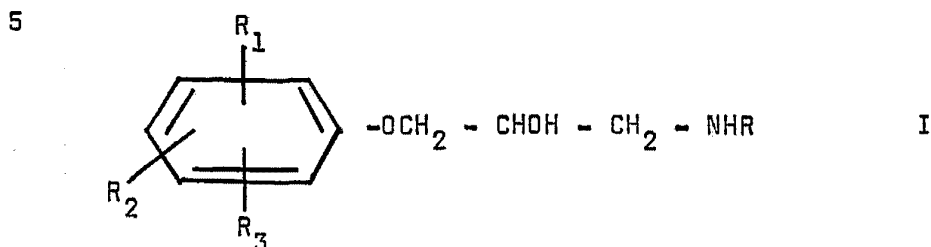
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-2-HIDROXI-3-ALCOHILAMINOPROPANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"

(Clase Internacional C07c A61k)

15 EN



El invento concierne a la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3alcoholaminopropanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general



y sus sales por adición de ácido.

En esta fórmula, R significa un grupo alcohol con 5 a 8 átomos de carbono, que contiene al menos un átomo de carbono cuaternario (unido directamente o a través de una cadena alcoholeno de 1 a 4 átomos de carbono con el grupo amino); R<sub>1</sub> significa un grupo nitrilo (-C≡N), carboxilo, hidroxí, amino, nitro o trifluorometilo, o un grupo alcohol, alqueno, alquino, alquenilo, alquinoxí, alquinoxí, hidroxialcohol, alcohalcohol, alcoholaminoalcohol, dialcoholaminoalcohol, alcoholamino, nitriloalcohol, alcoholaminocarbonilo, alcoholitio, acilo 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 carbono en posición meta o para con relación a la cadena lateral propanolamínica; R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, o un grupo alcohol o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y R<sub>3</sub> significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohol o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamente con R<sub>2</sub> significa un grupo 3,4-metilenodioxí, con la condición de que R<sub>1</sub> sea diferente de bromo en posición 2, cuando R significa 1,1-dietilbutilo


15

20

25

30

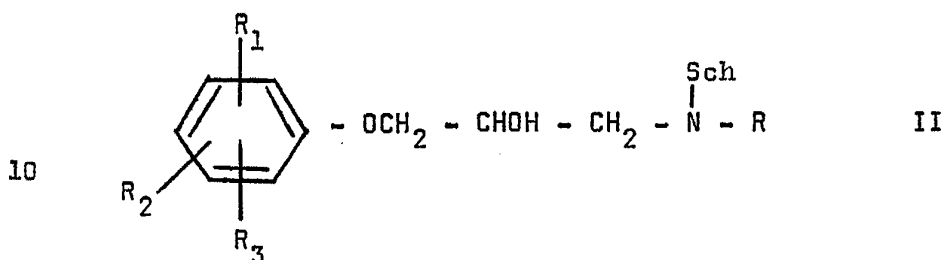
375447

15E 

y R<sub>2</sub>, así como R<sub>3</sub>, significan hidrógeno.

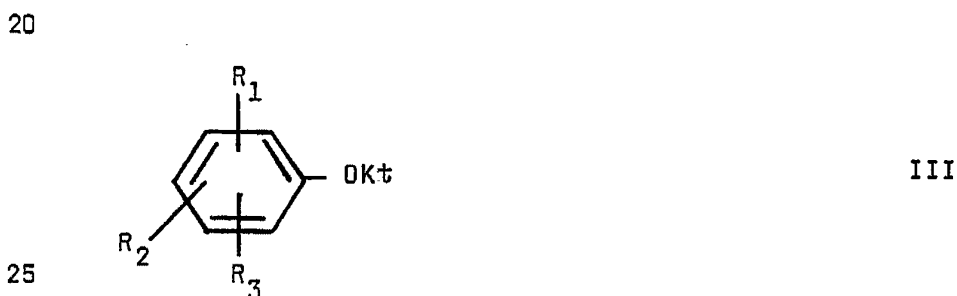
Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

Por separación de un grupo protector desde  
5 una amina terciaria de la fórmula



en la que R y R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados antes citados y Sch significa un grupo protector fácilmente separable por hidrogenólisis o por hidrólisis, tal como el radical  
15 bencilo o el radical acetilo.

Las aminas terciarias de la fórmula II se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados antes citados y Kt representa hidrógeno o un catión, con un compuesto de la fórmula general



375447



en la Z, Sch y R tienen los significados antes citados.

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 antípodos 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-8-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. Ácidos 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-dime-



tilbutilo,  $R_2$  y  $R_3$  significan preferiblemente hidrógeno, y además halógeno, alcoxi o alcoholo, y  $R_1$  significa preferiblemente un grupo insaturado tal como el grupo nitrilo, alilo o aliloxi especialmente en posición 2 con relación a la cadena propanolamina, o también un grupo hidroximetilo. También cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  significan halógeno o alcoholo y  $R_3$  significa hidrógeno, resultan compuestos con fuerte acción beta-adrenolítica. Se ha de hacer resaltar como especialmente valioso terapéuticamente el 1-(2-nitri-  
5 lofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano; además también el 1-(2-nitri-  
10 lofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano así como el 1-(2-aliloxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano, el 1-(2-clo-  
ro-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano, el 1-(2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano y el 1-(2-alilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilbutil)-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; preferiblemente es de 5 a 100 mg (oral) o de 1 a 20 mg (parenteral).

La transformación medicinal de los compuestos de acuerdo con el invento en las formas de aplicación usuales, tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas o formas de liberación retardada, puede tener lugar de manera conocida aprovechando los agentes auxiliares, vehículos, agentes desintegradores, aglutinantes, agentes de revestimiento, o agentes lubricantes, agentes saporíferos, edulcorantes, agentes para lograr una acción de libe-  
25  
30

375447

15E



ración retardada o agentes solubilizantes medicinales usuales para ello. Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados también para la combinación con otras sustancias activas farmacodinámicamente tales como dilatadores de la coronaria o agentes simpaticomiméticos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplos de procedimiento.

10 Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-(2-alilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil aminopropano)

En 20 ml de etanol y con adición de 0,6 g de KOH se hacen hervir bajo reflujo durante una hora 2,4 g (0,0075 moles) de 1-(1,1-dimetilpropil)-acetamido-3-(2-alilfenoxi)-2-propanol. Se separa por destilación el disolvente y se digiere con agua el residuo, recogándose en éter las partes insolubles. Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se separa por destilación el éter. Se disuelve el residuo en algo de etanol y se añade HCl etérico. El clorhidrato se deposita en forma cristalina y es filtrado con succión. Después de recrystalizar en etanol con adición de éter funde a 106-108°C. Rendimiento, 1,6 g.

Análogamente a este ejemplo se prepararon también las siguientes sustancias partiendo del correspondiente compuesto de fórmula II:

375447

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
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-i\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	175 - 177
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_2-i\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	137 - 139

575447



R <sub>i</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p. de f. (clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{ter. C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	218 - 220
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_5\text{H}_{11} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	145 - 148
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	128 - 131
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	106 - 108
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	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

375447

15E



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p. de f. (Clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	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
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-i\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	189 - 191
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{ter.}\text{C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	253 - 255
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)-i\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	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
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	129 - 131
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CN	H	H	139 - 141

375447

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p. de f. (clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	4-CN	H	H	203 - 206
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CH <sub>3</sub>	H	H	124 - 126
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-NO <sub>2</sub>	H	H	140 - 142
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CH <sub>2</sub> OH	H	H	160 - 162 (óxalato)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	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

15 EN



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p. de f. (clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	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
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-NH <sub>2</sub>	H	H	173 - 174 (diclorhidrato)

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 13 de Diciembre de 1967, bajo el número P 16 43 262.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

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:

10.1.70

- 11 -

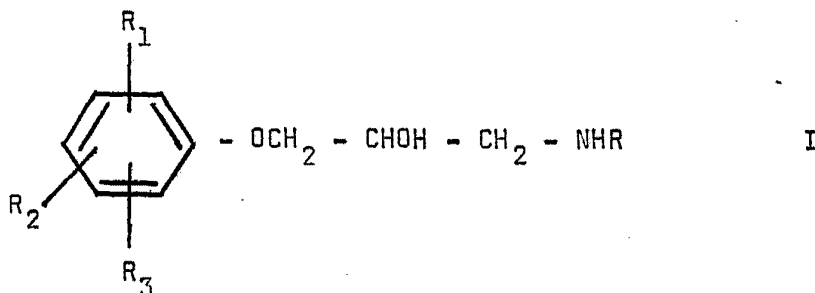
375447

15 E

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

5

5



10

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);

15  $R_1$  significa un grupo nitrilo ( $-C \equiv N$ ), un grupo carboxilo, hidroxilo, amino, nitro o trifluorometilo, o un grupo alcoholo, alqueno, alquino, alquenilo, alquinoxilo, alquinoxilo, hidroxialcoholo, alcohalcoholo, aminoalcoholo, alcoholaminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, alcoholamino, nitriloalcoholo, alcoholaminocarbonilo, alcoholitio, acilo 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 carbono en posición 3 ó 4 con relación a la cadena lateral propanolamina;

20  $R_2$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo o un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y  $R_3$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o conjuntamente con  $R_2$  significa un grupo 3,4-metilendioxi, con la condición de que  $R_1$  sea diferente de bromo

30

10.1.70

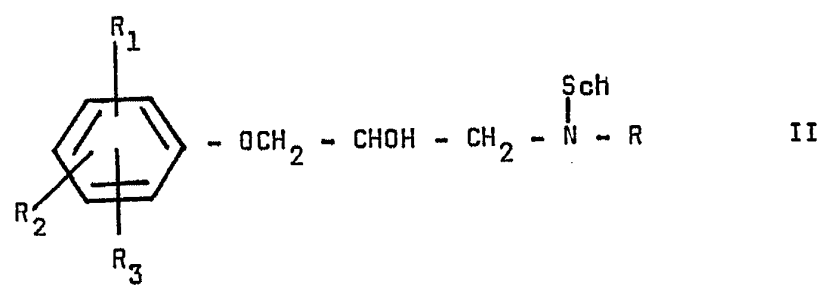
375447



en posición 2 cuando R signifique 1,1-dietilbutilo y R<sub>2</sub> así como R<sub>3</sub> signifiquen hidrógeno, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula general

5

10



en la que R y R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados antes citados y Sch significa un grupo protector fácilmente separable por hidrogenólisis o por hidrólisis, se sustituye por hidrógeno el grupo Sch por vía hidrogenolítica o hidrofítica.

15

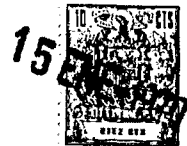
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, aplicado a la preparación de compuestos ópticamente activos de la fórmula general I, caracterizado porque se transforman los compuestos racémicos de la fórmula general I por reacción con agentes auxiliares apropiados en sus sales diastereoisómeras, y se separa estas últimas por cristalización fraccionada.

25

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

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

375447



Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a  
máquina por una sóla cara.

Madrid, 15 ENE. 1970  
P. A.

Alberto de Elzoburu  
Por Poder

10.1.70

BPD/.

375447