

375449

P.- 43.182

Case 1/301

(Verfahren g)

15 EN



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION P.C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

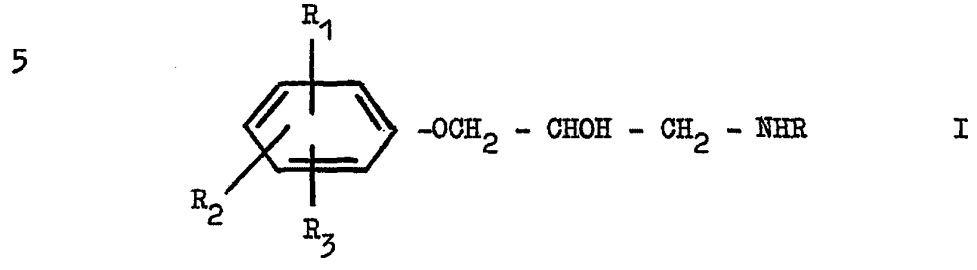
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-2-HIDROXI-3-ALCOHILAMINOPROPANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"

(Clase Internacional G07c A61k)

8.1.70.

15 ENE 1970

El invento concierne a la preparaci3n de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropanos rac3micos u 3pticamente activos de la f3rmula general



10 y sus sales por adici3n de 3cido.

En esta f3rmula, R significa un grupo alcoholo con 5 a 8 3tomos de carbono, que contiene al menos un 3tomo de carbono cuaternario (unido directamente o a trav3s de una cadena alcoholeno de 1 a 4 3tomos de carbono con el grupo amino); R₁ significa un grupo nitrilo (-C≡N), nitro o trifluorometilo, o un grupo alcoholo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alquiniloxi, alcoxialcoholo, alcoholaminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, alcoholamino, nitriloalcoholo, alcoxicarbonilo, alcoholaminocarbonilo, alcoholitio, acilo, aciloxi o acilamino, cada uno con 1 a 5 3tomos de carbono, un 3tomo de hal3geno, o un grupo alcoxi con 1 a 5 3tomos de carbono en posici3n meta o para con relaci3n a la cadena lateral propanolam3nica; R₂ significa hidr3geno, un 3tomo de hal3geno, un grupo nitrilo, o un grupo alcoholo, alcoxi o alquenilo con 1 a 4 3tomos carbono, y R₃ significa hidr3geno, un 3tomo de hal3geno, un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 3tomos de carbono o conjuntamente con R₂ significa un grupo 3,4-metilenodioxi, con la condici3n de que R₁ sea diferente de bromo en posici3n 2, cuando R significa 1,1-dietilbutilo y R₂, as3 como

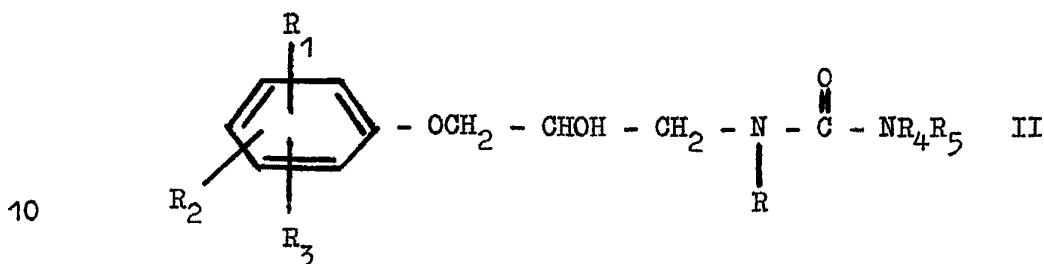
30
8.1.70.

15 EN 

R₃, significan hidrógeno.

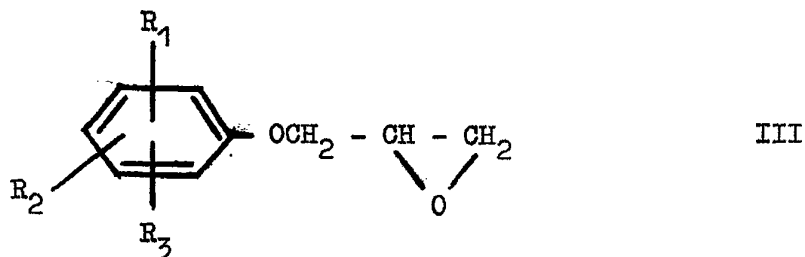
Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

5 Por hidrólisis o pirólisis de un derivado de urea de la fórmula



15 en la que R y R₁ a R₃ tienen los significados antes citados, y R₄ así como R₅ (que pueden ser iguales o distintos) significan hidrógeno o un radical alcohilo (preferiblemente alcohilo inferior), un radical aralcohilo (preferiblemente el radical bencilo) o un radical arilo (preferiblemente el radical fenilo), de manera usual. La hidrólisis se realiza por ejemplo con bases fuertes tales como KOH acuoso. Con la pirólisis ocurre también que solo puede realizarse con buenos rendimientos cuando no está presente ningún grupo sensible al calor en el material de partida. Un derivado de urea de la fórmula II puede ser obtenido por ejemplo según el método indicado en Chem. Abstr. 20 58/ página 3337 c, haciendo reaccionar un epóxido de la fórmula

25

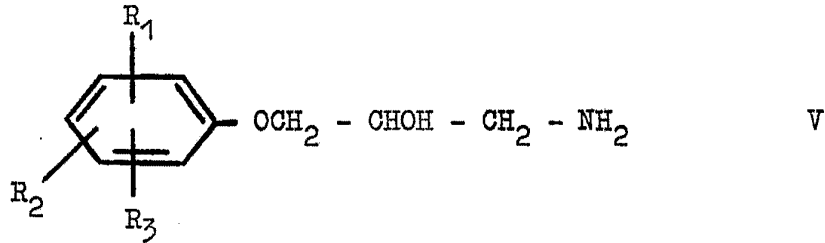


8.1.70.

575449

en la que R₁ a R₃ tienen los significados antes citados, con el correspondiente derivado de urea (por ejemplo un compuesto de la fórmula R-NH-CO-NH-R (IV), en la que R tiene el significado antes citado), o una amina primaria de la fórmula

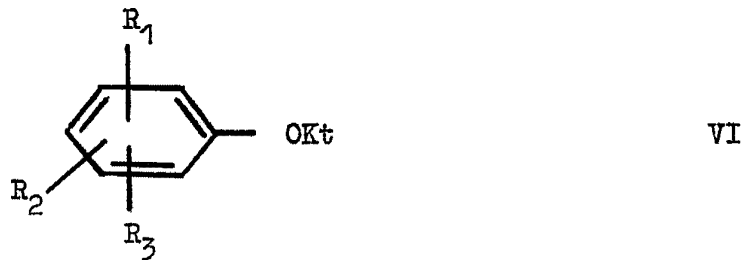
5



10

en la que R₁ a R₃ tienen los significados antes citados, con el correspondiente derivado de ácido isocianico. Los epóxidos de fórmula III pueden a su vez prepararse por reacción de compuestos de la fórmula

15



20

en la que R₁ a R₃ tienen los significados antes citados y Kt significa hidrógeno o un catión, con epíclorhidrina en solución alcalina.

25

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 ópticas. Estos últimos pueden obtenerse además por separación de racematos con ácidos auxiliares usuales tales como ácido dibenzoil- D-tartárico o ácido D-3-bromo camfo-8-sulfónico, o también por empleo de un material de

30
8.1.70.



partida ópticamente activo. Los 1-fenoxi-3-aminopropano-
les de la fórmula general I de acuerdo con el invento pue-
den ser transformados de manera usual en sus sales por
adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos
5 apropiados son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido brom-
hídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido ma-
leico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido
tartárico u 8-cloroteofilina.

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

En este caso se han mostrado como valiosos es-
20 pecialmente 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 pre-
25 feriblemente un grupo insaturado tal como el grupo nitri-
lo, alilo o aliloxi especialmente en posición 2 con rela-
ción a la cadena propanolamina, o también un grupo hidro-
ximetilo. También cuando R_1 y/o R_2 significan halógeno o
alcoholo y R_3 significa hidrógeno, resultan compuestos con
30 fuerte acción beta-adrenolítica. Se ha de hacer resaltar

8.1.70.

5 como especialmente valioso terapéuticamente el 1-(2-nitri-
lofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano;
además también el 1-(2-nitri~~lo~~fenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-di
metilbutil)-aminopropano así como y el 1-(2-cloro-5-metil
fenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano.

La dosis individual de las sustancias de acuer
do con el invento se encuentra entre 1 y 300 mg; preferi-
blemente es de 5 a 100 mg (oral) o de 1 a 20 mg (parente-
ral).

10 La transformación medicinal de los compuestos
de acuerdo con el invento en las formas de aplicación
usuales, tales como soluciones, emulsiones, tabletas, gra
geas o formas de liberación retardada, puede tener lugar
de manera conocida aprovechando los agentes auxiliares,
15 vehículos, agentes desintegradores, aglutinantes, agentes
de revestimiento, o agentes lubricantes, agentes saporífe
ros, edulcorantes, agentes para lograr una acción de libe
ración retardada o agentes solubilizantes medicinales usua
les para ello. Los compuestos de acuerdo con el invento
20 son apropiados también para la combinación con otras sus-
tancias activas farmacodinámicamente tales como dilatado-
res de la coronaria o agentes simpaticomiméticos.

Los siguientes ejemplos explican el invento,
pero sin limitarlo.

25 Ejemplos de procedimiento.

Ejemplo 1

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

Se calientan a 190-200°C durante dos horas
30 4,5 g (0,013 moles) de N-isopropil-N'-1,1-dimetilpropil-
8.1.70.



N'-2-hidroxi-3-(2-alilfenoxi)-propilurea en 20 ml de tetralina con adición de 100 mg de LiCl. Después de enfriar, se añade éter y se extrae por agitación con HCl diluído. Se separa la fase acuosa y se la alcaliniza con NaOH, extrayéndose con éter la base que precipita. Se seca el extracto de éter sobre MgSO₄, se separa por destilación el éter y se acidifica con HCl etérico el residuo (1,9 g) después de disolverlo en poco etanol. Se recristaliza una vez más en etanol y con adición de éter el clorhidrato que precipita (0,6 g), el cual funde a 105-108°C.

Análogamente al ejemplo 1 o por hidrólisis se prepararon también las siguientes sustancias partiendo del correspondiente compuesto de fórmula II.

R	R ₁	R ₂	R ₃	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

8.1.70.

375449

75

(Continuación)

R	R ₁	R ₂	R ₃	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-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
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{ter.}\text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	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
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2-i\text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-CN	H	H	128 - 131

8.1.70.

375449



(Continuación)

R	R ₁	R ₂	R ₃	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-Cl	5-CH ₃	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 ₃	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 ₃	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 ₃	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 ₃	H	152 - 154
$-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	2-Cl	5-CH ₃	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 ₃	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 ₃	H	253 - 255

8.1.70.

375449



(Continuación)

R	R ₁	R ₂	R ₃	p. de f. (clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)-\text{iC}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH ₃	H	106 - 108
$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2-Cl	5-CH ₃	H	152 - 155
$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	2-Cl	5-CH ₃	H	102 - 104
$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	2-Cl	5-CH ₃	H	174 - 176
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CN	H	H	139 - 141
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	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 ₃	H	H	124 - 126
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4-C-OCH ₃	H	H	144 - 146
	" O			
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-NO ₂	H	H	140 - 142

8.1.70.

375449

15 EN

(Continuación)

R	R ₁	R ₂	R ₃	p. de f. (clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CH ₂ 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-CN	H	H	134 - 136
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-C ₃ H ₄ 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 ₂ 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
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH ₃	H	129 - 131
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	2-C ₃ H ₄ OH	H	H	89 - 92

8.1.70.

375449



(Continuación)

R	R ₁	R ₂	R ₃	p. de f. (clorhidrato) en °C
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-C ₃ H ₅	H	H	105 - 106
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-CN	H	H	173 - 174 (diclorhidrato)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	2-CN	4-Cl	H	143 - 145


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.

REIVINDICACIONES

6
8.1.70.

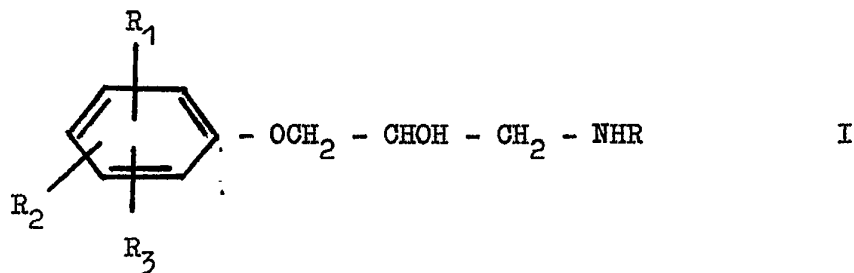
Los puntos de invención propia y nueva que se

375449

15 ENE 

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

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

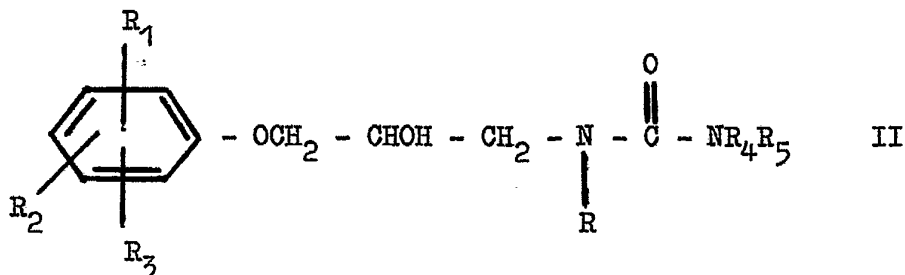


en la que R significa un grupo alcoholilo con 5 a 8 átomos de carbono, que contiene al menos un átomo de carbono cuaternario (unido con el grupo amino directamente o a través de una cadena alcoholileno de 1 a 4 átomos de carbono); R₁ significa un grupo nitrilo (-C = N), un grupo carboxilo, hidróxi, amino, nitro o trifluorometilo, o un grupo alcoholilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alquiniloxi, hidroxialcoholilo, alcoxialcoholilo, aminoalcoholilo, alcoholilaminoalcoholilo, dialcoholilaminoalcoholilo, alcoholilamino, nitriloalcoholilo, alcoxicarbonilo, alcoholilaminocarbonilo, alcoholiltio, acilo, aciloxi 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; R₂ significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo o un grupo alcoholilo, alcoxi o alquenilo con 1 a 4 átomos de carbono, y R₃ significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un

23
8.1.70.

15 ENE 1970

grupo alcohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o conjuntamente con R_2 significa un grupo 3,4-metilenodioxi, con la condición de que R_1 sea diferente de bromo en posición 2 cuando R signifique 1,1-dietilbutilo y R_2 así como R_3 signifiquen hidrógeno, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hidroliza o piroliza un derivado de urea de la fórmula general



en la que R y R_1 a R_3 tienen los significados antes citados y R_4 así como R_5 (que pueden ser iguales o distintos) significan hidrógeno o un radical alcohilo (preferiblemente alcohol inferior), un radical aralcohilo (preferiblemente el radical bencilo) o un radical arilo (preferiblemente el radical fenilo).

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.

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

8.1.70.



ópticamente activos.

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

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

Madrid, 15 ENE. 1970

P. A.

Alberto de Elzaburu
For Poder. *de Elzaburu*

G.D.S.
8.1.70.

375449