

375452

P.- 43.185

Case 1/301
(Verfahren k)

375452



Memoria descriptiva

CLASE	007	AG1
SUBCLASE	c	R

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / de nacionalidad alemana

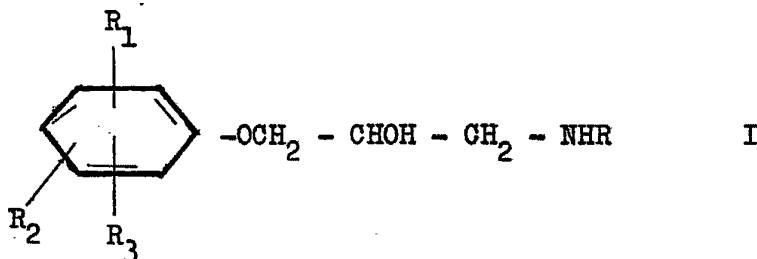
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-
2-HIDROXI-3-ALCOHILAMINOPROPANOS RACEMICOS U OPTICA-
MENTE ACTIVOS" (CLASE Internacional C07c AG1k)



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

5



10

y sus sales por adición de ácido.

15

20

25

30

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); R₁ significa un grupo nitrilo (-C≡N), carboxilo, hidroxilo, amino, nitro o trifluorometilo, o un grupo alcohol, alqueno, alquino, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, hidroxialcohol, alcóxialcohol, alcoholaminoalcohol, dialcoholaminoalcohol, alcoholamino, nitriloalcohol, alcóxycarbonilo, alcoholaminocarbonilo, alcoholitio, acilo, alcóxido o acilamino, cada uno con 1 a 5 átomos de carbono, un átomo de halógeno, o un grupo alcóxido con 1 a 5 átomos de carbono en posición meta o para con relación a la cadena lateral propanolamínica; R₂ significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, o un grupo alcohol, alcóxido o alqueno con 1 a 4 átomos de carbono, y R₃ significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohol o alcóxido con 1 a 4 átomos de carbono o conjuntamente con R₂ significa un grupo 3,4-metilenodioxido, con la

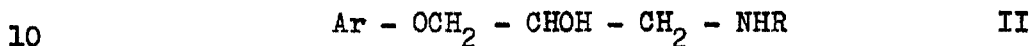
375452



condición de que R_1 sea diferente de bromo en posición 2, cuando R significa 1,1-dietilbutilo y R_2 , así como R_3 , significan hidrógeno, teniendo que ser, no obstante, uno de los radicales R_2 y R_3 un átomo de halógeno.

5 Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

Introducir un átomo de halógeno en compuestos de la fórmula general



en que R tiene los significados antes citados y Ar significa el radical



20 o el radical



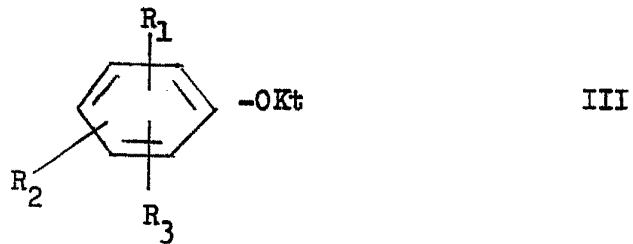
(teniendo R_1 y R_3 ó R_1 y R_2 los significados antes citados). Esto puede tener lugar por ejemplo por reacción con una mezcla de peróxido de hidrógeno concentrado y del correspondiente ácido halohídrico, a temperatura elevada.

30 Los compuestos de la fórmula II ya contienen la



estructura 1-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropano acabada, y, por lo tanto, pueden ser preparados, partiendo del correspondiente compuesto de la fórmula

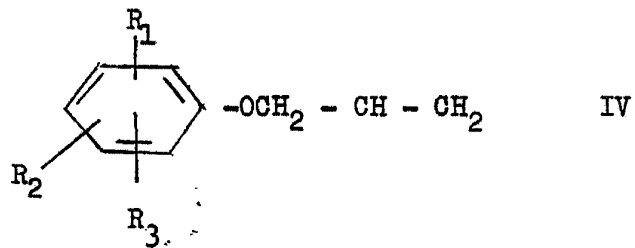
5



10

en la que R_1 a R_3 tienen los significados antes citados y Kt significa hidrógeno o un catión, y pasando por el correspondiente 1-fenoxi-2,3-epoxipropano de la fórmula

15



20

en la que R_1 a R_3 tienen los significados antes indicados, y que se puede obtener a partir de un compuesto de fórmula III por reacción con epiclorhidrina en solución alcalina, por reacción con una amina de la fórmula NH_2R (V), en la que R tiene el significado antes citado.

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 antipodas ópticos. Estos últimos pueden obtenerse además por separación de racematos con ácidos auxiliares usuales tales como ácido dibenzoil- D-tartárico o ácido D-3-bromo-

30



camfo-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
5 de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados
son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, áci-
do sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido
acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico u
8-cloroteofilina.

10 Los compuestos de la fórmula general I ó sus
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
15 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 ta-
quicardias. También son terapéuticamente interesantes las
propiedades de los compuestos para disminuir la presión
20 sanguínea.

En este caso se han mostrado como valiosos es-
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,
25 y además halógeno, alcoxi o alcoholo, y R_1 significa pre-
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
30 alcoholo y R_3 significa hidrógeno, resultan compuestos con

375452

fuerte acción beta-adrenolítica. Se ha de hacer resaltar como especialmente valioso terapéuticamente el 1-(2-nitri-
lofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropil)-aminopropano;
además también el 1-(2-nitri-
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)-aminopro-
pano, el 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetil-
propil)-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 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).

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,
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
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.

375452



Ejemplos de procedimiento.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-(2-nitrilo-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-
5 (1-metil-1-etilbutilamino)-propano.

6,52 g (0,02 moles) de clorhidrato de 1-(2-ni-
trilofenoxi)-2-hidroxi-3-(1-metil-1-etil-butilamino)-propano
son disueltos en 55 ml de HCl concentrado, y se añaden
gota a gota, a aproximadamente 45°C, 2,7 g (0,024 moles)
10 de H₂O₂ al 30%, elevándose la temperatura hasta 65°C. Des-
pués que se ha seguido agitando durante 30 minutos a 60°C,
se concentra en vacío, se alcaliniza con NaOH diluído, y
se recoge en éter la base que precipita en forma oleosa.
Después de lavar con H₂O, la solución etérea se secada so-
15 bre MgSO₄ y es concentrada en vacío. El residuo sólido re-
manente es recristalizado a partir de éster de ácido acé-
tico después de añadir éter de petróleo. La base cristali-
na pura es disuelta en éter y el clorhidrato es precipita-
do por adición de HCl etéreo. Se recristaliza a partir de
20 acetonitrilo y éter. Rendimiento 2 g; punto de fusión
143-145°C.

25

30

375452



	R	R ₁	R ₂	R ₃	p. de f. (clor- hidrato) en °C
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	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
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	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
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	2-Cl	5-CH ₃	H	152 - 154
20	-C(C ₂ 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
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{ter.}\text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH ₃	H	253 - 255
3P	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)-i\text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH ₃	H	106 - 108

375452



	R	R ₁	R ₂	R ₃	p. de f. (clorhidrato) (en °C)
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2-Cl	5-CH ₃	H	152 - 155
5	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	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
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2-Cl	5-CH ₃	H	129 - 131

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.

20

REIVINDICACIONES

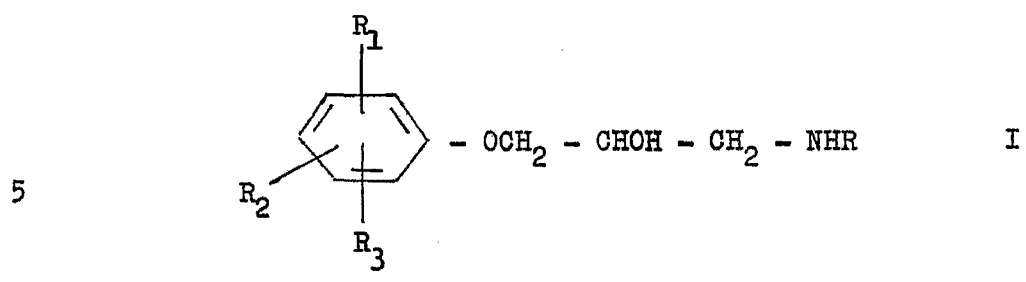
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25

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

30

15 E 



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 = N), un grupo carboxilo, hidroxilo, amino, nitro o trifluorometilo, o un grupo alcoholo, alqueno, alquino, alquenilo, alquinoxilo, alquinoxilo, hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, aminoalcoholo, alcoholaminoalcoholo, dialcoholaminoalcoholo, alcoholamino, nitriloalcoholo, alcoxicarbonilo, alcoholaminocarbonilo, alcoholitio, acilo, aciloxilo 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; R_2 significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo o un grupo alcoholo, alcoxi o alqueno con 1 a 4 átomos de carbono, y R_3 significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un

20 grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o conjuntamente con R_2 significa un grupo 3,4-metilenodioxilo, 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, teniendo que ser, no obstante, uno de los radicales R_2 y R_3 un átomo de halógeno, y

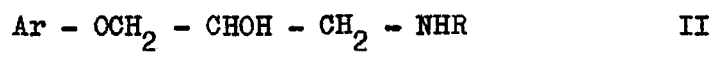
25

30

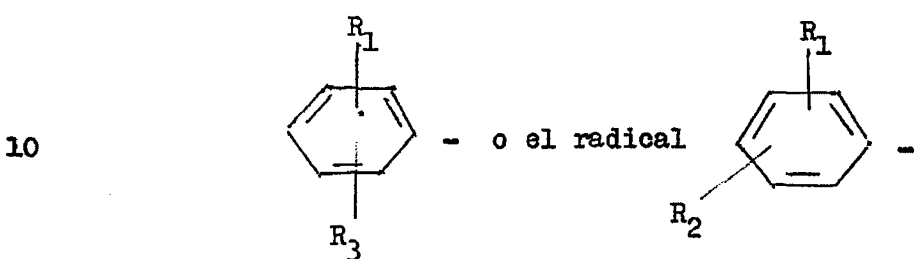
375452



de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula general



5 en la que R tiene los significados antes citados y Ar significa el radical



(en que R₁ y R₃ ó R₁ y R₂ tienen los significados antes citados), se introduce un átomo de halógeno.

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 separan estas últimas por cristalización fraccionada.

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

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

30

375452



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

Madrid,

P.A. 15 ENE 1970

Alberto de Lizaso
For Poder.

375452