

379731



P.- 44.663  
Case 1/307 b  
Div. I

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C07 A61  
SUBCLASE C K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

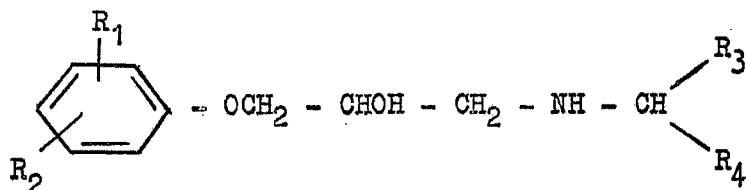
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENO-  
XI-2-HIDROXI-3-SEC-ALCOHILAMINOPROPANOS RACEMICOS  
U OPTICAMENTE ACTIVOS".

(Clase Internacional C07c)



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

5



10

y de sus sales por adici3n de 3cido.

15

En esta f3rmula general, R<sub>1</sub> significa un radical  
con la f3rmula parcial  $-(CH_2)_x-CN$ ; significando x cero o  
uno de los n3meros enteros de 1 a 3, o un radical alcoxicar  
bonilo, alqueniloxi o alquiniloxi con 2 a 5 3tomos de car  
bono, R<sub>2</sub> significa preferiblemente hidr3geno, un 3tomo de  
hal3geno, un grupo alcoholo o alcoxi inferior, un grupo  
ciano ( $-C\equiv N$ ) o nitro, o (conjuntamente con R<sub>1</sub>) significa  
un grupo 3,4-metilenodioxi; R<sub>3</sub> significa un radical alco-  
hilo con 1 a 5 3tomos de carbono, teniendo sin embargo R<sub>3</sub>  
al menos 2 3tomos de carbono, cuando R<sub>1</sub> significa un gru-  
po ciano o amino y simult3neamente R<sub>2</sub> significa un 3tomo  
de hal3geno o un grupo alcoholo inferior; R<sub>4</sub> significa un  
radical alcoholo con 2 a 6 3tomos de carbono.

20

25

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de  
la siguiente manera:

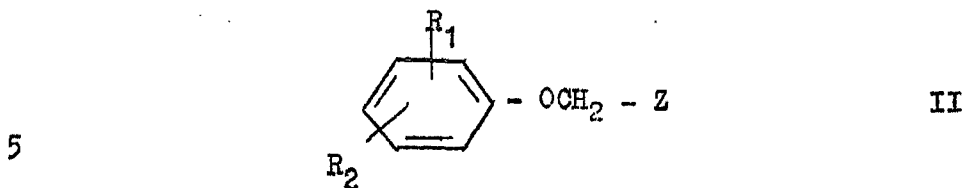
7.8.72

- 2 -

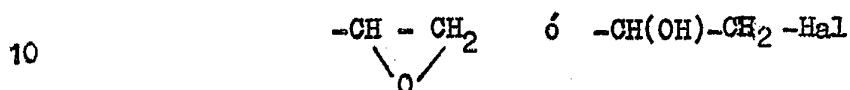
379731



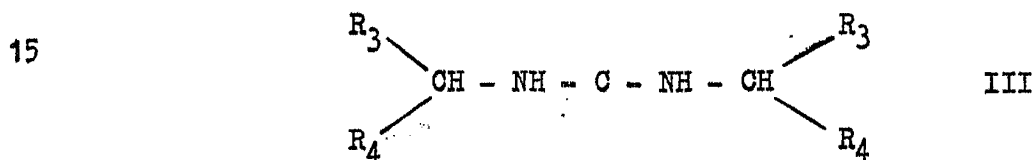
Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes citados y Z significa los grupos



(Hal = átomo de halógeno) con una N,N'-dialcoholurea de la fórmula general



20 en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados antes citados. La reacción se realiza ventajosamente en un disolvente de alto punto de ebullición, no miscible con agua, tal como por ejemplo tetralina, decalina, benzonitrilo u otros, o en masa fundida, y a temperaturas entre 150 y 220°C, preferiblemente a 180-200°C. La reacción no es realizable o es realizable sólo de muy mala manera, cuando están presentes

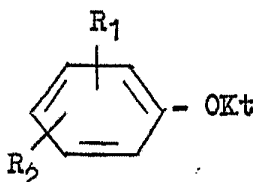
25 grupos sensibles al calor (por ejemplo radicales insatura



dos, grupos hidroxilo o amino) en el material de partida.

El material de partida necesario para la realización del procedimiento es en parte ya conocido y en parte puede ser obtenido según procedimientos usuales. Así, los epóxidos de la fórmula II pueden ser preparados con facilidad por reacción de epíclorhidrina con un fenol o fenolato de la fórmula general

10



IV

15

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes citados y Kt significa hidrógeno o un catión (por ejemplo un ión de metal alcalino). Los epóxidos, a su vez, pueden ser utilizados para la preparación de otros materiales de partida. Por ejemplo, las halohidrinatas de la fórmula II pueden ser preparadas por reacción de los epóxidos con los correspondientes ácidos halohídricos.

20

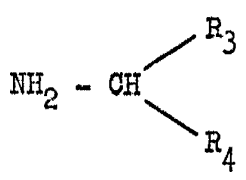
Las ureas de la fórmula III pueden ser obtenidas por ejemplo por reacción de fosgeno con aminas de la fórmula V

25

7.8.72

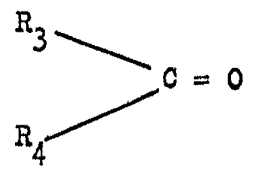
- 4 -

379731



V

5 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados antes citados.  
Estas, a su vez, pueden ser preparadas partien-  
do de las correspondientes cetonas de la fórmula VI



VI

10

en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados antes citados,  
con hidroxilamina para formar cetoxinas, y por subsiguien-  
te reducción de éstas.

15

Los compuestos de acuerdo con el invento poseen  
un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presen-  
tan en forma de racemato así como también en forma de los  
antípodas ópticos. Estos últimos pueden ser obtenidos ade-  
más por separación de racematos con ayuda de ácidos auxi-  
liares usuales tales como ácido dibenzoil-D-tartárico o  
20 ácido D-3-bromo camfo-8-sulfónico y también por empleo de  
materiales de partida ópticamente activos. Los 1-fenoxi-2-  
-amino-propanoles de la fórmula general I de acuerdo con  
el invento pueden ser transformados de manera usual en sus  
25 sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

7.8.72

379731



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.

5                    Los compuestos de la fórmula general I ó 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 por ejemplo para  
10 el tratamiento o profilaxis de enfermedades de los vasos sanguíneos coronarios y para el tratamiento de arritmias cardíacas, especialmente de taquicardias, en la medicina humana. También son terapéuticamente interesantes las propiedades reductoras de la presión sanguínea se los com-  
15 puestos.

Se han mostrad<sup>o</sup> como valiosos en este caso especialmente los compuestos de la fórmula general I en los que R<sub>1</sub> significa un grupo insaturado tal como un grupo ciano-aliloxi, o propargiloxi (preferiblemente en posición 2 con relación a la cadena propanolamina) R<sub>2</sub> es hidrógeno, y R<sub>3</sub> así como R<sub>4</sub> tienen los significados antes citados. Un subgrupo especialmente preferido dentro de este grupo consta de compuestos en los que R<sub>1</sub> significa un grupo ciano en posición 2 con relación a la cadena propanolamina y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, así como R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los  
20  
25



significados antes citados. También compuestos en los que  $R_1$  significa un grupo ciano, aliloxi o propargiloxi,  $R_2$  significa un grupo alcoholo inferior o un átomo de halógeno,  $R_3$  significa un grupo alcoholo con 2 a 5 átomos de carbono y  $R_4$  significa un grupo alcoholo con 2 a 6 átomos de carbono, son valiosos beta-receptores bloqueadores. También son fuertemente activos compuestos en los que  $R_1$  significa un grupo ciano, aliloxi o propargiloxi  $R_2$  significa un grupo alcoxi inferior, y  $R_3$  a  $R_4$  tienen los significados antes citados.

Se han de resaltar especialmente como terapéuticamente valiosos el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano, así como el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,3-dimetilbutil)-aminopropano, el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-pentilaminopropano, el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1-etilpropilamino)-propano, el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetilbutil(2)amino)-propano, o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, y además también el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilamino-propano, el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetilbutil(2)-amino)-propano, el 1-(2-propargiloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano y el 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano 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).

5 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 medicinales utilizables para ello, tales como desintegradores, 10 aglutinantes, de revestimiento, o lubricantes, sustancias saporíferas, agentes edulcorantes, agentes para lograr una acción de liberación retardada o agentes solubilizantes. Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados también para la combinación con otras sustancias farmacodinámicamente activas tales como dilatadores de la 15 coronaria o agentes simpaticomiméticos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

20

EJEMPLO

Clorhidrato de 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano.

25

5,74 g. (0,02 moles) de 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-bromopropanol fueron calentados 45 minutos a 190°C con 6,88 g. (0,04 moles) de N,N'-di-sec-butilurea

7.8.72

379731

-4 SET. 1972  


en 20 ml. de tetralina. Después de refrigeración se añade éter y se agita con HCl diluido. Se separa la fase acuosa y se hace alcalina con NaOH. La parte de base precipitada se extrae con éter, se separa la fase orgánica y se seca sobre  $SO_4Mg$ . Después de separar por destilación el éter el residuo se disuelve en un poco de éter y se acidifica con HCl étereo. Se precipita el clorhidrato, se separa y se recristaliza a partir de etanol añadiendo éter. Los cristales blancos puros funden a 99 - 101°C.

10 De manera análoga se pueden obtener los siguientes compuestos:

Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano. Punto de fusión: 124-126°C.

15 Oxalato de 1-(2-propargiloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano. Punto de fusión: 93-95°C.

Clorhidrato de 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano. Punto de fusión: 144-146°C.

Clorhidrato de 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano. Punto de fusión: 122-124°C.

20 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,3-dimetilbutilamino)-propano. Punto de fusión: 140-142°C.

Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-pentilaminopropano. Punto de fusión: 109-112°C.

25 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1-etilpropilamino)-propano. Punto de fusión: 137-138°C.

7.8.72

379731



Clorhidrato de 1-(3,4-metilenodioxifenoxi)-2-hidroxi-3-  
-sec-butilaminopropano. Punto de fusión: 96-98°C.

Clorhidrato de 1-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butil-  
aminopropano. Punto de fusión: 172-175°C.

5 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dime-  
tilbutil-(2)-amino)-propano. Punto de fusión: 172°C.

Clorhidrato de 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-di-  
metilbutil-(2)-amino)-propano. Punto de fusión: 127°C.

10 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(octil-(2)-  
-amino)-propano. Punto de fusión: 120°C.

Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(heptil-(3)-  
-amino)-propano. Punto de fusión: 97°C.

Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,3,3-trime-  
tilbutilamino)-propano. Punto de fusión: 125-127°C.

15                   Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en la República Federal Alemana, el 18 de diciembre de  
1967, con el nº B 95902 IVb/12o; 22 de diciembre de 1967,  
nº B 95988 IVb/12o, ahora P1643266.9, y 29 de abril de 1968  
escrito posterior con los ejemplos 15-18, se acoge a los  
20 beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-  
piedad Industrial.

25

7.8.72

- 10 -

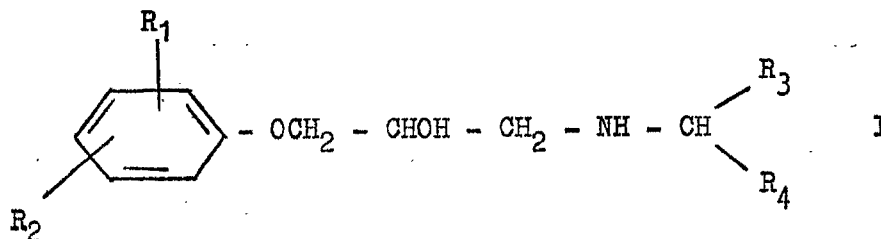
**379731**



### 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:

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

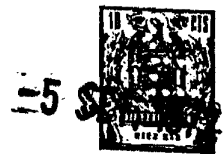


en la que  $R_1$  significa un radical con la fórmula parcial  $(CH_2)_x-CN$ ; significando  $x$  cero o uno de los números enteros de 1 a 3, o un radical alcoxi carbonilo, alquenciloxi o alquenciloxi con 2 a 5 átomos de carbono  $R_2$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholilo o alcoxi inferior, un grupo ciano ( $-C\equiv N$ ) o nitro, o conjuntamente con  $R_1$ ) significa un grupo 3,4-metilenodioxo;  $R_3$  significa un radical alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono, debiendo tener  $R_3$  sin embargo al menos dos átomos de carbono, cuando  $R_1$  significa un grupo ciano o amino y simultánea-

7.8.72

379731





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

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

5

Madrid, 5 SET. 1972  
P.A.

Alberto de Ezaguru  
Por Poderes

A handwritten signature in dark ink, written over the typed name 'Alberto de Ezaguru'. The signature is stylized and appears to be 'A. de Ezaguru'. Below the signature is a horizontal line that underlines the entire signature block.

7.8.72 LSM.

A large, stylized handwritten signature in dark ink, written over the date and initials '7.8.72 LSM.'. The signature is very fluid and extends upwards and to the right.

379731