

P - 44.666  
Case 1/307 e  
Div. IV

379734

SECCION TRONCA  
G. SECCION  
CLASE 607 AG1  
SUBCLASE C k



**Memoria descriptiva**

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~alemana~~ alemana

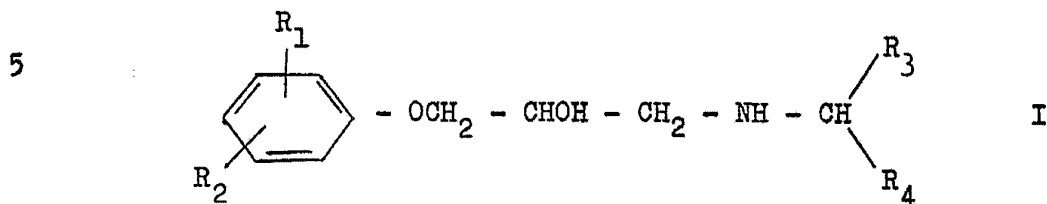
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana.

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

22.6.70



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

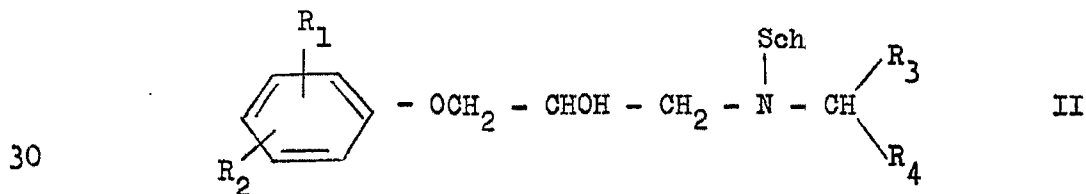


y de sus sales por adición de ácido.

10 En esta fórmula,  $R_1$  significa un radical con la  
fórmula parcial  $-(CH_2)_x-CN$ ;  $(CH_2)_x-NH_2$  ó  $(CH_2)_{x+1}-OH$ , signi-  
ficando  $x$  cero o uno de los números enteros de 1 a 3, o un  
grupo carboxilo o un radical alqueniloxi o alquiniloxi con  
2 a 5 átomos de carbono.  $R_2$  significa preferiblemente hidró-  
15 geno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholilo o alcoxi infe-  
rior, un grupo ciano ( $-C\equiv N$ ) o nitro, o (conjuntamente con  
 $R_1$ ) significa un grupo 3,4-metilenodioxi;  $R_3$  significa un  
radical alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono, teniendo sin  
embargo  $R_3$  al menos 2 átomos de carbono, cuando  $R_1$  signifi-  
20 ca un grupo ciano o amino y simultáneamente  $R_2$  significa un  
átomo de halógeno o un grupo alcoholilo inferior;  $R_4$  signifi-  
ca un radical alcoholilo con 2 a 6 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la  
siguiente manera:

25 Separación de un grupo protector desde una amina  
de la fórmula general

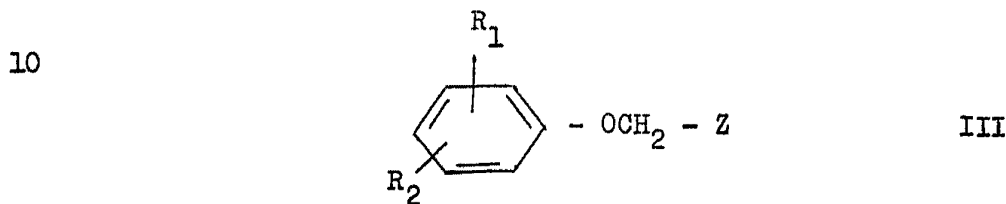


379734

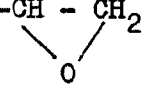


en la que  $R_1$  a  $R_4$  tienen los significados antes citados y Sch significa un grupo protector fácilmente separable por hidrogenólisis o hidrólisis (por ejemplo un grupo bencilo o acetilo).

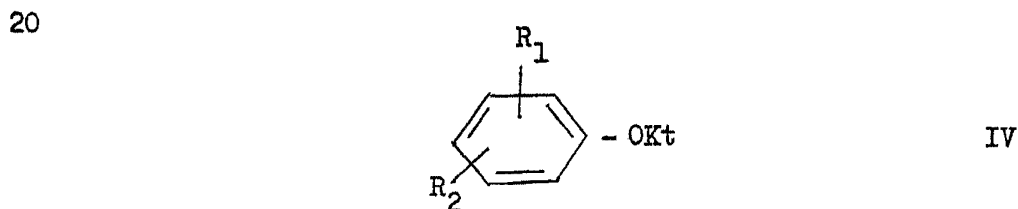
5 El material de partida necesario para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento es en parte ya conocido y en parte puede ser obtenido según procedimientos usuales. Así, las halohidrinas de la fórmula III



15 en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados anteriormente citados y Z significa el grupo  $-\text{CH}-\text{CH}_2$  ó  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Hal}$



(Hal = átomo de halógeno), pueden ser preparadas con facilidad por reacción de epíclorhidrina con un fenol o fenolato de la fórmula general



25 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 halohidrinas de la fórmula III pueden ser preparadas por reacción de los epóxidos con los correspondien

30

379734

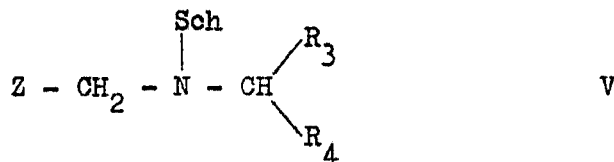
24 JUN



tes ácidos halohídricos.

Las aminas de la fórmula II pueden obtenerse a partir de las halohidrinas descritas anteriormente o de los epóxidos por tratamiento con ftalimida potásica y subsi-  
5 guiente separación de hidrazina (conocido como síntesis de Gabriel).

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



10 en la que Z, Sch, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados antes ci-  
15 tados.

Los compuestos de acuerdo con el invento poseen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan en forma de racemato así como también en forma de los anti-  
20 podas ópticos. Estos últimos pueden ser obtenidos además por separación de racematos con ayuda de ácidos auxiliares usuales tales como ácido dibenzoil-D-tartárico o ácido D-3-  
-bromocamfo-8-sulfónico y también por empleo de materiales de partida ópticamente activos. Los 1-fenoxi-2-amino-propa-  
25 noles 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, áci-  
do acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico  
30 u 8-cloroteofilina.

379734

24



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 por ejemplo para el tratamiento o profilaxia de enfermedades de los vasos sanguíneos coronarios y para el tratamiento de arritmias cardiacas, especialmente de taquicardias, en la medicina humana. También son terapéuticamente interesantes las propiedades reductoras de la presión sanguínea de los compuestos.

Se han mostrado como valiosos en este caso especialmente los compuestos de la fórmula general I en los que  $R_1$  significa un grupo insaturado tal como un grupo cianoaliloxi, o propargiloxi (preferiblemente en posición 2 con relación a la cadena propanolamina) o también un grupo hidroximetilo,  $R_2$  es hidrógeno, y  $R_3$  así como  $R_4$  tienen los significados antes citados. Un subgrupo especialmente preferido dentro de este grupo consta de compuestos en los que  $R_1$  significa un grupo ciano en posición 2 con relación a la cadena propanolamina y  $R_2$  significa hidrógeno, así como  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados antes citados. También, compuestos en los que  $R_1$  significa un grupo ciano, aliloxi, propargiloxi o hidroximetilo,  $R_2$  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, propargiloxi o hidroximetilo,  $R_2$  significa un grupo alcoxi inferior, y  $R_3$  a  $R_4$  tienen los significados antes citados.

37973A



Se han de resaltar especialmente como terapéuti  
mente valiosos el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butil-  
aminopropano, así como el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-  
-(1,3-dimetilbutil)-aminopropano, el 1-(2-cianofenoxi)-2-  
5 -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 sa  
les por adición de ácido fisiológicamente compatibles, y  
además también el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butil  
10 aminopropano, el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dime  
tilbutil(2)-amino)-propano, el 1-(2-propargiloxifenoxi)-2-  
-hidroxi-3-sec-butilaminopropano, el 1-(2-metoxi-4-cianofe  
noxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano y el 1-(3-hidroxi-  
metilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano, o las sales  
15 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  
te 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 medicinales uti  
25 lizables para ello, tales como desintegradores, aglutinan  
tes, de revestimiento, o lubricantes, sustancias saporífe  
ras, agentes edulcorantes, agentes para lograr una acción  
de liberación retardada o agentes solubilizantes. Los com  
puestos de acuerdo con el invento son apropiados también pa  
30 ra la combinación con otras sustancias farmacodinámicamente

379774



activas tales como dilatadores de la coronaria o agentes simpaticomiméticos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

5

EJEMPLO

Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilamino-  
propano. 5, g (0,019 moles) de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-  
-3-(N-sec-butil-N-acetilamino)-propano se disuelven en 100  
ml de etanol y se añaden 2 g de KOH. Se hierven a reflujo,  
10 bajo agitación, durante una hora. Después de enfriamiento  
se separa por destilación el alcohol etílico, se extrae con  
éter el residuo, se agita con HCl diluido y la fase acuosa  
separada se alcaliniza con NaOH. La base que precipita se  
extrae con éter, se lava con agua y se deseca sobre MgSO<sub>4</sub>.  
15 El éter se separa por destilación y el residuo que queda  
(4,5 g) se disuelve en etanol. Después de la adición de HCl  
etéreo precipita el clorhidrato cristalino y se extrae por  
succión. P. de F.: 120-122°C.

De manera análoga se preparan los siguientes com-  
20 puestos:

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

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

25 Clorhidrato de 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butil-  
aminopropano. Punto de fusión: 101-102°C.

Oxalato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butil-  
aminopropano. Punto de fusión: 141-143°C.

30 Clorhidrato de 1-(4-hidroxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-  
-butilaminopropano. Punto de fusión: 170-173°C.

379734



- Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,3-dimetil-butilamino)-propano. Punto de fusión: 140-142°C.
- Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-pentilamino propano. Punto de fusión: 109-112°C.
- 5 Oxalato de 1-(2-aminometil fenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butyl amino propano. Punto de fusión: 159-162°C.
- Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1-etilpropil-amino)-propano. Punto de fusión: 137-138°C.
- Clorhidrato de 1-(3,4-metilenodioxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec  
10 butil-amino propano. Punto de fusión: 96-98°C.
- Clorhidrato de 1-(2-aminofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylamino-propano. Punto de fusión: 175-181°C.
- Clorhidrato de 1-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylamino-propano. Punto de fusión: 172-175°C.
- 15 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetil-butyl-(2)-amino)-propano. Punto de fusión: 172°C.
- Clorhidrato de 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetil-butyl-(2)-amino)-propano. Punto de fusión: 127°C.
- Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(octil-(2)-  
20 -amino)-propano. Punto de fusión: 120°C.
- Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(heptil-3)-  
-amino)-propano. Punto de fusión: 97°C.
- 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano.  
Punto de fusión: 73-75°C.
- 25 Clorhidrato de 1-(2-alil-5-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-  
-butylaminopropano. Punto de fusión: 118-122°C.
- Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,3,3-trime-  
tilbutyl-amino)-propano. Punto de fusión: 125-127°C.

30 Esta solicitud que corresponde a la presentada en  
la República Federal Alemana, el 18 de diciembre de 1.967,



bajo el N<sup>o</sup> B95 902 IVb/12o; el 22 de diciembre de 1.967, bajo el N<sup>o</sup> B95 988 IVb/12o (ahora P.1643 266.9), y el 29 de abril de 1.968, escrito posterior con los ejemplos 15-18, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estaduto sobre Propiedad Industrial.

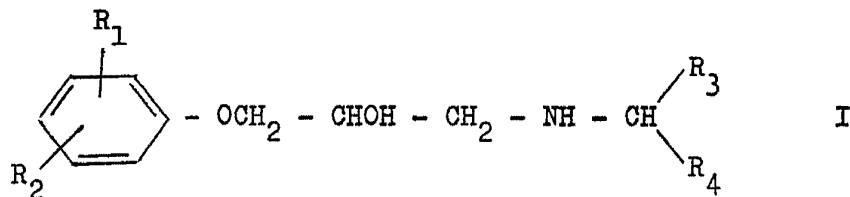
N O T A

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:

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

20



25

30

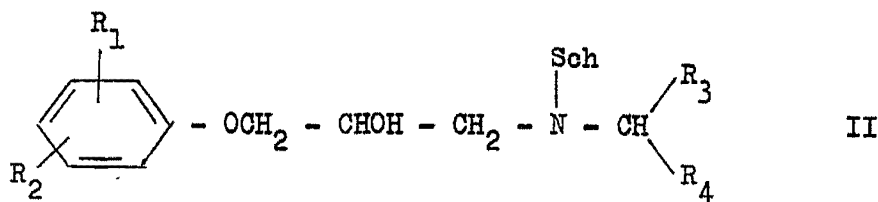
en la que R<sub>1</sub> significa un radical con la fórmula parcial -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x+1</sub>-OH, significando x cero o uno de los números enteros de 1 a 3 ó un grupo carboxilo ó un radical alquenciloxi o alquiloxi con 2 a 5 átomos de carbono; R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholilo o alcoxi inferior, un grupo ciano (-C≡N) o nitro, o (conjuntamente con R<sub>1</sub>), significa un grupo 3,4-metilenodioxo; R<sub>3</sub> significa un radical alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono, debiendo tener R<sub>3</sub> sin embargo al menos

22.6.70

24 JUN 1970

2 átomos de carbono, cuando R<sub>1</sub> significa un grupo ciano o amino y simultáneamente R<sub>2</sub> significa un átomo de halógeno o un grupo alcoholo inferior y R<sub>4</sub> significa un radical alcoholo con 2 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula general

5



10

en la que R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> tienen los significados antes citados y Sch significa un grupo protector fácilmente separable por hidrólisis o por hidrogenólisis, se reemplaza el grupo Sch por hidrógeno por vía hidrogenolítica o hidrolítica, y en caso deseado se transforma a los compuestos obtenidos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15

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

20

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

25

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

22.6.70

379734

24 JUN 1970



Esta Memoria consta de diez hojas y la presente  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 JUN. 1970

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.

379734

22.6.70  
AMC/