

379735

-4 SEP



P.- 44.667

Case 1/307 f  
Div. V

SECCION TECNICA  
REGISTRACION I.P.C.  
CLASE 007 A61  
SUBCLASE C h

**Memoria descriptiva**

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

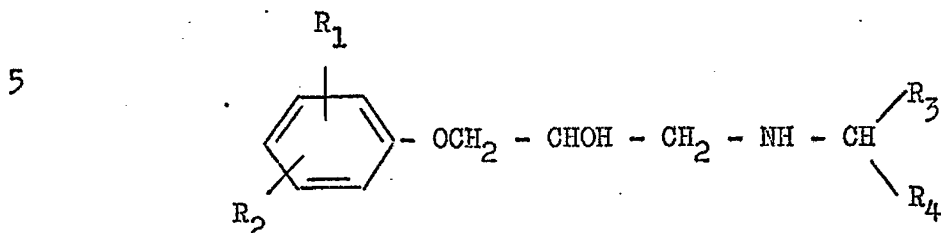
con domicilio en Ingelheim an Rhein, República Federal  
Alemana

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

4.9.72  
MCM



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



y de sus sales por adici3n de 3cido.

10 En esta f3rmula,  $R_1$  significa un radical con la f3rmula parcial  $-(\text{CH}_2)_x-\text{CN}$ ;  $(\text{CH}_2)_x-\text{NH}_2$  3  $(\text{CH}_2)_{x+1}-\text{OH}$ , significando  $x$  cero o uno de los n3meros enteros de 1 a 3, o un grupo carboxilo o un radical alqueniloxi o alquiniloxi con 2 a 5 3tomos de carbono.  $R_2$  significa pre-

15 feriblemente hidr3geno, un 3tomo de hal3geno, un grupo alcoholilo o alcoxi inferior, un grupo ciano ( $-\text{C N}$ ) o nitrato, o (conjuntamente con  $R_1$ ) significa un grupo 3,4-metilenodioxido;  $R_3$  significa un radical alcoholilo con 1 a 5 3tomos de carbono, teniendo sin embargo  $R_3$  al menos

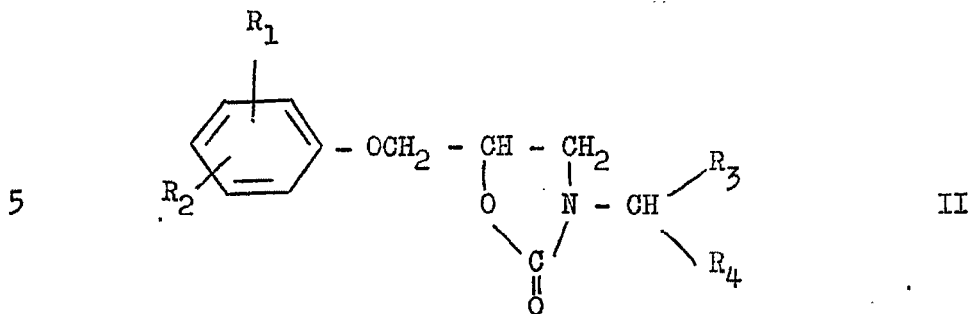
20 2 3tomos de carbono, cuando  $R_1$  significa un grupo ciano o amino y simult3neamente  $R_2$  significa un 3tomo de hal3geno o un grupo alcoholilo inferior;  $R_4$  significa un radical alcoholilo con 2 a 6 3tomos de carbono.

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

**379735**

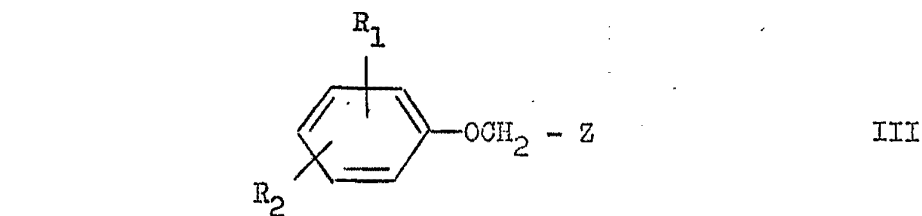


Hidrólisis de una oxazolidinona de la fórmula



10 en la que  $R_1$  a  $R_4$  tienen los significados antes citados, de manera usual, por ejemplo con álcalis fuertes en un medio acuoso o acuoso-alcohólico.

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

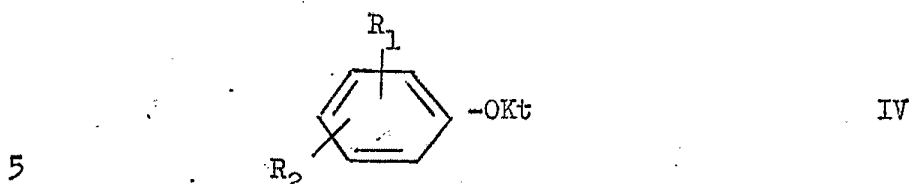


en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados anteriormente citados y Z significa el grupo  $\begin{matrix} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad \quad O \end{matrix}$  ó

25  $-CH(OH)-CH_2Hal$  (Hal = átomo de halógeno), pueden ser preparadas con facilidad por reacción de epiclorhidrina con



un fenol o fenolato de la fórmula general



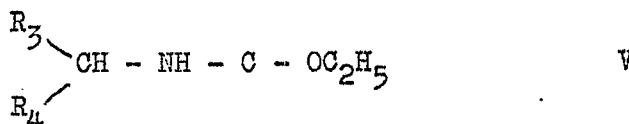
en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes citados y Kt significa hidrógeno o un catión (por ejemplo un ión de metal alcalino). Los epóxidos, a su vez, pueden ser utilizados para la preparación de otros materiales de partida. Por ejemplo, las halohidrinas de la fórmula III pueden ser preparadas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

10 Las oxazolidinonas de la fórmula II pueden ser preparadas por ejemplo partiendo de un epóxido, haciendo reaccionar a este último con un uretano (que puede ser

15 preparado a partir de éster etílico de ácido clorofórmico y una alcoholamina de fórmula  $\text{NH}_2 - \text{CH} \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ , donde  $R_3$  y

$R_4$  tienen los significados descritos anteriormente, de la fórmula

20



25 en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados antes indicados.



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 antípodas ópticos. Estos últimos pueden ser obtenidos además por separación de racematos con ayuda de ácidos auxiliares usuales tales como ácidos dibenzoil-D-tartárico o ácido D-3-bromo-canfo-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 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 por ejemplo para el tratamiento o profilaxia 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 de los com-

379735



puestos.

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 ciano- aliloxi, 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 hidrometilo,  $R_2$  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.

Se han de resaltar especialmente como terapéuticamente valiosos el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano, así como el 1-(2-cianofenoxi-2-hidro-

379735

xi-3-(1,3-dimetil butil)-aminopropano, el 1-(2-cianofeno-  
xi)-2-hidroxi-3-(1-etilpropilamino)-propano, el 1-(2-cia-  
nofenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetil butil(2)amino)-propano,  
o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compa-  
5 tibles, y además también el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-  
-3-sec-butilaminopropano, el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidro-  
xi-3-(3,3-dimetilbutil(2)-amino)-propano, el 1-(2-propar-  
gilofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano, el 1-(2-  
-metoxi-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano  
10 y el 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilamino-  
propano, o las sales por adición de ácido fisiológicamen-  
te compatibles de estos compuestos.

La dosis individual de las sustancias de acuer-  
do con el invento se encuentra entre 1 y 300 mg; preferi-  
15 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,  
20 grageas, o formas de liberación retardada puede tener  
lugar de manera conocida aprovechando los agentes auxi-  
liares medicinales utilizables para ello, tales como  
desintegradores, aglutinantes, de revestimiento. o lubri-  
cantes, sustancias saporíferas, agentes edulcorantes,  
25 agentes para lograr una acción de liberación retardada o

**379735**



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 coronaria o agentes simpaticomiméticos.

5 Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

EJEMPLO

10 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-sec-butilaminopropano.

2,7 g (0,01 moles) de 3-sec-butil-5-(2-cianofenoximetil)-oxazolidinona-2 se hierven a reflujo, bajo agitación, durante 5 horas, en una mezcla de 2,8 g (0,05 moles) de KOH, 15 ml de etanol y 5 ml de H<sub>2</sub>O. Después de enfriamiento se separa el disolvente por destilación al vacío. El residuo se digiere con agua y se extrae con éter. La fase orgánica se deseca sobre MgSO<sub>4</sub> y se separa por destilación el éter. El residuo se disuelve en un poco de etanol, se añade HCl etéreo y se extrae por succión el clorhidrato que precipita. P. de F.: 119-121°C.

20 Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga:

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

25 Clorhidrato de 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-

**379735**



- sec-butylaminopropano. - Punto de fusión: 144-146°C.
- Clorhidrato de 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano. - Punto de fusión: 101-102°C.
- Oxalato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylamino-propano. - Punto de fusión: 141-143°C.
- 5 Clorhidrato de 1-(4-hidroxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano. - Punto de fusión: 170-173°C.
- Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,3-dimetilbutylamino)-propano. - Punto de fusión: 140-142°C.
- 10 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-pentylamino propano. - Punto de fusión: 109-112°C.
- 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-etilpropilamino)-propano. - Punto de fusión: 137-138°C.
- 15 Clorhidrato de 1-(3,4-metilenodioxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylamino propano. - Punto de fusión: 96-98°C.
- Clorhidrato de 1-(2-aminofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano. - Punto de fusión: 175-181°C.
- 20 Clorhidrato de 1-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano. - Punto de fusión: 172-175°C.
- Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetilbutyl(2)-amino)-propano. Punto de fusión: 172°C.
- Clorhidrato de 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetilbutyl(2)-amino)-propano. Punto de fusión: 127°C.
- 25

379735



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.

5 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano. Punto de fusión: 73-75°C.

Clorhidrato de 1-(2-alil-5-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano. - Punto de fusión: 118-122°C.

10 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1,3,3-trimetilbutilamino)-propano. Punto de fusión 125-127°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana el 18 de diciembre de 1967, bajo el nº B 95 902 IVb/12o, el 22 de diciembre de 1967, bajo el nº B 95 988 IVb/12o (ahora P16 43 266.9) y el 29 de abril de 1968, escrito posterior con los ejemplos 15-18), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

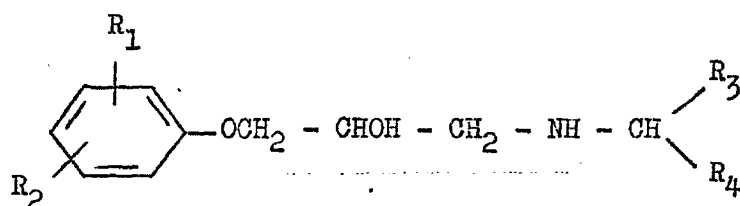
25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solici-

Handwritten signature and date 2-8-72

379735

tud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

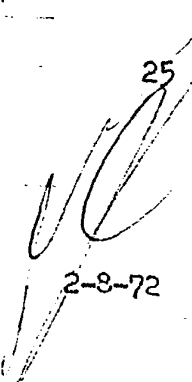
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-sec-alcoholaminopropanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general



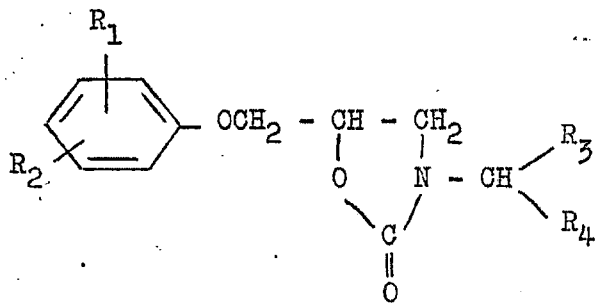
en la que  $R_1$  significa un radical con la fórmula  $-(CH_2)_x-CN$ ;  $-(CH_2)_x-NH_2$ ;  $-(CH_2)_{x+1}-OH$ , significando  $x$  cero o uno de los números enteros de 1 a 3, o un grupo carboxilo o un radical alquenciloxi o alquenciloxi con 2 a 5 átomos de carbono;  $R_2$  significa hidrógeno, un átomo 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 2 átomos de carbono, cuando  $R_1$  significa un grupo ciano o amino y simultáneamente  $R_2$  significa un átomo de halógeno o un grupo alcoholilo inferior; y  $R_4$  significa un radical alcoholilo con 2 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se hidroliza una oxazolidinona de la fórmula

15

20

25  
  
2-8-72

379735



5

en la que R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> tienen los significados antes citados, y en caso deseado se transforma a los compuestos obtenidos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

10

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 separa las últimas por cristalización fraccionada.

15

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

20

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

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

25

Madrid, 4 SET. 1972

P.A.

379735

Albergo de Elizaburu  
 For Páden

2-8-72/GM.