

P.-44.668

Case 1/307 G

Div. VI.

379736

SECCION TECNICA

CLASIFICACION P.C.

CLAS. C07 A61

SUBCLAS. c K



**Memoria descriptiva**

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de C.H.DOLHRINGER 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-SEC- ALCOHILAMINOPROPANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS".

(Clase internacional C07 c)

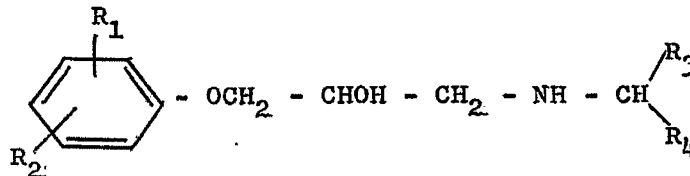
20-6-70  
LFG/

25



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

5



10

y de sus sales por adición de ácido.

15

20

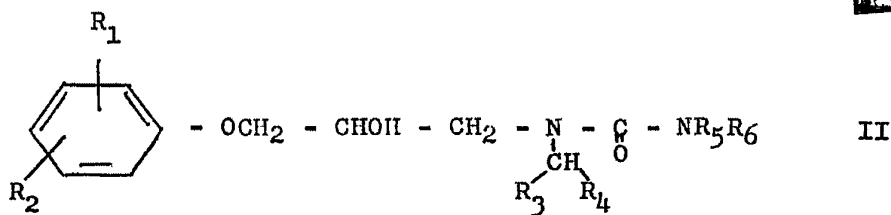
En esta fórmula,  $\text{R}_1$  significa un radical con la fórmula parcial  $-(\text{CH}_2)_x - \text{CN}$ ; significado  $x$  cero o uno de los números enteros de 1 a 3, o un radical alcóxicarbonilo, alqueníloxi o alquíníloxi con 2 a 5 átomos de carbono.  $\text{R}_2$  significa preferiblemente hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo ó alcoxi inferior, un grupo ciano ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ) o nitro, o (conjuntamente con  $\text{R}_1$ ) significa un grupo 3,4-metilenodioxi;  $\text{R}_3$  significa un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, teniendo sin embargo  $\text{R}_3$  al menos 2 átomos de carbono, cuando  $\text{R}_1$  significa un grupo ciano o amino y simultaneamente  $\text{R}_2$  significa un átomo de halógeno o un grupo alcoholo inferior;  $\text{R}_4$  significa un radical alcoholo con 2 a 6 átomos de carbono.

25

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

Hidrólisis o pirólisis de un derivado de urea de la fórmula

# 379736



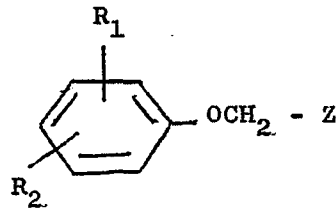
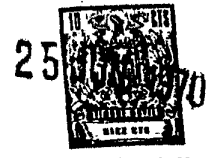
5

en la que  $R_1$  a  $R_4$  tienen los significados antes citados y  $R_5$  así como  $R_6$  (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. Para la pirólisis también se verifica que solo puede ser realizada cuando no está presente ningún grupo sensible al calor en el material de partida.

Otras posibilidades de preparación de los compuestos de la fórmula general I se ofrecen por ejemplo transformando un material de partida en que ya está presente la estructura 1-fenoxi-2-hidroxi-3-sec-alcoholaminopropano, en el cual sin embargo falta todavía uno de los sustituyentes  $R_1$  o  $R_2$  o solo está presente en forma de una etapa previa, por introducción del sustituyente del fenilo que falta o por transformación de la etapa previa del sustituyente del fenilo en los sustituyentes  $R_1$  o  $R_2$  deseados en el compuesto final de la fórmula I. Así, por ejemplo,

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

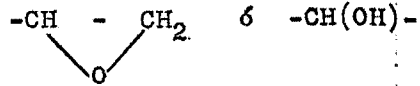
379736



III

5

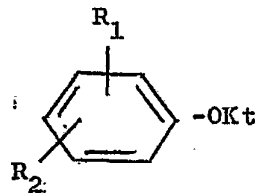
en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados anteriormente citados y Z significa el grupo



10  $\text{CH}_2\text{-Hal}$  (Hal = átomo de halógeno).

pueden ser preparados con facilidad por reacción de epíclorhidrina con un fenol o fenolato de la fórmula general

15



IV

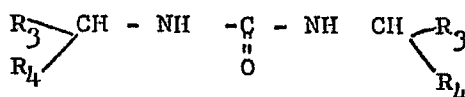
20 en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes citados y Kt significa hidrógeno o un catión (por ejemplo un ión de metal alcalino). Los epóxidos, a su vez, pueden ser utilizados para la preparación de otros materiales de partida. Por ejemplo, las halohidrinas de la fórmula III pueden ser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

25

Un derivado de urea de la fórmula II puede ser obtenido por ejemplo según el método indicado en Chem. -- Abstr. 58/ pag. 3337c, haciendo reaccionar un epóxido con el correspondiente derivado de urea (por ejemplo un com-

30

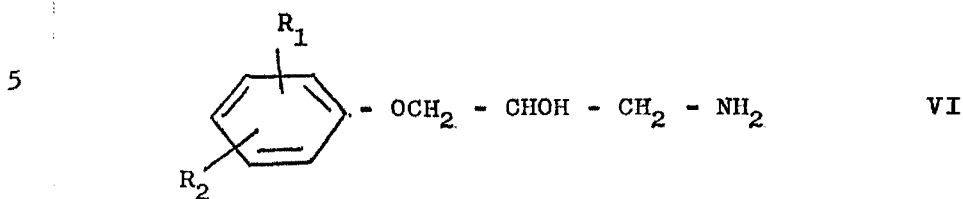
puesto de la fórmula





una amina primaria de la fórmula VI

en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados dados anteriormente



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados dados anteriormente con el correspondiente derivado de ácido isociánico.

10 Las aminas primarias de fórmula VI se obtienen a su vez a partir de las halohidrinas de fórmula III por síntesis de Gabriel (tratamiento con ftalimida potásica y subsiguiente reparación de hidrazina).

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 antípodos 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-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 sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

25 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

30

25 Ju...



5       mostrado, en ensayos en animales con cobayas, valiosas -  
propiedades terapéuticas, especialmente beta-adrenolíti-  
cas, y por lo tanto pueden ser empleados por ejemplo pa-  
ra el tratamiento o profilaxia de enfermedades de los va-  
sos sanguíneos coronarios y para el tratamiento de arrit-  
mias cardíacas, especialmente de taquicardias, en la me-  
dicina humana. También son terapéuticamente interesantes  
las propiedades reductoras de la presión sanguínea de los  
compuestos.

10               Se han mostrado como valiosos en este caso es-  
pecialmente 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 -  
15 grupo hidroximetilo,  $R_2$  es hidrógeno, y  $R_3$  así como  $R_4$  -  
tienen los significados antes citados. Un subgrupo espe-  
cialmente preferido dentro de este grupo consta de compues-  
tos en los que  $R_1$  significa un grupo ciano en posición 2  
con relación a la cadena propanolamina y  $R_2$  significa hi-  
20 drógeno, 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,  $R_2$  sig-  
nifica un grupo alcohol inferior o un átomo de halógeno,  
 $R_3$  significa un grupo alcohol con 2 a 5 átomos de carbo-  
25 no y  $R_4$  significa un grupo alcohol con 2 a 6 átomos de -  
carbono, son valiosos beta-receptores-bloqueadores. Tam-  
bién son fuertemente activos compuestos en los que  $R_1$  sig-  
nifica un grupo ciano, aliloxi, propargiloxi o hidroxime-  
tilo,  $R_2$  significa un grupo alcoxi inferior, y  $R_3$  a  $R_4$  -  
30 tienen los significados antes citados.

379736



Se han de reslatar especialmente como terapéu-  
camente valiosos el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-buti-  
laminopropano, así como el 1-(2-cianofenoxi-2-hidroxi-3-  
(1,3-dimetilbutil)-aminopropano el 1-(2-cianofenoxi)-2-hi-  
5 droxi-3-sec-pentilaminopropano, el 1-(2-cianofenoxi)-2-hi-  
droxi-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-buti-  
10 laminopropano, el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-di-  
metilbutil(2)-amino)-propano, el 1-(2-propargiloxifenoxi)-  
2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano el 1-(2-metoxi-4-cianofo-  
enoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano y el 1-(3-hidroxi-  
metilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano, o las sa-  
15 les 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; preferiblemen-  
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  
30 para la combinación con otras sustancias farmacodinámicas

25 JUN



te 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-butilaminopropano. 3,32 g (0.01 moles) de N,N'-Di-sec-butil-N'-2-hidroxi-3-(2-cianofenoxi)-propil-urea se calientan durante dos horas a 150-160°C en 20 ml de tetralina junto con 100 mg de LiCl. Después de enfriar se añade éter y se agita con HCL diluido. La fase acuosa se alcaliniza con NaOH, la base oleosa que precipita se recoge en éter, la fase orgánica se deseca MgSO<sub>4</sub>. El éter se separa por destilación y el residuo (1,1 g) se disuelve en etanol. Por adición de HCL etéreo precipita el clorhidrato cristalino. P. de F. 123-125°C.

20

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

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

25 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.

30 Clorhidrato de 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano. Punto de fusión: 72-75°C.



- 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 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(1-etilpropilamino)-propano. Punto de fusión: 137-138°C.
- 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-butilaminopropano. Punto de fusión: 172-175°C.
- 10 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetilbutil-(2)-amino)-propano. Punto de fusión: 172°C.
- Clorhidrato de 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetilbutil-(2)-amino)-propano. Punto de fusión: 127°C.
- 15 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-trimetilbutilamino)-propano. Punto de fusión: 125-127°C.
- 20

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 18 de Diciembre de 1.967, bajo el N° B95 902 IVb/12o, 22 de Diciembre de 1.967, n° B95 988 IVb/12o, (ahora Pl6 43 266.9), y 29 de Abril de 1.968, escrito posterior con los ejemplos 15-18)

25

REIVINDICACIONES

25



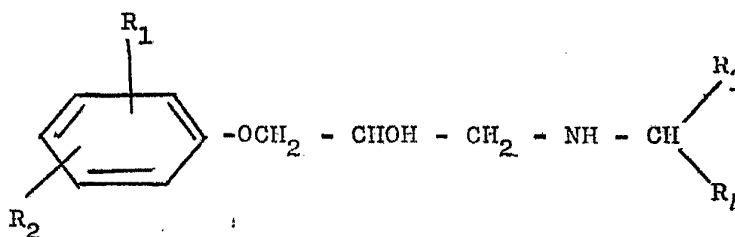
5

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:

10

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

15



20

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 a 3, o un radical alcoxicarboxilo, alquenciloxi o alquiniloxi 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 simultaneamente  $R_2$  significa un átomo de halógeno o un grupo alcoholilo inferior; y  $R_4$  significa un radical alcoholilo con 2 a 6 áto-

25

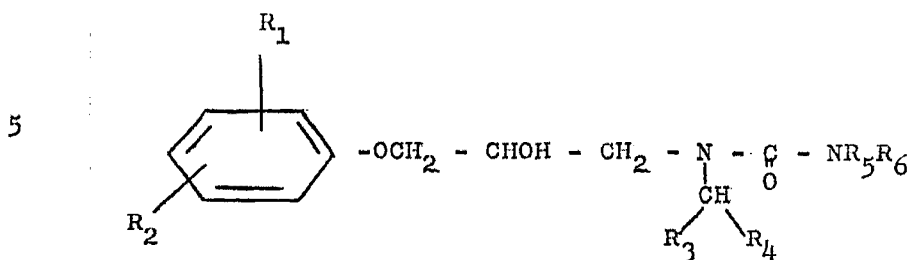
30

93-6-70

379736



mos de carbono, caracterizado porque se hidroliza o piro-  
liza un derivado de urea de la fórmula



en la que  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_4$  tienen los significados antes citados y  
10  $\text{R}_5$  así como  $\text{R}_6$  (que pueden ser iguales o distintos) signi-  
fican hidrógeno o un radical alcohilo (preferiblemente al  
cohilo inferior), un radical aralcohilo (preferiblemente  
el radical bencilo) o un radical arilo (preferiblemente el  
radical fenilo), y en caso deseado se transforma a los com-  
15 puestos obtenidos en sus sales por adición de ácido fisio-  
lógicamente compatibles.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, pa-  
ra la preparación de compuestos ópticamente activos de la  
fórmula general I, caracterizado porque se transforma a -  
20 los compuestos racémicos de la fórmula general I, por reac-  
ción con agentes auxiliares apropiados, en sus sales dias-  
tereoisómeras y se separa las últimas por cristalización  
fraccionada.

3.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
25 1-fenoxi-2-hidroxi-3-sec-alcoholaminopropanos racémicos u  
ópticamente activos.

379736

25



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 a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 JUN. 1970

P.A.

Alberto de Elizagure  
Por Poderes 

379736

2046-70  
LFG/ 