

P.- 44.669

Case 1/307 h

Div. VII

379737

| | |
|---------------|---------|
| SECCION | |
| CLASIFICACION | |
| CLASE | C07 A61 |
| SUBCLASE | e K |

24



Memoria descriptiva

379737

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-SEC-ALCOHILAMINOPROPANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"

(Clase Internacional C07c)

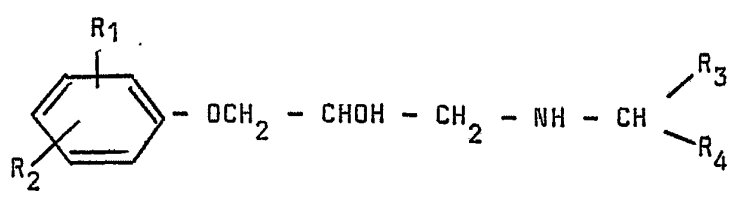
=====



24 JUN 1970

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, R₁ significa un radical con la f3rmula parcial -(CH₂)_x-CN; (CH₂)_x-NH₂ 3 (CH₂)_{x+1}-OH, significando x cero o uno de los n3meros enteros de 1 a 3, 3 un grupo carboxilo o un radical alcoxicarbonilo, -alqueniloxi o alquiniloxi con 2 a 5 3tomos de carbono.

20

R₂ significa preferiblemente hidr3geno, un 3tomo de hal3geno, un grupo alcoholi, alcoxi o alqueni inferior, un grupo ciano(-C#N) o nitro, o (conjuntamente con R₁)

25

significa un grupo 3,4-metilenodioxi; R₃ significa un radical alcoholi con 1 a 5 3tomos de carbono, teniendo - sin embargo R₃ al menos 2 3tomos de carbono, cuando R₁

significa un grupo ciano o amino y simultaneamente R₂ - significa un 3tomo de hal3geno o un grupo alcoholi infe-

30

rior; R₄ significa un radical alcoholi con 2 a 6 3tomos de carbono.

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

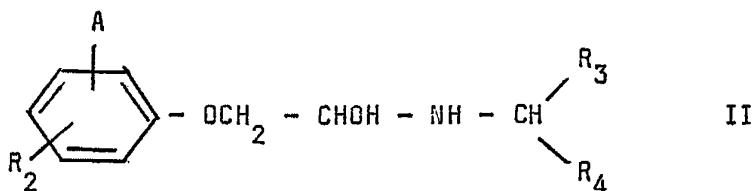
20.6.70

379737



Compuestos de la fórmula general

5



10

15

20

25

en la que R_2 a R_4 tienen los significados antes citados y A significa un grupo transformable en R_1 según métodos usuales, tal como por ejemplo el grupo aldehído ($-\text{CHO}$) (se transforma por reducción en CH_2OH) los grupos $-\text{CONH}_2$ ó $-\text{CH} = \text{NOH}$ (se transforman por separación de agua en el grupo $-\text{CN}$), un grupo halógenoalcohilo (se transforma por reacción con cianuro alcalino, amoniaco o agua en los sustituyentes $(\text{CH}_2)_x-\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_2$ ó $(\text{CH}_2)_x-\text{OH}$, en los cuales x significa uno de los números 1 a 3), un grupo alcóxicarbonilo (se transforma por saponificación en el grupo carboxilo), un grupo nitro (se transforma por reducción en un grupo amino), o un grupo amino (se transforma por diazotación y calentamiento con cianuro cuproso en el grupo $-\text{CN}$), pueden ser transformados en compuestos de la fórmula I aplicando los procedimientos usuales necesarios en cada caso (separación de agua, reacción de intercambio, reducción, diazotación y calentamiento con cianuro cuproso).

30

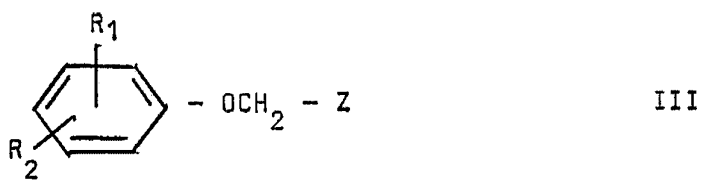
El material de partida necesario para la realización del procedimiento es en parte ya conocido y en



parte puede ser obtenido según procedimientos usuales.

Así, las halohidrinás de la fórmula III

5



10

en la que R_1 y R_2 tienen los significados anteriormente citados y Z significa el grupo $-CH - CH_2$ ó $-CH(OH)-CH_2-$

15

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

20



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 halohidrinás de la fórmula III

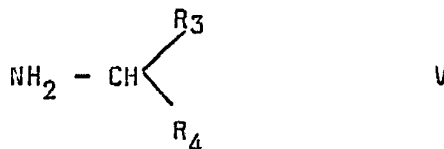
20.6.70

379737



pueden ser preparadas por reacción de los epóxidos con los correspondientes ácidos halohídricos.

Los compuestos de la fórmula II ya contienen el esqueleto acabado de 1-fenoxi-2-hidroxi-3-sec-alcoholaminopropano y por lo tanto pueden ser preparados partiendo de un fenol o fenolato sustituido correspondiente pasando por el 1-fenoxi-2,3-epoxipropano sustituido correspondiente (el cual se puede obtener a partir del fenol o fenolato por reacción con epiclorhidrina en medio alcalino), por reacción de este epóxido últimamente citado con una alcoholamina de fórmula V



15

en la que R_3 y R_4 tienen los significados antes citados.

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-bromocamfo-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. Acidos apropiados son, --

30



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 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 compuestos.

15 Se han mostrado como valiosos en este caso especialmente los compuestos de la fórmula general I en los que R₁ significa un grupo insaturado tal como un grupo ciano-aliloxi, o propargiloxi (preferiblemente en posición 2 con relación a la cadena propanolamina) o también 20 un grupo hidroximetilo, R₂ es hidrógeno y R₃ así como R₄ tienen los significados antes citados. Un subgrupo especialmente preferido dentro de este grupo consta de compuestos en los que R₁ significa un grupo ciano en posición 25 2 con relación a la cadena propanolamina y R₂ significa hidrógeno, así como R₃ y R₄ tienen los significados antes citados. También compuestos en los que R₁ significa un grupo ciano, aliloxi, propargiloxi o hidroximetilo, R₂ significa un grupo alcohol inferior o un átomo de halógeno, R₃ significa un grupo alcohol con 2 a 5 átomos de -



5 carbono y R₄ significa un grupo alcoholo con 2 a 6 átomos de carbono, son valiosos beta-receptores bloqueadores. También son fuertemente activos compuestos en los que R₁ significa un grupo ciano, aliloxi, propargiloxi o hidroximetilo, R₂ significa un grupo alcoxi inferior, y R₃ a R₄ tienen los significados antes citados.

10 Se han de resaltar especialmente como terapéuticamente valiosos el 1-(2-cinofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano, así como el 1-(2-cianofenoxi-2-hidroxi-3-(1,3-dimetil butil)-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 -
 15 compatibles y además también el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano, el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetilbutil(2)-aminopropano, el 1-(2-propargiloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylamino propano el 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylamino-
 20 propano y el 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano o las sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

25 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 (o de 1 a 20 mg (parenteral)).

30 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 lu-



gar de manera conocida aprovechando los agentes auxilia-
res medicinales utilizables para ello, tales como des-
integradores, aglutinantes, de revestimiento, o lubri-
cantes, tancias saporíferas, agentes edulcorantes, agen-
tes para lograr una acción de liberación retardada o --
5 agentes solubilizantes. Los compuestos de acuerdo con el
invento son apropiados también para la combinación con
otras sustancias farmadodinámicamente activas tales como
dilatadores de la coronaria o agentes simpaticomimetri-
cos.

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

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 1-(4-hidroxycarbonilfenoxi)-2-
15 hidroxi-3-sec-butylaminopropano, según el procedimiento
h).

4 g (0,014 moles) de 1-(4-metoxycarbonilfenoxi)-2-hidro-
xi-3-sec-butylaminopropano son disueltos en 50 ml. de -
ácido clorhídrico y son calentados a reflujo bajo agita-
ción durante 2 horas. A continuación, se concentra en -
20 vacío y el residuo es disuelto en etanol. Después de fil-
tración y adición de éter, el clorhidrato se separa --
por cristalización en forma incolora. Rendimiento: 3,5 -
g; punto de fusión: 170-173°C.

EJEMPLO 2

Oxalate de 1-(2-aminometilfenoxi)-2-hidroxi-3-
25 sec-butylaminopropano, según el procedimiento h).

10 g (0,04 moles) de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-
butylaminopropano son hidrogenados en 200 ml. de meta-
30 nol, después de añadir 15 ml. de NH₃, a la temperatura -



ambiente (20°C) y a la presión normal sobre níquel Raney, Después de absorber la cantidad teórica de hidrógeno (1,8 litros) se filtra con succión del catalizador, se concentra y se disuelve el residuo oleoso en acetona. A esto -
5 se añade una solución de 9 g de ácido oxálico en acetona, precipitando el oxalato en forma cristalina. Se filtra - con succión y se recrystaliza a partir de etanol y éter. Rendimiento: 7,5 g, p. de f. 159-162°C.

EJEMPLO 3

10 Clorhidrato de 1-(2-aminofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano, según el procedimiento h.

7,9 g (0,03 moles) de 1-(2-nitrofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano son hidrogenados en 200 ml. de metanol a 25°C y a la presión normal, sobre níquel Raney. Después
15 de absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador es separado por filtración, el filtrado es concentrado en vacío, y el residuo es recrystalizado a partir de acetato de etilo y éter de petróleo. Rendimiento: 3 g, punto de fusión: 50-51°C.

20 La base es disuelta en un punto de etanol y - después de añadir HCl etéreo precipita en forma de clorhidrato. Rendimiento: 2,7 g. Punto de fusión: 175-181°C.

EJEMPLO 4

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

6,22 g (0,02 moles) de diclorhidrato de 1-(2-aminofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano se disuelven en una -
mezcla de 10 ml. de HCl concentrado y 40 ml. de agua y se
añade gota a gota lentamente una solución de 2,8 g (0,04
30 moles) de NaNO_2 en 10 ml. de agua a 0°C. Al cabo de 10 -



minutos se incorpora gota a gota acto seguido esta solución a una solución de 10 g de $\text{CuCO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y 11,2 de KCN en 60 ml. de agua, que fué calentada a 90°C . Después se agita 30 minutos a 80°C , con lo que se colorea de oscuro la mezcla. Después de enfriamiento se alcaliniza con sosa y se agita con cloroformo. La fase orgánica se lava con H_2O , se deseca sobre MgSO_4 , se separa por filtración y el CHCl_3 se separa por destilación. Quedan 2,05 g de residuo. Este se disuelve en acetonitrilo, se acidifica con HCl etéreo y se añade éter para la precipitación del clorhidrato cristalino. Se separa por succión y se deseca. P. de F.: $119-122^\circ\text{C}$. Rendimiento 1,7 g.

De modo análogo se obtienen los siguientes -- compuestos:

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

20 Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-
(1,3-dimetilbutilamino)-propano. Punto de fusión: $140-$
 152°C .

Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-
sec-pentilamino propano. Punto de fusión: $109-122^\circ\text{C}$.

Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-
(1-etilpropilamino)-propano. Punto de fusión: $137-138^\circ\text{C}$.

25 Clorhidrato de 1-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-
sec-butilaminopropano. Punto de fusión: $172-175^\circ\text{C}$.

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

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

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

10 La presente solicitud que corresponde a las -
presentadas en República Federal Alemana, con fecha 18
de diciembre de 1.967, bajo el número B95 902 IVb/12o, -
22 de diciembre de 1.967, Nº B95 988 IVb/12o, (ahora P16
43 266.9), y 29 de abril de 1.968, escrito posterior con
15 los ejemplos 15-18, se acogen 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 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

30

20.5.70

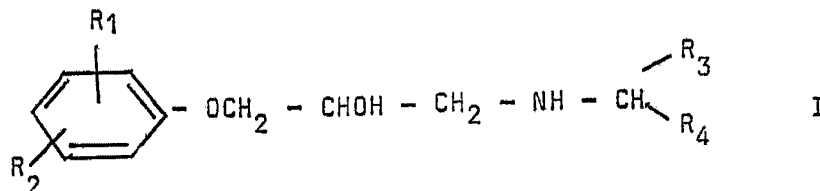
9-4-73

24 JUN 1970



cos u ópticamente activos de la fórmula general

5



10

15

20

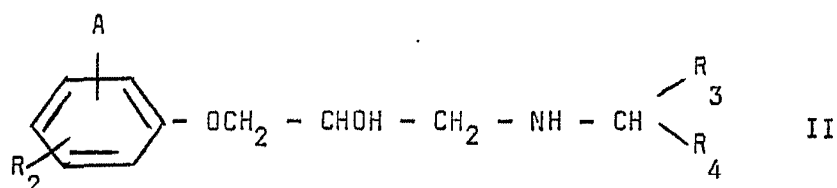
25

en la que R_1 significa un radical con la fórmula parcial $-(CH_2)_x-CN$, $-(CH_2)_x-NH_2$ ó $(CH_2)_{x+1}-OH$, significando x cero o uno de los números enteros de 1 a 3, ó un grupo -- carboxilo o un radical alcoxicarbonilo, alqueniloxi o alquiniloxi con 2 a 5 átomos de carbono; R_2 significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholi, alcoxi o alquenilo 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 alcoholi 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 alcoholi inferior, y R_4 significa un radical alcoholi con 2 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se transforma un compuesto de la fórmula general

30
20.6.70

379737

24



en la que R_2 a R_4 tienen los significados antes citados y A significa un grupo transformable en el radical R_1 , en un compuesto de la fórmula general I, por transformación de A en R_1 , y en caso deseado se transforma a los compuestos obtenidos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos ópticamente activos o 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.

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

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

379737



24 JUN 1970

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 24 JUN. 1970

P.A.

Alberto de Elizaburu
For Podar
Arta

[Handwritten signature]

20.6.70(RTA.-

379737