

CLASIFICACION
CLASE C07 A61
SUBCLASE e k

P.- 44.671
Case 1/307 k
Div. VIII

379738

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 am Rhein, República Federal Alemana

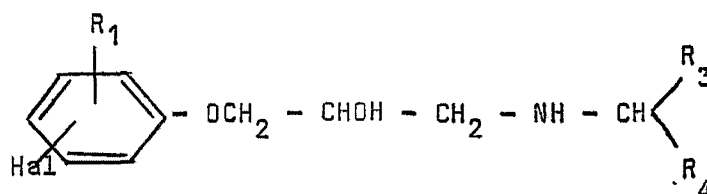
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-2-HIDROXI-3-SEC-ALCOHILOAMINOPROPANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS".

(Clase Internacional C07c)



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

15 y de sus sales por adición de ácido.

En esta fórmula, R₁ significa un radical con la fórmula parcial -(CH₂)_x-CN; (CH₂)_x-NH₂ ó (CH₂)_{x+1}-OH, significando x cero o uno de los números enteros de 1 a 3, ó un grupo carboxilo, ó un radical alcokicarbonilo, alqueniloxi o alquiniloxi con 2 a 5 átomos de carbono; Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro; R₃ significa un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, teniendo sin embargo R₃ al menos 2 átomos de carbono, cuando R₁ significa un grupo ciano o amino y R₄ significa un radical alcoholo con 2 a 6 átomos de carbono.

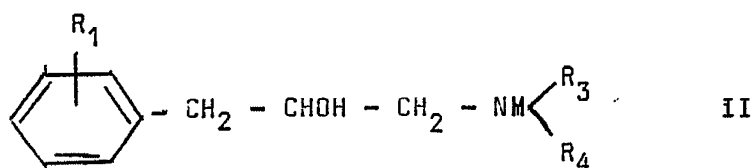
25

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

30

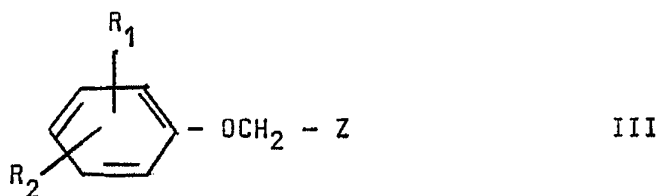
Introducir un átomo de halógeno en compuestos de la fórmula general:

379738



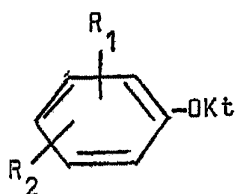
en que R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados antes indicados, Esto puede tener lugar por ejemplo por reacción del compuesto de partida de la fórmula II con una mezcla de peróxido de hidrógeno concentrado y del correspondiente ácido halohídrico a temperatura elevada.

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



en la que R_1 y R_2 tienen los significados anteriormente citados y X significa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ó $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ Hal (Hal = átomo de halógeno), pueden ser preparadas con facilidad por reacción de epiclorhidrina con un fenol o fenolato de la fórmula general

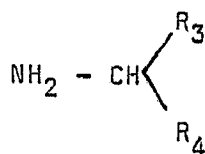
24



IV

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

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



V

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 las antípodas ópticas. 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-bromocampo-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, 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 compuestos.

EJEMPLO

Clorhidrato de 1-(2-cloro-2-etoxi-carbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano.

379738



8,85 g (0,03 moles) de 1-(4-etoxi-carbonilfenoxi-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano se disuelven en 50 ml. de HCl concentrado y se calienta a 45°C. Se añade gota a gota bajo agitación en el período de 10 minutos 3,75 g (0,33 moles) de H₂O₂ al 30%, con lo que la temperatura asciende a 70°C. Se agita todavía durante 30 minutos a 60°C, y a continuación se someten al vacío. El residuo se digiere con H₂O, se alcaliniza con NaOH y la base que precipita se extrae con éter. La fase orgánica se separa por filtración después de secado sobre MgSO₄, el éter se separa por destilación. El residuo (6,9 g) se recrystaliza a partir de éster acético, con lo que se aislan 4,3 g de base de P. de F.: 86-88°C. La base de disuelve en etanol, se añade HCl etéreo y se filtra por succión el clorhidrato que precipita. Rendimiento: 4,0 g P. de F.: 102-105°C.

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, N° B95 988 IVb/12o, (ahora P16 43 266.9) y 29 de abril de 1.968, escrito posterior con los ejemplos 15-18, se acogen a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

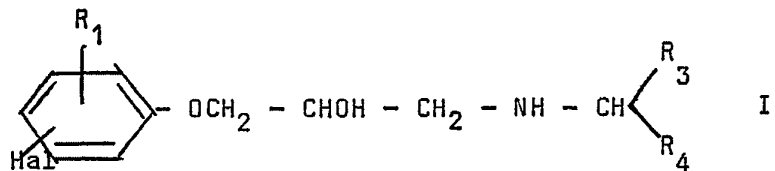
379738



- 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.



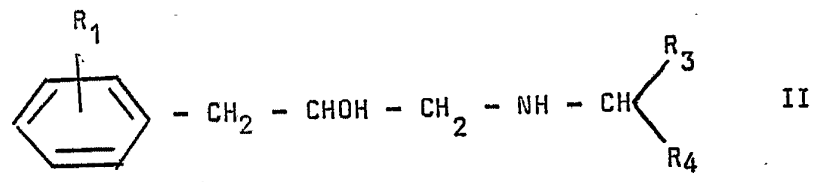
en la que R₁ significa un radical con la fórmula parcial -(CH₂)_x-CN, -(CH₂)_x-NH₂ ó (CH₂)_{x+1}-OH, significando x cero o uno de los números enteros de 1 a 3, ó un grupo --

20.6.78



carboxilo o un radical alcóxicarbonilo, alquenciloxi o -
 alquenciloxi con 2 a 5 átomos de carbono; Hal significa -
 un átomo de halógeno especialmente cloro; R₃ significa -
 un radical alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, debien-
 5 do tener R₃ sin embargo el menos 2 átomos de carbono,
 cuando R₁ significa un grupo ciano a amino y R₄ signifi-
 ca un radical alcohilo con 2 a 6 átomos de carbono, ca-
 racterizado porque se introduce un átomo de halógeno en
 un compuesto de la fórmula general

10



15

20

en la que R₁, R₃ y R₄ tienen los significados antes cita-
 dos, y en caso deseado se transforma a los compuestos ob-
 tenidos en sus sales por adición de ácido fisiológica-
 mente compatibles.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,
 para la preparación de compuestos ópticamente activos -
 de la fórmula general I, caracterizado porque se trans-
 forma 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

Handwritten signature and date: 20.6.70

30

20.6.70

379738

24 JUN



cristalización fraccionada.

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

5

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

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

Madrid,

24 JUN. 1970

P.A.

Alberto de Madariaga
Por Poder.

20.6.70/RTA.-

379738