

383643

Int. Cl.: C07C/A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA RESOLVER EL RACEMATO DE DL-5--
-[3-(TERCIIBUTILAMINO)-2-HIDROXIPROPOXI]-3,4-DIHI-DRO-1(2H)-
-NAFTALENONA EN SUS ISOMEROS OPTICOS", a favor de la firma
estadounidense WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY, resi-
dente en MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950 (U.S.A.)

= . =

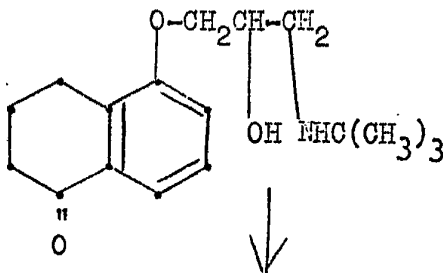
MEMORIA DESCRIPTIVA

Extracto de la exposición

Un procedimiento para la resolución de la DL-5--
-[3-(terciobutilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,4-dihidro-1(2H)-
-naftalenona en un isómero (+) y un isómero (-), según el

5. diagrama esquemático siguiente:

10.



POOR
QUALITY

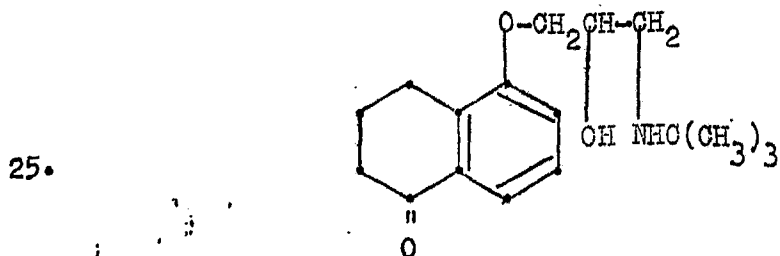
383643



- | | | | |
|-----|--|--|--|
| | sal (+) l-tartrato | | sal (-) d-tartrato |
| | $[\alpha]_{24}^{24} = +1.92 \pm 0.1;$
589 | | $[\alpha]_{24}^{24} = -1.93 \pm 0.1$
589 |
| 5. | $[\alpha]_{436}^{24} = +6.40 \pm 0.1$
436 | | $[\alpha]_{436}^{24} = -6.32 \pm 0.1$
436 |
| | (C = 5.81, MeOH) | | (C = 6.10; MeOH) |
| | ↓
sal HCl (+)
(sal clorhidrato) | | ↓
sal HCl (-)
(sal clorhidrato) |
| 10. | $[\alpha]_{589}^{24} = +19.6 \pm 0.7$ | | $[\alpha]_{589}^{24} = -19.6 \pm 0.7$ |
| | $[\alpha]_{436}^{24} = +38.9 \pm 1.4$
436 | | $[\alpha]_{436}^{24} = -38.8 \pm 1.4$
436 |
| | (C = 2.85, MeOH) | | (C = 2.90, MeOH) |

15. EL isómero (-) así obtenido es una sesenta veces más potente como agente bloqueador beta-adrenérgico que el isómero (+) y una dos veces más potente que el racemato.

20. Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la resolución óptica de la DL-5-[3-(terciobutilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona de la fórmula estructural siguiente:



383643

en sus isómeros (-) y (+). El isómero (-) es una sesenta veces, más potente como agente bloqueador beta-adrenérgico que el isómero (+) y unas dos veces más potente que el racemato (+). El compuesto anterior es un importante agente

5. bloqueador beta-adrenérgico; su preparación y su uso se describen más plenamente en la solicitud copendiente de patente norteamericana N° de Serie 761,857, depositada el 23 de Septiembre de 1968, de la que se adjunta en esta solicitud una copia para completar la exposición.

10. Según este invento, se suministra un nuevo procedimiento por el cual se resuelve todavía en sus componentes ópticamente activos este importante agente terapéutico.

En términos generales, la sal clorhidrato puede usarse convenientemente como material de partida. La sal clorhidrato DL se convierte en la base libre por tratamiento con una base (por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, de preferencia el hidróxido sódico), empleando cloroformo como disolvente. Luego se convierte la base libre en la sal, l-tartrato por tratamiento con ácido l-tartárico. La sal (+) l-tartrato tiene en metanol la rotación óptica siguiente:

$$[\alpha]_{589}^{24^{\circ}} = +1.92 \pm 0.1$$

$$[\alpha]_{436}^{24^{\circ}} = +6.40 \pm 0.12$$

25. Tratando con una base (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino) la sal (+) l-tartrato obtenida antes se recupera la base libre, cuya sal clorhidrato (+) tiene en metanol las características de rotación óptica siguientes:

383643

= 4 =

$$[\alpha]_{589}^{24^{\circ}} = +19.6^{\circ} \pm 0.7^{\circ}$$

$$[\alpha]_{436}^{24^{\circ}} = 38.9^{\circ} \pm 1.4^{\circ}$$

Las aguas madres que quedan del aislamiento de la sal (+) l-tartrato se evaporan en vacío para obtener un

5. sólido, el cual se distribuye entre una mezcla de cloroformo/hidróxido sódico o potásico para obtener la respectiva base libre. A la base libre así obtenida se añade ácido d-tartárico, para obtener la sal (-) d-tartrato respectiva.
10. La sal (-) d-tartrato deseada tiene la rotación óptica siguiente:

$$[\alpha]_{589}^{24^{\circ}} = -1.93^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$$

$$[\alpha]_{436}^{24^{\circ}} = -6.32^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$$

(C = 6.10, metanol)

15. El isómero (-) deseado y terapéuticamente más activo se obtiene tratando la sal (-) d-tartrato con una mezcla de cloroformo/hidróxido sódico o potásico. Una solución de esta sal clorhidrato isómera (-) en metanol tiene la rotación óptica siguiente:

$$20. \quad [\alpha]_{589}^{24^{\circ}} = -19.6^{\circ} \pm 0.7^{\circ}$$

$$[\alpha]_{436}^{24^{\circ}} = -38.8^{\circ} \pm 1.4^{\circ}$$

(C = 2.90, metanol)

25. El isómero (-) o el isómero (+) pueden usarse como agentes beta-bloqueadores de manera análoga que el racemato; pero dado que el isómero (-) es más potente, se

- necesita para el mismo efecto menor cantidad que del isómero (+) o del racemato. Así, por ejemplo, para lograr actividad bloqueadora beta-adrenérgica en un huésped mamífero como un perro; un gato, un mono, etc., se recomienda una dosis oral o parenteral de 0.05 mg a 0,1 mg/kg del isómero (-), dos o tres veces por día. Entre las condiciones en que son útiles estos compuestos figuran, por ejemplo, la angina de pecho, la arritmia cardíaca y otros estados isquémicos.
5. Los compuestos de este invento pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido atóxicas y farmacológicamente aceptables, por los procedimientos usuales. Ejemplos de sales de adición de ácido atóxicas son las formadas con el ácido acético, el ácido málico, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido cinámico, el ácido sulfónico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico. Las sales de adición de ácido pueden prepararse de la manera ordinaria tratando una solución o suspensión de la base libre en un disolvente orgánico con el ácido deseado y recuperando luego por técnicas de cristalización las sales que se forman.
10. Los ejemplos que siguen se incluyen para ilustrar mejor el invento.
15. EJEMPLO 1
20. Resolución óptica de clorhidrato de DL-5-[3-(terciobutilamino)-2-hidroxipropoxi]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona

Se convierte la sal DL (140 g, 0,427 moles) en su forma de base libre por suspensión de la sal en una mezcla clorofórmica de NaOH al 5%. De la fase clorofórmica se obtiene un rendimiento cuantitativo de la base.

5. En una solución de 84,0 g (0,560 moles) de ácido l-tartárico en 400 cc de etanol (al 95%) se disuelven 0,427 moles de la forma de base libre de la mezcla DL. Se deja enfriar despacio la solución hasta la temperatura del ambiente, con lo que se forma un precipitado cristalino, que se obtiene con rendimiento máximo por enfriamiento hasta 0° antes de recogerlo por filtración; rendimiento 93,6 g (47,8%); punto de fusión 125-135°.

$$[\alpha]_{589}^{25} = 0,16^{\circ} \quad (C = 5,60 \text{ en MeOH}).$$

10. La sal cristalina de l-tartrato se recristaliza varias veces en etanol que contiene 1% de ácido l-tartárico y da así una sal cristalina y blanca que tiene índices constantes de fusión y de rotación específica; rendimiento, 63,3 g (32,3%); punto de fusión, 125-135°.

$$20. \quad [\alpha]_{589}^{24} = +1.92 \pm 0.1; \quad [\alpha]_{436}^{24} = +6.40^{\circ} \pm 0.1^{\circ} \quad (C = 5.81,$$

metanol). $\sqrt{\quad}$ en cm^{-1} (Nujol): 3350, 3500 (OH), 2400 (hidrógeno ácido), 1730 (C = O, ácido); 1685 (C = O, cetona), 1660, 1595, 1580 (COO⁻, NH₂⁺, C=O).

25. Análisis: Calculado para: C₁₇N₃NO₃ · C₄H₆O₆ · H₂O: C, 54.89; H, 7,24; N, 3.05. Hallado: C, 54,99; H, 7,26; N, 3,29.

EJEMPLO 2

Clorhidrato de (+) 5-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxiopropoxi]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona

- Se agita a la temperatura del ambiente, por 2 horas una suspensión de 60,0 g (130 moles) de la sal (+) l-tartrato en 1 litro de CHCl₃ y 0,5 litros de NaOH al 5%. La fase clorofórmica, después de secada con sulfato magnésico anhidro, da la base libre en forma de un aceite. Se convierte este material en su sal clorhidrato; rendimiento, 39,5 g (92,5%); punto de fusión, 208-210°. Recristalizando el producto dos veces en metanol/éter, se obtiene un producto blanco y cristalino, con índices constantes de fusión y rotación; rendimiento, 23,4 g (54,8%); punto de fusión, 209-211°. $[\alpha]^{24}_D = 589$
 $= +19,60^\circ \pm 0.7$; $[\alpha]^{24}_D = 38.9^\circ \pm 1.4^\circ$ (C = 2.85 metanol).
 ν en cm⁻¹ (KBr): 3425 (OH); 2700-2400 (hidrógeno ácido), 1680 (C = O), 1590 (C = C) $\left\{ \begin{array}{l} \text{EtOH} \\ \text{max} \end{array} \right.$ $\mu(\text{Et})$: 221(24,500); 253 (8900), 310 (2280). Una segunda cosecha de 16,1 g del isómero (+) procedente de los filtrados proporciona un rendimiento total de isómero (+) procedente de la mezcla racémica de 28,2%.
20. Análisis: Calculado. para C₁₇H₂₅NO₃.HCl: C, 62,28; H, 7.99; N, 4,27; Cl, 10.83. Hallado: C, 62,05; H, 7,90; N, 4,41; Cl, 11.08, 11.11

EJEMPLO 3

l-Tartrato de (-) 5-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxiopropoxi]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona

25. Se evaporan en vacío las aguas madres que contienen el 52,2% restante de sal l-tartrato y el sólido residual ob-

tenido se reparte entre 1 litro de CHCl_3 y 0,5 litros de NaOH al 5%. La fase clorofórmica da un rendimiento cuantitativo de la base libre después de secar con sulfato de magnesio anhidro y de evaporar en vacío hasta la base libre residual.

- 5.
- Se deja enfriar despacio hasta la temperatura del ambiente y luego hasta 0° para precipitación máxima una solución etanólica (500 cc) que contiene 84,0 g (560 moles) de ácido d-tartárico y 0,223 moles de base libre enriquecida en isómero (-) y, recogiendo por filtración la sal cristalina de d-tartrato, se obtienen, 79,4 g (40,3%) de sólido con punto de fusión de $120-135^\circ$. Después de varias recristalizaciones de la sal en etanol al 95% que contiene 1% de ácido d-tartárico, se obtiene un material con índice de rotación y punto de fusión constantes, en forma de un sólido cristalino blanco; rendimiento, 66,1 g (33,8%); punto de fusión $125-135^\circ$.
- 10.
- 15.

$$[\alpha]_{589}^{24^\circ} = -1.93^\circ \pm 0.1^\circ; \quad [\alpha]_{436}^{24^\circ} = -6.32^\circ \pm 0.1^\circ \quad (c = 6.10,$$

20. metanol). $\bar{\nu}$ en cm^{-1} (Nujol): 3350, 3500 (OH), 2400 (hidrógeno ácido); 1730 (C=O, ácido); 1685 (C=O, cetona); 1660, 1595, 1580 (COO^- , NH_2^+ , C=C).

Análisis: Calculado. para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 54.89; H, 7.24; N, 3.05. Hallado: C, 54.85; H, 7.17, 7.14; N, 3.25

25.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de (-)-5-[3-(terciobutilamino)-2-hidroxipropoxi]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona.

- Se agita a la temperatura del ambiente por 2 horas una mezcla de 63,0 g (137 moles) de sal (-) d-tartrato en 1 litro de CHCl_3 y 0,5 litros de NaOH al 5%. Por succo y evaporación de la fase cloroformica hasta un material oleoso residual, se obtiene con rendimiento cuantitativo la forma de base libre del isómero (-). Se convierte este aceite en la sal clorhidrato sólida; rendimiento; 41,8 g (92,9%); punto de fusión, 208-210°. La recrystalización en metanol/éter da material blanco y cristalino, con índices constantes de fusión y rotación, rendimiento 25,1 g (55,8%); punto de fusión, 209-211°. Del filtrado se obtiene una segunda cosecha de 16,1 g de isómero (-) fundamentalmente puro, lo que da un rendimiento total de isómero (-) de 29,7% a partir de la mezcla racémica.
15. $[\alpha]_{589}^{24} = -19.6 \pm 0.7$; $[\alpha]_{435}^{24} = -38.8 \pm 1.4$ (C = 2.90, metanol). $\bar{\nu}$ en cm^{-1} (KBr): 3400 (OH); 2700, 2400 (hidrógeno ácido); 1685 (C = O); 1585 (C = C). $n_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m_D (E)$: 221 (24,700); 253 (9000); 310 (2400).
20. Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$: C, 62,28; H, 7.99; N, 4,27; Cl, 10.83. Hallado: C, 62.47; H, 8.03; N, 4.16; Cl 10.72 y 10.84.

EJEMPLO 5

25. Los ejemplos que siguen ilustran la actividad beta-bloqueadora del isómero (-), del isómero (+) y del racemato.

Se anestesiaron con barbital sódico (300 mg/kg, i,v) perros mestizos de ambos sexos (10,1 a 13,6 kg) y se

- titularon al nivel de anestesia quirúrgica con pentobarbital. Se midieron la presión sanguínea aórtica, el ritmo cardiaco y la fuerza contractil (arco calibrador de esfuerzo de Walton-Brodie saturado al ventrículo izquierdo). Se vagotomizaron
5. bilateralmente los perros y se mantuvieron en respiración artificial. Se determinaron respuestas de control al isoproterenol (0,3 microgramos/kg), después de lo cual se administraron por vía endovenosa isómero (-) e isómero (-) en dosis de 1 a 5 microgramos/kg y luego en incrementos do-
10. bles. Después de cada dosis de los agentes beta-bloqueadores se administró isoproterenol y se prosiguió la secuencia hasta lograr el 80% aproximadamente de bloqueo de la taquicardia inducida. Se necesitó una dosis acumulativa de 36 microgramos/kg del isómero (-), correspondiente a una dosis de
15. 2,256 microgramos/kg del isómero (+) para producir el mismo bloqueo aproximadamente del 80% tanto del isómero (+) como del racemato. El isómero (-) es a grosso modo sesenta veces más potente que el respectivo isómero (+) y una dos veces más potente que el racemato.
20. Los compuestos que se han descrito aquí se designan como 5-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxiopoxi]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona. En alternativa, se los puede designar también como 5-[3-(tercibutilamino)-2-hidroxiopoxi]-tetralonas, que es la nomenclatura utilizada en la solicitud dependiente de patente norteamericana N° de Serie 761, 857, depositada el 23 de Septiembre de 1968.
- 25.

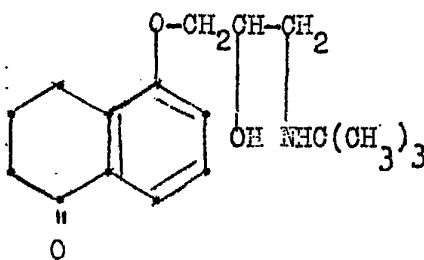
= . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente U.S.A. serial nº 859.244, del 17 de Septiembre de 1969.

5. 1.- Un procedimiento para resolver el racemato de DL-5-[3-(tercibutilemino)-2-hidroxiopropoxi]-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona en sus isómeros ópticos de la fórmula

10.



en sus isómeros ópticos, caracterizado por las etapas de:

15. a) tratarse una solución alcohólica de dicho racemato con ácido L-tartárico, para obtener una sal (+) de L-tartrato, cristalina, que cuando se disuelve en metanol tiene la rotación óptica siguiente:
20. $[\alpha]_{589}^{24} = +1.92 \pm 0.1$; $[\alpha]_{436}^{24} = +6.40 \pm 0.1$
- b) convertirse la sal (+) de L-tartrato en la base libre por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino en cloroformo; la sal clorhidrato de esta base tiene la rotación óptica siguiente:
25. $[\alpha]_{589}^{24} = +19.6 \pm 0.7$; $[\alpha]_{436}^{24} = -38.9 \pm 1.4$
- c) repartirse entre una mezcla de cloroformo e hidróxido de metal alcalino las aguas madres que quedan de la

etapa (a) para obtener un residuo que luego se disuelve en alcohol al que se le ha añadido ácido d-tartárico, para obtener la respectiva sal (-) de d-tartrato, que tiene en metanol la rotación óptica siguiente:

5.

$$[\alpha]_{589}^{24^{\circ}} = -1.93 \pm 0.1^{\circ}; \quad [\alpha]_{436}^{24^{\circ}} = -6.32^{\circ} \pm 0.1^{\circ}.$$

y

- d) tratarse luego la sal (-) de d-tartrato con cloroformo o hidróxido de metal alcalino, para obtener la respectiva forma libre del isómero (-), cuyo clorhidrato tiene la rotación óptica siguiente:

$$[\alpha]_{589}^{24^{\circ}} = -19.6^{\circ} \pm 0.7; \quad [\alpha]_{436}^{24^{\circ}} = -38.8^{\circ} \pm 1.4^{\circ}$$

15.

2.- Un procedimiento para resolver el racemato de DL-5-[3-Tercibutilamino)-2-hidroxiopropoxi]-3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenona en sus isómeros ópticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20.

Madrid, a 15 de Septiembre de 1970

P.a.

P.P. JAIME ISERN