

01327-67/1240  
EX-HU



401235

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.

entidad húngara, domiciliada en Gyömrői  
ut 21, Budapest X., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-(2,5-  
-DICLOROFENOXI)-3-TER-BUTILAMINO-2-PROPA  
NOL"

=====

Inventores: Andor Hajós, Márton Fekete,  
Marianne Kürti, Sándor Elek,  
István Polgári y István Elekes

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría  
nº GO-1156 de fecha 17 marzo 1971.

Int. Cl.º: C07C//A61K



SECCION TECNICA  
 CLASIFICACION I. P. C.  
 CLASE \_\_\_\_\_  
 SUBCLASE \_\_\_\_\_

401235

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol y a sus sales, tanto en la forma racémica como en la ópticamente activa. - - - - -

5.

Entre estas nuevas sustancias, las formas racémica y levorrotatoria poseen una fuerte actividad bloqueadora beta-adrenergica; por consiguiente pueden utilizarse en la terapéutica para la prevención o tratamiento de la angina de pecho, desórdenes coronarios, taquicardia y phaeochromocytoma. Por otra parte, el isómero destrorrotatorio es un agente antiarrítmico potente y puede utilizarse en el tratamiento de la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular. - - - - -

10.

Los compuestos racémicos n-propilamino e isopropilamino de estructura análoga ya se han descrito en la literatura (J. Med. Chem. 12, 638, 1969). Estos compuestos conocidos, sin embargo, muestran una actividad biológica muy inferior a la de los nuevos derivados. - - - - -

15.

De acuerdo con la invención el 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol y sus sales pueden prepararse por los métodos siguientes: - - - - -

20.

401235

11 MAR



- a/ se hace reaccionar 2,5-diclorofenol en un medio alcalino acuoso con epiclorhidrina y el 1-(2,5-dicloro fenoxi)-2,3-epoxipropano se trata con ter-butilamina, o - -
5. b/ se hace reaccionar 2,5-diclorofenol en presencia o ausencia de un disolvente anhidro y en presencia de una base orgánica con epiclorhidrina, y el 1-(2,5-dicloro fenoxi)-3-cloro-2-propanol se hace reaccionar con ter-butilamina, o - - - - -
10. c/ se hace reaccionar la sal sódica del 2,5-diclorofenol con 1-cloro-(o bromo)-3-ter-butilamino-2-propanol en un medio alcohólico, o - - - - -
- d/ se hace reaccionar 2,5-diclorofenol con 1,2-epoxi-3-ter-butilaminopropano, - - - - -
15. y si se desea la base obtenida se convierte en su sal de adición ácida, o la sal se convierte en la base libre.
20. Las formas enantioméricas del 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol y las sales de los isómeros ópticos puros se preparan o resolviendo la mezcla racémica obtenida por cualquiera de los métodos antes mencionados, o los isómeros ópticos se preparan resolviendo cualquiera de los productos intermedios y partiendo en el siguiente paso de los isómeros ópticos puros. De acuerdo con este último método de la invención se puede proceder de la manera siguiente: - - - - -
25. e/ se convierte el 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-but

401235



- tilamino-2-propanol en la mezcla de sal diastereomérica haciéndolo reaccionar con ácido D- o L-dibenzoiltartárico. Inesperadamente, se ha hallado que la mezcla diastereomérica así obtenida es estable sólo a una temperatura superior a
5. 40°C; por consiguiente la cristalización fraccionada ha de llevarse también a cabo a una temperatura superior a 40°C. O sea, a una temperatura inferior se forma la sal del compuesto racémico, que no puede transformarse en las formas diastereoméricas puras por cristalización fraccionada. La
10. cristalización fraccionada se lleva a cabo en alcoholes de bajo peso molecular, por ejemplo en metanol o etanol. El isómero deseado se aísla preferentemente en forma de su hidrocloreuro y se purifica por recristalización con agua. - -
- f/ se hace reaccionar 2,5-diclorofenol en un medio
15. acuoso alcalino o en un medio no acuoso en presencia de una base con epiclorhidrina para formar 1-(2,5-diclorofenoxi)-2,3-epoxipropano o 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-cloro-2-propanol, respectivamente. Los compuestos obtenidos se convierten en
20. 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-amino-2-propanol haciéndolos reaccionar con amoníaco acuoso o alcohólico. El compuesto obtenido puede resolverse mediante la formación de sal con D- o L-dibenzoiltartramida. En este caso la cristalización también se lleva a cabo en medio alcohólico. El 1-(2,5-dicloro
25. fenoxi)-3-amino-2-propanol ópticamente activo se alquila sobre su átomo de nitrógeno por ebullición en una disolución alcohólica en presencia de un haluro de terbutilo. En este paso, según el pH de la mezcla, se obtiene el correspondien-

401235



te 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol óptica-  
mente activo, ya sea en forma de base libre o como una sal  
de adición ácida. Esta sal puede convertirse en otras sales  
solubles en agua utilizables en la terapéutica o en la base  
5. libre. - - - - -

Entre los ácidos utilizables para la formación de  
sal deben mencionarse por ejemplo los ácidos clorhídrico,  
bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, etanosulfónico, tartárico,  
mandélico, salicílico y ascorbínico. Para propósitos te-  
10. rapéuticos el hidrocioruro mostró ser el más ventajoso. - - -

Sobre la base de investigaciones farmacológicas,  
el hidrocioruro de (+) y (-)-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol mostró ser un compuesto bloqueador beta-  
-adrenérgico específico. Su efecto bloqueador investigado en  
15. la lipólisis provocada por la adrenalina es 7 y 9 veces, respectivamente, superior al del agente más potente conocido hasta ahora, es decir el hidrocioruro de 1-(alfa-naftiloxi)-3-isopropilamino-2-propanol (propranolol, Inderal, véase por ejemplo L.S. Goodman y A. Gilman: The Pharmacological  
20. basis of Therapeutics, Fourth Edition, The MacMillan Company, New York, 1970, p. 565). El racemato y los isómeros ópticos puros son 3,8 y 7 veces, respectivamente, más potentes que el propranolol con respecto a su actividad bloqueadora de la arritmia ouabain. Puesto que los valores de toxicidad aguda de los nuevos compuestos así como su actividad bloqueadora  
25. de dilatación de los bronquios son prácticamente idénticos a los correspondientes valores del propranolol, los nuevos com-

401235



puestos pueden utilizarse en la terapéutica en una región más amplia que el propranolol. Los nuevos compuestos pueden utilizarse con grandes ventajas en el tratamiento de pacientes con desórdenes cardíacos acompañados de dificultades respiratorias. - - - - -

5. Las propiedades farmacológicas valiosas de los nuevos compuestos se demuestran en los datos de la Tabla 1. Los valores LD<sub>50</sub> se midieron según el método de J. T. Litchfield y F. Wilcoxon (J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99/10. 1948), mientras que el efecto antagónico a la isopropilno radrenalina se determinó como se describe por R.D. Robson y H. R. Kaplan (J. Pharm. Exp. Ther. 175, 157/1970). El efecto bloqueador ejercido sobre la dilatación bronquial se examinó por el método de O. Arunlakshana y H. O. Schild 15. (J. Pharm., 14, 48/1959), así como por el método de D. T. Burden y M. W. Parkes (Brit. J. Pharm., 41, 122/1971). El cese de la arritmia ouabain se midió según C. Raper y J. Wale (Eur. J. Pharmacol. 4, 1/1968) mientras que el efecto 20. bloqueador de la lipólisis se determinó por el método descrito por J.J. Lech et al. (Molecular Pharmacol. 2, 501/1966). - - - - -

T a b l a 1

Compuesto	Toxicidad aguda ID <sub>50</sub> mg/Kg i.v. (ratones)	Efecto antagónico a la isopropil noradrenalina en perros		Efecto bloqueante sobre la dilatación bronquial (gatos) pA <sup>xx</sup>	Dosis que suspende la arritmia ouabain mg/Kg (gatos)	Dosis que antagoniza la lipolisis de adrenalina en 50% Mgl
		Potencia del músculo del corazón	Pulso <sup>x</sup>			
Hidrocloreuro de 1-( $\alpha$ -naftilo xi)-3-isopropilamino-2-propa nol (Propranolol)	35,0	4,1	5,9	7,17	2,5	$7,7 \times 10^{-10}$
Hidrocloreuro de ( $\frac{1}{2}$ )-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butila mino-2-propanol	34,7	2,4	14,6	8,96	0,66	$1,05 \times 10^{-10}$
Hidrocloreuro de (-)-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butila mino-2-propanol	32,0	1,5	16,3	7,16	0,37	$8,5 \times 10^{-11}$
Hidrocloreuro de (+)-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butila mino-2-propanol	34,0	3,0	8,1	8,62	0,35	$2,5 \times 10^{-10}$

Observaciones: x = Grado del efecto antagónico ejercido por una dosis de 0,25 mg/Kg: la relación entre la reacción observada en el grupo de control y la observada 30 minutos despues de la admistración.

xx = el valor logarítmico negativo de la dosis que produce un bloqueado doble (mol./Kg)

401235



401235



- El compuesto racémico puede utilizarse en la terapéutica en forma de tabletas o inyectables. Las tabletas contienen preferentemente 10 mg de agente activo mientras que los inyectables contienen preferentemente 1 mg de agente activo envasado en ampollas de 2 ml. Los isómeros ópticos pueden administrarse también en forma de tabletas o inyectables pero en este caso las composiciones farmacéuticas contienen el agente activo preferentemente en una cantidad que corresponde al 50% de los valores indicados anteriormente. Estas composiciones se administran generalmente en una dosis diaria de 3 a 6 tabletas o 1 a 2 ampollas respectivamente. - - - - -
- 5.
  - 10.

La invención se ilustra mediante la ayuda de los siguientes Ejemplos. - - - - -

- 15. Ejemplo 1

- Se disuelven 32,6 g/ (0,2 moles) de 2,5-diclorofenol, 8,08 g (0,202 moles) de hidróxido sódico y 16 ml (0,202 moles) de epiclorhidrina en 400 ml de agua y la disolución obtenida se calienta a 40°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se extrae con 3x100 ml de cloroformo, las disoluciones de cloroformo se reúnen, se lavan con 2x80 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora al vacío. Los 33,1 g de 1-(2,5-diclorofenoxy)-2,3-epoxipropano se disuelven en 200 ml de alcohol absoluto, se añaden entonces 30 ml de terbutilamina a la disolución y la mez-
- 20.
  - 25.



401235

- cla se calienta durante 8 horas en un baño de agua hirviente. La disolución obtenida se evapora hasta sequedad al vacío. Los 43,6 g de residuo cristalino obtenidos se disuelven en 120 ml de alcohol absoluto a ebullición y se añaden
5. a la disolución 50 ml de ácido clorhídrico alcohólico. El hidrocioruro de 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol se filtra y se seca. El producto se obtiene con un rendimiento de 35,5 g; p.f. : 210-212°C. Esta sal se convierte en la base libre disolviéndola en 700 ml de agua y
10. añadiendo 160 ml de disolución de bicarbonato sódico al 10% a la mezcla. Se obtienen 31,3 g de 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol; p.f. : 82-83°C. - - - - -

Ejemplo 2

- Se disuelven 3,26 g (0,02 moles) de 2,5-diclorofenol en 5,7 g (0,06 moles) de epiclorhidrina. Se añaden 0,04
15. ml de piridina a la disolución y la mezcla se calienta durante 10 horas en un baño de agua hirviente. El exceso de la epiclorhidrina se evapora al vacío. Los 4,82 g de 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-cloro-2-propanol crudo obtenidos se disuelven en 10 ml de alcohol absoluto y se añaden a la disolución
20. 3 ml de terbutilamina. Después se procede como se ha descrito en el Ejemplo 1. - - - - -

Ejemplo 3

- Se mezclan 18,5 g (0,1 moles) de 2,5-diclorofenolato sódico y 17 g (0,1 moles) de 1-cloro-3-ter-butilamino-2-
- 25.

401235



5. -propanol, con 100 ml de alcohol absoluto, y la mezcla se calienta durante 10 horas en un baño de agua hirviente. El cloruro sódico, que se separa de la reacción se filtra, y se añaden a la disolución 30 ml de ácido clorhídrico alcohólico. Después se procede como se ha descrito en el Ejemplo 1. - - - - -

Ejemplo 4

10. Se añaden a una disolución de 8 g (0,2 moles) de hidróxido sódico en 1000 ml de etanol 32,6 g (0,2 moles) de 2,5-diclorofenol y después se añaden a la disolución 31,2 g (0,24 moles) de 1,2-epoxi-3-ter-butilaminopropano. La disolución obtenida se calienta durante 4 horas en un baño de agua hirviente después se acidula con ácido clorhídrico alcohólico y se evapora a sequedad al vacío. El residuo se  
 15. recristaliza varias veces con agua para eliminar el cloruro sódico. Después se procede como se ha descrito en el Ejemplo 1. - - - - -

Ejemplo 5

20. Se disuelven 9,70 g de ácido (-)-dibenzoiltartárico monohidratado y 7,45 g de 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol en 50 ml de etanol absoluto, y la disolución se deja toda la noche a 45-50°C. La sal la separada pesa 6,67 g; p.f.: (165)-166-167°C (descomposición);  $(\alpha)_D = -57,1^\circ$  (1% en etanol). El compuesto se recristaliza  
 25. con 50 ml de etanol para obtener 3,41 g de sal ópticamente pura; p.f.: (168)-169-170°C (descomposición);  $(\alpha)_D = -54,1^\circ$  (1% en alcohol). Este compuesto se disuelve en 15

401235<sup>1</sup>



- ml de etanol y se añaden entonces a la disolución 3 ml de ácido clorhídrico alcohólico. Los cristales separados se filtran y se recrystalizan dos veces con 10 ml de agua. Así se obtienen 1,20 g de hidrocloreuro de (+)-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol; p.f.: 211-212°C;
5.  $(\alpha)_D = +3,90^\circ$  (1% en agua). - - - - -

- La sal 11 se aísla de las aguas madres de la sal 1d con un rendimiento de 9,45 g. Después de recrystalización con éter se obtienen 7,02 g de la sal; p.f.: (150)-152-153°C (descomposición);  $(\alpha)_D = -64,3^\circ$  (1% en alcohol).
10. La sal se disuelve en 20 ml de alcohol y la disolución se deja a temperatura ambiente toda la noche. Después la sal racémica separada se filtra y las aguas madres se evaporan hasta sequedad al vacío. El residuo se lava con éter. Se obtienen 5,25 g del producto; p.f.: (155)-156-157°C (descomposición);  $(\alpha)_D = -66,1^\circ$  (1% en alcohol). La sustancia se disuelve en 15 ml de alcohol y se añaden a la disolución 5 ml de ácido clorhídrico alcohólico. Los cristales separados se filtran y se recrystalizan dos veces con 20 ml de agua. Se obtienen 2,10 g de hidrocloreuro de (-)-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol; p.f.: 211-212°C;
15.  $(\alpha)_D = -3,93^\circ$  (1% en agua). - - - - -
- 20.

Ejemplo 6

- Se disuelven 16,3 g (0,1 moles) de 2,5-diclorofenol, 4,04 g de hidróxido sódico y 8 ml de epíclorhidrina en 200 ml de agua y la disolución obtenida se calienta a
- 25.

401235



- 40°C durante 5 horas, y después se extrae con 3x50 ml de cloroformo. Las disoluciones de cloroformo se reúnen, se lavan con 2x40 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora al vacío. Los 17,3 g de 1-(2,5-
5. diclorofenoxi)-2,3-epoxipropano obtenidos se disuelven en 200 ml de alcohol y se añaden a la disolución 200 ml de amoníaco acuoso al 25%. La mezcla se deja a temperatura ambiente durante 4 a 5 días y después se filtra el precipitado que se ha separado y las aguas madres se evaporan a
10. sequedad al vacío. El residuo se disuelve en 200 ml de ácido clorhídrico 2N a ebullición. La disolución obtenida se decolora con carbón y se enfría. Se separan 12,22 g de hidrocloruro de 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-amino-2-propanol, p.f.: 222-223°C. Este compuesto se disuelve en 500 ml de
15. agua caliente y la base se precipita con 70 ml de una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. Se obtienen 9,32 g de la base; p.f.: 129-130°C (descomposición). - - -

- Se disuelven 2,36 g de 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ami
- no-2-propanol y 3,57 g de (-)-dibenzoiltartramida en 30 ml
20. de alcohol absoluto, y la disolución se deja a temperatura ambiente toda la noche. Se separan 2,60 g de la sal 11; p.f.: 169-170°C (descomposición);  $(\alpha)_D = -89,1^\circ$  (1% en dimetilformamida). La sal se disuelve en 25 ml de etanol ca-
- liente, y se añaden a la disolución 4 ml de ácido clorhí-
25. drico etanólico. Al enfriar se separan 1,10 g de hidroclo-  
ruro de (-)-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-amino-2-propanol; p.f.:



401235

226-228°C. Este compuesto se recristaliza dos veces en 10 ml de agua. Se obtienen 0,92 g de compuesto purificado; p.f.: 227-228°C;  $(\alpha)_D = -6,77^\circ$  (1% en agua). La sustancia obtenida se disuelve en 50 ml de agua y se añaden 5 ml de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. Se separan 0,80 g de base libre; p.f.: 130-132°C (descomposición);  $(\alpha)_D = -2,02^\circ$  (1% en dimetilformamida). - - - - -

Las aguas madres obtenidas después de la separación de la sal ll se evaporan a sequedad al vacío y el residuo se cristaliza con 20 ml de alcohol. Se obtienen además 0,23 g de sal ll en estado cristalino. Esta sal se filtra, las aguas madres se evaporan y el residuo se cristaliza con éter. Se obtienen 2,30 g de sal ld; p.f.: 156-157°C (descomposición);  $(\alpha)_D = -81,5^\circ$  (1% en dimetilformamida). Esta sal se disuelve en 10 ml de etanol, y se añaden a la disolución 3 ml de ácido clorhídrico alcohólico. Se separan 0,80 g de hidrocloreuro de (+)-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-amino-2-propanol; p.f.: 226-228°C. El compuesto obtenido se recristaliza dos veces en 8 ml de agua. Se obtienen 0,64 g de producto purificado; p.f.: 227-228°C;  $(\alpha)_D = +6,42^\circ$  (1% en agua). La sustancia obtenida se disuelve en 32 ml de agua y la base se precipita por adición de 3,5 ml de disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. Se obtienen 0,52 g de base libre; p.f.: 130-132°C (descomposición);  $(\alpha)_D = +2,01^\circ$  (1% en dimetilformamida). - - - - -

Se disuelven 2,36 g (0,010 moles) de (-)-1-(2,5-di

401235



- clorofenoxi)-3-amino-2-propanol y 3 ml (0,026 moles) de bromuro de ter-butilo en 100 ml de etanol y la disolución se calienta durante 20 horas en un baño de agua hirviente. El precipitado separado se filtra, las aguas madres se evaporan a sequedad al vacío y el residuo se recristaliza dos veces en agua. El hidrobromuro obtenido se disuelve en 50 ml de agua y la base se precipita añadiendo 10 ml de una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. La base obtenida se disuelve en etanol y se añade a la disolución ácido clorhídrico etanólico. Se obtiene hidrocloruro de (-)-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol; p.f.: 211-212°C;  $(\alpha)_D = -3,90^\circ$  (1% en agua). - - - - -
- 5.
- 10.

N O T A

- Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -
- 15.

R E I V I N D I C A C I O N E S

- 1.- Procedimiento de preparación de 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol y sus sales, particularmente para la preparación de 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol racémico y ópticamente activo y las sales del mismo, caracterizado porque
- 20.
- a/ se hace reaccionar 1-(2,5-diclorofenoxi)-2,3-epoxipropano con ter-butilamina, o

401235



b/ se hace reaccionar 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-cloro-2-propanol con ter-butylamina, o

c/ se hace reaccionar 2,5-diclorofenolato sódico con 1-halo-3-ter-butylamino-2-propanol, o

5. d/ se hace reaccionar 2,5-diclorofenol con 1,2-epoxi-3-ter-butylaminopropano, o

e/ se somete un par salino diastereomérico de ( $\pm$ )-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-ter-butylamino-2-propanol formado con ácido (-) o (+)-dibenzoiltartárico a cristalización fraccionada en un alcohol de bajo peso molecular a una temperatura superior a 40°C, o

f/ se hace reaccionar 2,5-diclorofenol con epiclorhidrina, se hace reaccionar el 1-(2,5-diclorofenoxi)-2,3-epoxipropano o 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-cloro-2-propanol obtenidos con amoníaco, se convierte el 1-(2,5-diclorofenoxi)-3-amino-2-propanol obtenido en su par salino diastereomérico con (-) o (+)-dibenzoiltartramida, el par salino obtenido se somete a cristalización fraccionada y el (-) y (+)-1-(2,5-diclorofenoxi)-3-amino-2-propanol se alquila sobre el átomo de nitrógeno con haluro de ter-butilo,

y, si se desea, la base libre obtenida por cualquiera de los procesos obtenidos se convierte en su sal de adición ácida, o la sal se convierte en la base libre. - - -

25. 2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-(2,5-DICLOROFENOXI)-3-TER-BUTYLAMINO-2-PROPANOL". - - - - -



10 MAR. 1972

401235

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 11 MAR 1972

P. A. M. CURELL SUÑOL

*M. Curell Suñol*

Por Poder  
Firmado: M. Ludovik

mts.