

402661

PATENTE DE INVENCION

Lp. 460.

402661

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



*Memoria Descriptiva*

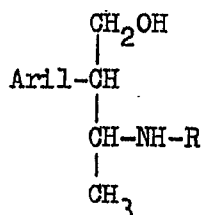
*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
2-ARIL-3-ALQUILAMINO-1-BUTANOL.

*Solicitante* GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente  
en Via Durando, MILAN, Italia.

Int. Cl.: CO7C

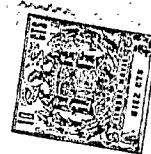
Esta invención se relaciona con un procedimiento  
para preparar derivados de 2-aril-3-alkilamino-1-butanol,  
de fórmula:



I

402661

- 2 -



en la que R es alquilo; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la invención son sólidos cristalinos o líquidos que
5. tienen dos centros asimétricos y que pueden obtenerse en sus formas diastereoisoméricas como mezclas racémicas o en forma ópticamente activa. Se ha descubierto que los compuestos de fórmula general (I) exhiben una elevada actividad sobre los  $\beta$ -receptores. Más particularmente, dichos compuestos
10. son agentes  $\beta$ -bloqueantes y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades del corazón, tales como angina de pecho y cardiocarritmias. Su actividad está asociada con una baja toxicidad.

- El término "alquilo" tal como se emplea en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, quiere dar a entender un radical alifático con 1 a 6 átomos de carbono. El
15. término "arilo" significa fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido, en donde los sustituyentes son normalmente halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, metilendioxi, halógeno-alquilo inferior, nitro, ciano, carbamilo,
20. acilamino, alquil(inferior)sulfonamido, halógeno-alquil inferior-sulfonamido.

- Un grupo preferido de compuestos son los compuestos de fórmula I en donde el término "arilo" es fenilo, fenilo mono o dicloro-sustituido, fenilo mono o dimetoxi-sus-
- 25.

402661

- 3 -



tituido, nitrofenilo, aminofenilo, metanosulfonamidofenilo y naftilo y R es isopropilo.

5. El procedimiento de la invención para la obtención de los compuestos de fórmula general I, comprende la reacción de 2-aril-3-aminobutiratos con aldehidos o cetonas alifáticas, para formar las bases de Schiff las cuales se hidrogenan a continuación a los correspondientes 3-alkil-amino-1-butanoles.

10. Los agentes de hidrogenación adecuados para el grupo carboxiéster y el doble enlace imino se eligen del grupo consistente en hidruros metálicos mixtos y, en particular, el hidruro de litio-aluminio ha resultado ser de gran utilidad para esta finalidad.

15. Los 3-aminobutiratos de partida pueden obtenerse como se describe en nuestra solicitud copendiente N° presentada el

20. Puesto que estos intermediarios pueden aislarse en sus formas racémicas diastereoisoméricas y en sus componentes ópticamente activos, pueden prepararse por consiguiente todas las posibles formas isoméricas ópticas de los alkil-aminobutanoles de fórmula I. En algunos casos, los diastereoisómeros se separan solamente en las últimas etapas del proceso, cuando los butiratos han sido convertidos a los alkil-aminobutanoles. Los métodos de separación incluyen todas las técnicas usuales conocidas, por ejemplo, cristalización fraccionada y cromatografía en columna. Las dos formas diastereo-
- 25.



- isoméricas se indican convencionalmente como la forma  $\alpha$  ó  $\beta$ , siendo la forma  $\alpha$  una derivada de eritro-3-aminobutiratos y la forma  $\beta$  una derivada de treo-3-aminobutiratos. Cuando la conformación estérica de los aminobutiratos de partida no ha sido establecida, los butanoles isoméricos finales han sido asignados con la forma  $\alpha$  ó  $\beta$  en función del cambio químico R.M.N., expresado en unidades  $\tau$ , debido a los átomos de hidrógeno del grupo metilo  $C_4$ . El isómero que exhibe el valor más elevado del cambio químico es asignado con la forma  $\alpha$ .
5. La mitad arilo de los compuestos obtenidos según la invención puede modificarse además introduciendo sustituyentes tales como grupos nitro, amino y alquilsulfonamido. En particular, cuando en el compuesto de fórmula I el término arilo es un radical fenilo, pueden acilarse las funciones alquilamino y alcohol primario y a continuación, mediante tratamiento con ácido nítrico concentrado, el 2-fenil-3-amino-1-butanol de partida se transforma en el derivado diacilo de 2-(p-nitrofenil)-3-alquilamino-1-butanol. Este compuesto puede ser desacilado mediante hidrólisis ácida o utilizado como tal para ulteriores transformaciones químicas del grupo nitro. De este modo, la hidrogenación catalítica conduce al correspondiente derivado p-aminofenilo el cual a su vez puede convertirse en el análogo p-alquilsulfonamido mediante tratamiento con un clorosulfonilalcano apropiado. Mediante una hidrólisis ácida selectiva, el alcohol y las funciones alquilamino son desaciladas proporcionando el 2-(p-alquilsulfonamido)
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

402661

- 5 -



- 3-amilamino-1-butanol. Un modo preferido para realizar la reacción de condensación entre aldehidos o cetonas alifáticas y 3-aminobutiratos, comprende refluir estos últimos compuestos con un gran exceso de un aldehido o cetona alifática, seleccionada, durante varias horas, en presencia de tamices moleculares, tales como silicatos de sodio-aluminio, para separar el agua que se forma durante la reacción. El producto final se recupera facilmente filtrando los tamices moleculares y evaporando in vacuo el filtrado. El material bruto se utiliza generalmente como tal para la etapa de hidrogenación. Para esta finalidad, y de acuerdo con un procedimiento adecuado, se añade una cantidad molecular de la base de Schiff, disuelta en un disolvente orgánico inerte, a una suspensión de dos cantidades moleculares de hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico inerte, refluendo a continuación durante varias horas. En general, es preferible suministrar a la reacción un exceso muy grande de hidruro de metal mixto. La recuperación de los 3-amilamino-1-butanoles finales no presenta ninguna dificultad y comprende la destilación fraccionada bajo vacío o la cristalización en disolventes orgánicos apropiados, tales como alcoholes inferiores, éteres dialquílicos, ésteres o mezclas de los anteriores.
- Como anteriormente se ha mencionado, los compuestos obtenidos según la invención exhiben una notable actividad
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.

402661



5.  $\beta$ -bloqueante. Ciertos experimentos representativos en ratas anestesiadas y en perros conscientes, demostraron que los valores  $ED_{50}$ , es decir, la cantidad de droga necesaria para alcanzar un efecto del 50 % en la antagonización de la taquicardia inducida por isopropilnoradrenalina oscilando la respuesta a la presión entre 0,1 y 3 mg/kg i.v., aproximadamente. Los valores  $ID_{50}$  son generalmente superiores a 300 mg/kg per os y a 160 mg/kg i.p.

10. Para tener una idea más exacta de la actividad biológica, los valores específicos  $ED_{50}$  y  $ID_{50}$  de algunos de los compuestos ensayados, son los siguientes:

Compuesto del ejemplo	$ED_{50}$ en la antagonización del		$ID_{50}$
	Efecto inotropico positivo (mg/kg i.v.)	Efecto hipotensivo (mg/kg i.v.)	mg/kg (ratones)
	<u>(inducidos por isoprenalina</u>		
	<u>(0,2 <math>\mu</math>g/kg i.v.))</u>		
15.	13( $\alpha$ -isómero)	0,5 (perro)	0,5 >500
20.	13( $\beta$ -isómero)	1,2 (perro)	1,2 >500
	2	1 (rata)	1 (rata) >500
	6	0,5 (rata)	0,5 (rata) >500
	11( $\beta$ -isómero)	5 (rata)	10 (rata) >500
	14( $\alpha$ -isómero)	2 (rata)	2 (rata) >500
25.	8	0,2 (rata)	0,1 (rata) 308

402661 - 7 -



Los compuestos de la invención pueden administrarse convenientemente también por la boca. Para esta finalidad, los compuestos se combinan en formas farmacéuticamente apropiadas, por ejemplo, tabletas o cápsulas. La unidad de dosificación puede contener los excipientes usuales, tales como almidón, goma, ácidos grasos, azúcares y otros vehículos farmacéuticos. La gama de dosificación es de 0,5 a 5 mg/kg de peso corporal por día, aproximadamente, con preferencia en una administración por dosis divididas.

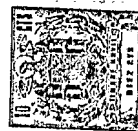
5. La presente invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

$\beta$ -2-fenil-3-isopropilamino-1-butanol

Se refluyen durante 15-17 horas, 83 g de treo-2-fenil-3-aminobutirato de etilo en 700 ml de acetona anhidra, en presencia de 90 g de tamices moleculares (silicato de sodio-aluminio de tipo 4ABDH).

Después de filtrar y lavar los tamices moleculares, la solución se evapora in vacuo. El compuesto bruto se disuelve en 2.200 ml de éter dietílico anhidro y, manteniendo la temperatura a 0-5°C aproximadamente, se añade, gota a gota, bajo agitación, a una suspensión de 44 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 1.800 ml de éter dietílico anhidro. Después de refluir durante 8-10 horas y enfriar a -10°C, se añaden 100 ml de etanol y a continuación 250 ml de agua. El precipitado inorgánico

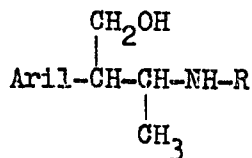


se filtra y el filtrado se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, el residuo se destila a presión reducida. Rendimiento: 68 g; p.e. 118°C/0,4 mm de Hg.

EJEMPLOS 2 a 9

5. Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 1 y seleccionando el 2-aril-3-aminobutirato apropiado, preparado según muestra solicitud copendiente N° , presentada el se obtienen los siguientes compuestos.


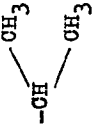
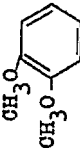
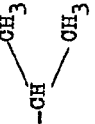
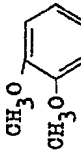
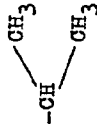
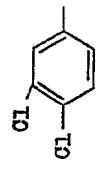
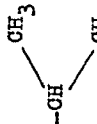
10.



402661

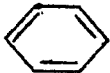
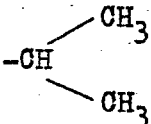
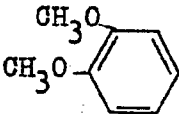
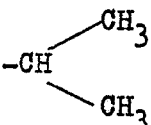
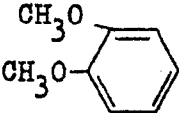
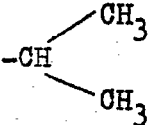
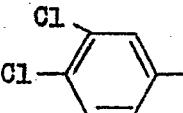
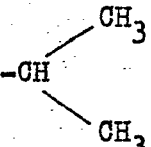
- 9 -

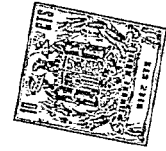
402661

Ejemplo Nº	Aril	R	isómero	$n_D^{20}$ , $n_D^{25}$ $n_D^{20}$ , $n_D^{25}$	Disolvente
2			$\alpha$	120/0,2	
3			$\alpha$	100-2	éter diisopro- pilico
4			$\alpha + \beta$	130/0,2	
5			$\beta$	150-1 (maleato)	isopropanol

402661

- 9 -

Ejemplo Nº	Aril	R	isómero	p.e. °C/ p.f. °C
2			$\alpha$	120/0,2
3			$\alpha$	100-2
4			$\alpha + \beta$	130/0,2
5			$\beta$	150-1 (male)

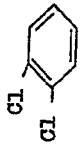
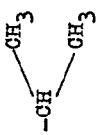
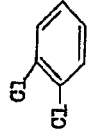
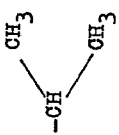

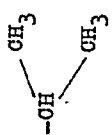
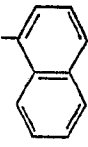
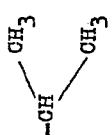


402661

p.e. °C/mmHg p.f. °C	Disolvente
120/0,2	
100-2	éter diisopropílico
130/0,2	
150-1 (maleato)	isopropanol

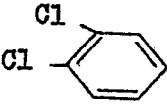
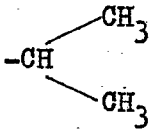
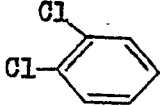
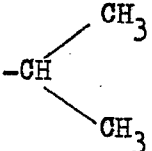
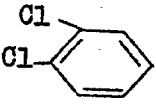
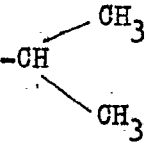
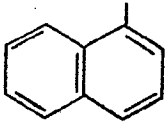
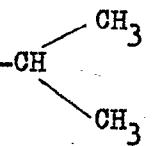
402661

402661

Ejemplo No	Ari1	R	isómero	P.e.ºC/mmHg P.f.ºC	Disolvente
6			(+) $\beta$	133-7 (maleato)	isopropanol
7			(-) $\beta$	137-60 (maleato)	isopropanol
8			$\alpha$	186-8 (hidrocloruro)	isopropanol
9			$\alpha + \beta$	140/0,2	

402661

- 10 -

Ejemplo Nº	Aril	R	isómero	P.e.ºC/ P.f.ºC
6			(+)β	133-7 (maleo)
7			(-)β	137-40 (maleo)
8			α	186-8 hidroclor
9			α + β	140/0,2



402661

P.e.°C/mmHg P.f.°C	Disolvente
133-7 (maleato)	isopropanol
137-40 (maleato)	isopropanol
186-8 hidrocloruro)	isopropanol
140/0,2	



402661

EJEMPLO 10

Separación de los isómeros ópticos de treo-2-(3,4-dicloro-  
fenil)-3-aminobutirato de etilo.

(+)-treo-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobutirato de etilo

5. (-)-treo-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobutirato de etilo.

Los compuestos del título que se utilizan como ma-  
teriales de partida para la preparación de los compuestos de  
los ejemplos 6 y 7, se obtienen de la siguiente forma.

10. A una solución de 12,4 g de treo-2-(3,4-dicloro-  
fenil)-3-amino-butirato de etilo en 200 ml de etanol, se aña-  
den 17,25 g de ácido (-)-dibenzoiltartárico monohidratado en  
30 ml de etanol.

15. Después de calentar a 45°C aproximadamente, duran-  
te 5 minutos, se deja reposar durante la noche la solución  
y entonces se recupera el precipitado por filtración. Una  
cristalización adicional en etanol proporciona 13 g de diben-  
zoiltartrato de (-)-treo-2-(3,4-diclorofenil)-3-aminobutirato  
de etilo. P.f. 188-189°C;  $[\alpha]_D^{20} -103,5$  (c= 0,987 % en meta-  
nol).

20. La base libre se obtiene mediante tratamiento con  
hidróxido sódico diluido y extracción con éter dietílico;  
 $[\alpha]_D^{20} -35,5$  (c= 0,987 % en metanol).

25. El otro isómero óptico, treo-(+)-2-(3,4-dicloro-  
fenil)-3-aminobutirato de etilo, se obtiene evaporando los  
licores madre de la primera cristalización de los dibenzoil-



tartratos, recristalizando el residuo en etanol y decantando la base en la forma usual;  $[\alpha]_D^{20} + 34,8$  (c= 0,949 en metanol).

EJEMPLO 11

5. Acetato de  $\alpha$ -2-fenil-3-(N-acetil-isopropilamino)-1-butanol  
Acetato de  $\beta$ -2-fenil-3-(N-acetil-isopropilamino)-1-butanol

Se refluuyen 5 g de  $\beta$ -2-fenil-3-isopropilamino-1-butanol con un exceso (150 ml) de anhídrido acético. Después de eliminar el exceso de anhídrido acético in vacuo,

10. el residuo se recibe en agua y se extracta entonces con éter. La solución, después de evaporar el disolvente, proporciona el acetato de  $\beta$ -2-fenil-3-(N-acetil-isopropilamino)-1-butanol, que hierve a 135-136°C/0,2 mm de Hg.

15. El acetato de  $\alpha$ -2-fenil-3-(N-acetil-isopropilamino)-1-butanol se obtiene siguiendo el mismo procedimiento aquí descrito pero utilizando como material de partida  $\alpha$ -2-fenil-3-isopropilamino-1-butanol. P.e. 140°C/0,2 mm de Hg.

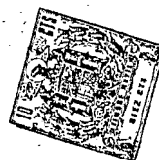
EJEMPLO 12

20. Hidrocioruro de  $\alpha$ -2-(p-nitrofenil)-3-isopropilamino-1-butanol  
Hidrocioruro de  $\beta$ -2-(p-nitrofenil)-3-isopropilamino-1-butanol

Se añaden gota a gota 64,7 g de acetato de  $\beta$ -2-fenil-3-(N-acetil-isopropilamino)-1-butanol a 750 ml de ácido nítrico concentrado a -40°C aproximadamente. La mezcla se mantiene bajo agitación durante 40 minutos y se vierte

- 25.

402661



- entonces en hielo. Después de neutralizar con bicarbonato sódico sólido y extractar con éter dietílico, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora entonces. El residuo se refluje durante 5 horas con 700 ml de ácido clorhídrico al 20 % y la solución enfriada se lava con éter dietílico. La capa acuosa se evapora in vacuo y el residuo se disuelve en 200 ml de acetona. Después de concentrar la solución a 50 ml aproximadamente, se recuperan por filtración 38 g de hidrocloreuro de  $\beta$ -2-(p-nitrofenil)-3-isopropilamino-1-butanol. P.f. 215°C.
- 5.
- 10.

De acuerdo con el mismo procedimiento, se obtiene el hidrocloreuro de  $\alpha$ -2-(p-nitrofenil)-3-isopropilamino-1-butanol, a partir de acetato de  $\alpha$ -2-fenil-3-(N-acetil-isopropilamino)-1-butanol. P.f. 164-167°C.

15. EJEMPLO 13

Hidrocloreuro de  $\alpha$ -2-(p-metilsulfamidofenil)-3-isopropilamino-1-butanol

Hidrocloreuro de  $\beta$ -2-(p-metilsulfamidofenil)-3-isopropilamino-1-butanol

20. Pueden utilizarse los compuestos diacetílicos brutos obtenidos en la forma descrita en la primera parte del ejemplo 12 ó, alternativamente, los derivados diacetílicos de partida pueden prepararse en la forma siguiente:

25. Se tratan 37 g de hidrocloreuro de  $\beta$ -2-(p-nitrofenil)-3-isopropilamino-1-butanol con un exceso de bicarbonato sódico suspendido en agua. La base libre, recuperada por ex-



- tracción con éter dietílico y evaporación del disolvente, se calienta con un exceso de anhídrido acético (220 ml) en un baño de vapor de agua, en presencia de una cantidad catalítica de piridina. El derivado diacetílico del  $\beta$ -2-(p-nitrofenil)-3-isopropilamino-1-butanol se recupera por evaporación del anhídrido acético y se disuelve entonces en 1.200 ml de etanol. Esta solución se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente empleando 15 g de carbón paladiado como catalizador. La solución etanólica se filtra y se evapora hasta sequedad y el residuo se disuelve en una solución fría de ácido clorhídrico al 2 %, la cual se lava entonces con éter dietílico. La capa acuosa se alcaliniza entonces a pH 8-9 y se extracta con éter dietílico. La fase orgánica, después de secar sobre sulfato sódico se evapora in vacuo.
5. El residuo se disuelve en 170 ml de acetato de etilo, se añaden entonces, a 0°C aproximadamente, 7,8 g de trietilamina seguido por 9,5 g de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad in vacuo. El residuo se cristaliza en acetato de etilo proporcionando 25 g de acetato de  $\beta$ -2-(p-metilsulfonamidofenil)-3-(N-acetil-isopropilamino)-1-butanol, que funde a 142-143°C.
10. Se refluyen 7,7 g de éste último compuesto, durante 3 horas, con 64 ml de ácido clorhídrico al 23 %. El resi-
- 15.
- 20.
- 25.



- duo, después de la evaporación de la solución, se cristaliza en etanol proporcionando 5,2 g de hidrocloreto de  $\beta$ -2-(p-metilsulfonamidofenil)-3-isopropilamino-1-butanol. P.f. 90-95°C. El isómero  $\alpha$  obtenido según el procedimiento antes descrito experimenta una transformación física mediante calentamiento a 65-70°C aproximadamente y funde a 190-193°C. Estos compuestos son altamente higroscópicos.

EJEMPLO 14

10. Dihidrocloreto de  $\alpha$ -2-(p-aminofenil)-3-isopropilamino-1-butanol

$\beta$ -2-(p-aminofenil)-3-isopropilamino-1-butanol

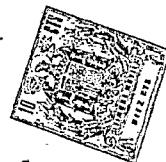
- Se hidrogenan a presión atmosférica, 11 g de  $\beta$ -2-(p-nitrofenil)-3-isopropilamino-1-butanol en 400 ml de etanol y 6 g de carbón paladiado al 10 % como catalizador. Después de filtrar y evaporar la solución, el residuo se destila a 140°C/0,2 mm de Hg. El isómero  $\alpha$  se obtiene de acuerdo con el mismo procedimiento. El dihidrocloreto, cristalizado en metanol, funde a 230°C.

N O T A

=====

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También
25. se hace constar que el invento corresponde a una solici-

402661



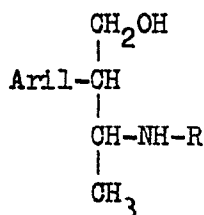
tud de patente presentada en Italia con el nº 24389 A/71 de 12 de mayo de 1971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 2-ARIL-3-ALQUILAMINO-1-BUTANOL; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para la obtención de derivados

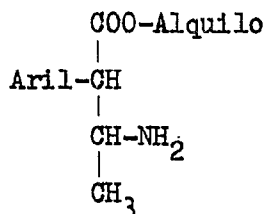
10.

de 2-aril-3-alkilamino-1-butanol, de fórmula:



en la que R es alquilo; y todas sus posibles formas estereoisoméricas y ópticamente activas; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un 3-aminobutirato, de fórmula:

15.



con aldehidos o cetonas alifáticas; hidrogenar las bases de Schiff obtenidas con un exceso de un hidruro metálico

402661

- 17 -

12 MAYO 1972



mixto e introducir opcionalmente sustituyentes nitro, amino y alquilsulfonamido en el grupo arilo.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de 2-aril-3-alquilamino-1-butanol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 MAYO 1972

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO  
P. P. Elmadari La Gesta Ferrocarrilera