

409565



P.- 52.688  
PD-1471

F.C. 15-2-75

Int. Cl.:	C07C//A61K

M E M O R I A   D E S C R I P T I V A

para solicitar   PATENTE DE INVENCION   por 20 años

A nombre de   PARKE, DAVIS & COMPANY

entidad norteamericana

con domicilio en   Detroit, Michigan 48232, Estados  
Unidos de América.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE  
AMINOALCANOL"

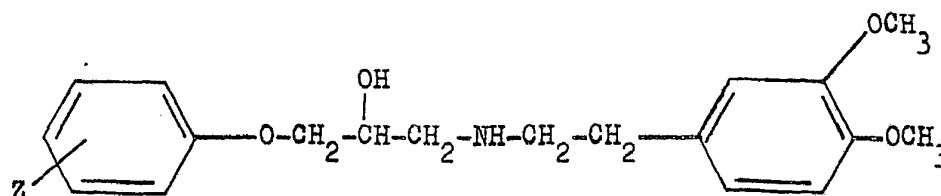
(Clase Internacional C07c)

409565



El presente invento se refiere a nuevos compuestos de aminoalcohol. Más particularmente, el invento se refiere a nuevos 1-(3,4-dimetoxifenetilamino)-3-(fenoxi sustituido)-2-propanoles de la fórmula

5



10

a sales de los mismos, y a métodos para la producción de los precedentes compuestos; en donde Z representa alcoxi inferior, cloro, ciano, hidroximetilo, acetilo, meta-alcoholo inferior, u orto-alilo. Los grupos alcoholo inferior son preferiblemente grupos alcoholo con no más de 4 átomos de carbono. Los grupos alcoxi inferior son preferiblemente grupos alcoxi con no más de 4 átomos de carbono.

15

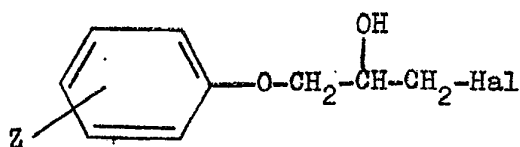
20

De acuerdo con el invento, los compuestos precedentes pueden ser producidos haciendo reaccionar un 1-halo-3-(fenoxi sustituido)-2-propanol de la fórmula

25

11-12-72

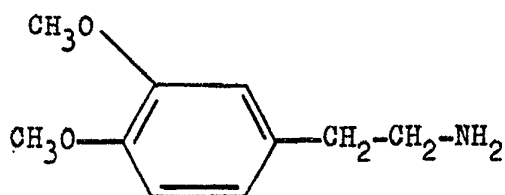
409565



5

con 3,4-dimetoxifenetilamina de la fórmula

10



15

en donde Z es como se ha definido arriba y Hal representa halógeno, preferiblemente cloro. Para obtener la conversión máximamente eficaz de materiales de partida en producto final, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base. Algunos ejemplos de bases apropiadas son hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio y metóxido de potasio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; y aminas terciarias, tales como trietilamina y tributilamina; sin embargo, la base preferida es un exceso de la 3,4-dimetoxifenetilamina presente como reactivo. Se

20

25

11-12-72

400565



acostumbra llevar a cabo la reacción sin ningún disolvente añadido, si bien puede utilizarse si se desea un disolvente. Algunos ejemplos de disolventes apropiados son alcanoles inferiores tales como metanol y etanol;

5 cetonas, tales como acetona y metiletilcetona; éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos tales como benceno y tolueno; hidrocarburos clorados tales como tetracloroetano y dicloruro de etileno; y amidas terciarias tales como N,N-dimetilformamida y N-

10 til-2-pirrolidinona. El 1-halo-3-(fenoxi sustituido)-2-propanol y la 3,4-dimetoxifenetilamina pueden ser utilizados en cantidades equimolares junto con al menos una cantidad equivalente de base añadida que neutralice el halogenuro de hidrógeno formado durante la reac-

15 ción. Cuando se utiliza 3,4-dimetoxifenetilamina en cantidad de base, se prefiere utilizar el doble de la cantidad equimolar de esta sustancia. Si se desea, puede utilizarse un exceso moderado de cualquiera de los reactivos además de las cantidades arriba indicadas. El tiempo y la temperatura de la reacción no son particular-

20 mente críticos. En general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 50 a 200°C o a la temperatura de reflujo del disolvente, si se utiliza un disolvente, durante 4 a 36 horas. Las condiciones preferidas son de 80 a 120°C durante 12 a 20 horas

25

400 565

15

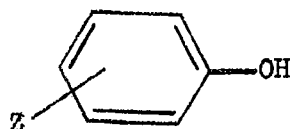


5 sin ningún disolvente añadido. El producto es aislado directamente en forma de la base libre o, después de tratamiento con un ácido, en forma de una sal por adición de ácido. Típicamente, el producto es primero extraído de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico que deja sin disolver la sal también formada en la reacción.

10 Los materiales de partida requeridos en el precedente procedimiento pueden ser preparados por uno cualquiera de una variedad de métodos.

Por ejemplo, un fenol de la fórmula

15

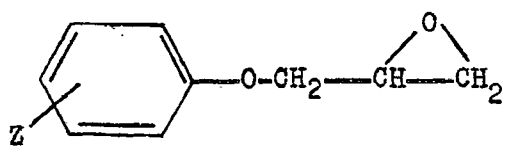


20 es hecho reaccionar con epíclorhidrina en presencia de una cantidad catalítica de clorhidrato de piperidina seguido por tratamiento con ácido clorhídrico para producir un 1-cloro-3-(fenoxi sustituido)-2-propanol; en donde Z es como se ha definido arriba.

25 También de acuerdo con el invento, los compuestos del invento pueden ser producidos haciendo reaccionar un 1,2-epoxi-3-(fenoxi sustituido)-propano de la fórmula

11-12-72

400565



5

con 3,4-dimetoxifenetilamina; en donde Z es como se ha  
definido anteriormente. Si bien se acostumbra llevar a  
cabo la reacción sin ningún disolvente añadido, puede  
utilizarse si se desea un disolvente. Algunos ejemplos  
10 de disolventes apropiados son alcoholes inferiores tales  
como metanol y etanol; cetonas tales como acetona y me-  
tiletilcetona; éteres tales como dioxano y tetrahidro-  
furano; hidrocarburos tales como benceno y tolueno; hi-  
drocarburos clorados tales como tetracloroetano y diclo-  
15 ruro de etileno; y amidas terciarias tales como N,N-di-  
metilformamida y N-metil-2-pirrolidinona. Los reactivos  
se utilizan preferiblemente en cantidades aproxima-  
mente equimolares, si bien puede utilizarse si se desea  
un exceso moderado de uno cualquiera de ellos. El tiem-  
20 po y la temperatura de la reacción no son particularmen-  
te críticos. En general, la reacción se lleva a cabo a  
una temperatura desde aproximadamente 0 hasta 150°C o a  
la temperatura de reflujo del disolvente, si se utiliza  
un disolvente, durante un periodo entre 10 minutos y 24  
25 horas, utilizándose los periodos de tiempo más largos a

400 565

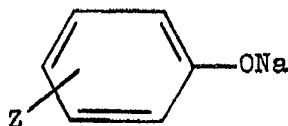


15 DEC 1972

5 las temperaturas de reacción más bajas. Las condiciones preferidas son las de calentar una mezcla de los reactivos sin ningún disolvente añadido durante un periodo de tiempo entre 30 minutos y 3 horas a una temperatura entre 80 y 120°C. El producto es aislado directamente en forma de la base libre o, después de tratamiento con un ácido, en forma de una sal por adición de ácido.

10 Los materiales de partida requeridos para utilizarse en el precedente procedimiento pueden ser preparados por uno cualquiera de un cierto número de métodos. De acuerdo con uno de tales métodos, un fenolato de sodio de la fórmula

15



20

es hecho reaccionar con epíclorhidrina para producir un 1,2-epoxi-3-(fenoxi sustituido)-propano; en donde Z es tal como se define arriba.

25

Las bases libres del invento forman sales por adición de ácido con uno cualquiera de una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables se forman con ácidos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúri

409565

15 D



co, nítrico, fosfórico, acético, cítrico, tartárico, succínico, oxálico, benzoico, maleico, málico, láctico, glucónico y pamoico. Las bases libres y sus formas de sales son convertibles unas en otras por ajuste del pH. 5 Difieren en propiedades de solubilidad pero por lo demás son equivalentes para los fines del invento.

Los compuestos del invento pueden existir en forma anhidra así como también en formas solvatadas, incluyendo las hidratadas. En general, las formas hidra- 10 tadas y las formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables son equivalentes a la forma anhidra o no solvatada para los fines del invento. Además de ello, pueden existir en forma racémica así como también en las formas d y l ópticamente activas.

15 Los compuestos del invento son nuevos compuestos químicos con valor como agentes farmacológicos. Son agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Una ventaja particular de estos compuestos consiste en que son agentes bloqueadores beta-adrenérgicos selectivos para el 20 corazón, lo cual significa que son más eficaces para bloquear beta-receptores en tejido cardiaco que en otros tipos de tejidos. Sus efectos como agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden ser medidos por su capacidad para bloquear o actuar de modo antagonista sobre la ac- 25 ción del isoproterenol, un agente adrenérgico, en diver-

409565

15



5        sos tejidos. Los métodos seguidos son los descritos por  
Bristow y otros, Journal of Pharmacology and Experimental  
10        Therapeutics, 171, 52-61 (1970), pero utilizando co  
mo tejidos de ensayo atrios de cobayas albinos y tráqueas  
de cobayas albinos. En el caso de 1- $\zeta$ (3,4-dimetoxifenetil)-amino $\zeta$ -3-meta-toliloxi-2-propanol, un compuesto  
preferido representativo del invento, los valores deter-  
minados fueron  $K_B$  (atrio) =  $1,4 \times 10^{-8}$ ;  $K_B$  (tráquea) =  
3,6  $\times 10^{-7}$ ;  $K_B$  (tráquea)/ $K_B$  (atrio) = 26. La proporción  
15        de  $K_B$  (tráquea)/ $K_B$  (atrio) es una medida del grado en  
que la actividad bloqueadora beta-adrenérgica es selec-  
tiva para el corazón. En el caso del orto- $\zeta$ - $\zeta$ (3,4-di-  
metoxifenetil)-amino $\zeta$ -2-hidroxipropoxi $\zeta$ -benzonitrilo,  
que es otro compuesto preferido representativo del in-  
20        vento, los valores determinados fueron  $K_B$  (atrio) =  
1,2  $\times 10^{-8}$ ;  $K_B$  (tráquea) = 4,2  $\times 10^{-7}$ ;  $K_B$  (tráquea)/ $K_B$   
(atrio) = 35. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos  
selectivos para el corazón tienen importancia para el  
tratamiento de la angina pectoral y de arritmias car-  
25        diaacas, tales como taquicardia, sin actividad beta-blo-  
queadora generalizada sobre otros tejidos. Los compues-  
tos del invento son activos en administración por vía  
oral o parenteral. Algunos de los compuestos preferi-  
dos son aquellos en que Z representa meta-alcóhilo in-  
ferior.

11-12-72

1400500



El invento está ilustrado por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1:

5 Una mezcla de 40,1 g de 1-cloro-3-meta-toliloxi-2-propanol y 72,4 g de 3,4-dimetoxifenetilamina es calentada a 95-100°C durante 18 horas, es enfriada, y luego es agitada con acetato de etilo. Clorhidrato de 3,4-dimetoxifenetilamina insoluble es eliminado por fil-  
10 tración. El producto filtrado es lavado con agua, secado, y evaporado para dar un residuo de 1-[(3,4-dimetoxifenetil)amino]-3-meta-toliloxi-2-propanol. El clorhidrato es obtenido disolviendo esta base libre en alcohol isopropílico y añadiendo un ligero exceso de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico. La sal de clorhidrato insoluble es recogida sobre un filtro, lavada con éter, y secada; p. de f. 137-138°C después de cristalización en acetonitrilo.

20 Por el método general precedente se obtienen los siguientes productos adicionales:

25 Partiendo de 10,72 g de 1-cloro-3-(meta-etilfenoxi)-2-propanol y 18,1 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, el producto es 1-[(3,4-dimetoxifenetil)amino]-3-(meta-etilfenoxi)-2-propanol. El clorhidrato se obtiene del modo arriba descrito; p. de f. 129-130°C después

409565



de cristalización en acetonitrilo.

5 Partiendo de 9,15 g de 1-cloro-3-(meta-  
-isopropilfenoxi)-2-propanol y 14,5 g de 3,4-dimetoxife-  
netilamina, el producto es 1-[(3,4-dimetoxifenetil)-ami-  
no]-3-(meta-isopropil-fenoxi)-2-propanol; p. de f. 68-  
-69°C después de cristalización en isopropiléter.

10 Partiendo de 12,12 g de 1-(meta-ter-butil-  
fenoxi)-3-cloro-2-propanol y 18,1 g de 3,4-dimetoxifene-  
tilamina, el producto es 1-(meta-ter-butilfenoxi)-3-[(3,4-  
-dimetoxifenetil)-amino]-2-propanol; p. de f. 68-70°C  
después de cristalización en isopropiléter.

15 Partiendo de 10,82 g de 1-cloro-3-(meta-  
-metoxifenoxi)-2-propanol y 18,1 g de 3,4-dimetoxifene-  
tilamina, el producto es 1-[(3,4-dimetoxifenetil)amino]-  
-3-(meta-metoxifenoxi)-2-propanol. La sal de monooxalato  
se obtiene mezclando soluciones etanólicas de cantidades  
equimolares de la base libre y de ácido oxálico y reco-  
giendo el producto insoluble; p. de f. 148-150°C después  
de cristalización en etanol.

20 Partiendo de 8,84 g de 1-cloro-3-(meta-clo-  
rofenoxi)-2-propanol y 14,5 g de 3,4-dimetoxifenetilami-  
na, el producto es 1-(meta-clorofenosi)-3-[(3,4-dimeto-  
xifenetil)-amino]-2-propanol; p. de f. 82,5-83,5°C des-  
pués de cristalización en isopropiléter.

25 Partiendo de 8,84 g de 1-cloro-3-(para-clo-

409565



rofenoxi)-2-propanol y 14,5 g de 3,4-dimetoxifenetila-  
mina, el producto es 1-(para-clorofenoxi)-3-[(3,4-dime  
toxifenetil)-amino]-2-propanol; p. de f. 100-101°C des  
pués de cristalización en isopropiléter.

5                   Partiendo de 10,82 g de 1-cloro-3-(para-  
-metoxifenoxi)-2-propanol y 18,1 g de 3,4-dimetoxifene  
tilamina, el producto es 1-[(3,4-dimetoxifenetil)ami  
no]-3-(para-metoxifenoxi)-2-propanol. La sal de mono-  
oxalato se obtiene tal como arriba se describe; p. de  
10 f. 137-138°C después de cristalización en etanol.

                  Partiendo de 8,84 g de 1-cloro-3-(orto-  
-clorofenoxi)-2-propanol y 14,5 g de 3,4-dimetoxifene  
tilamina, el producto es 1-(orto-clorofenoxi)-3-[(3,4-  
-dimetoxifenetil)-amino]-2-propanol; p. de f. 80,5-  
15 -81,5°C después de cristalización en isopropiléter.

                  Partiendo de 10,82 g de 1-cloro-3-(orto-  
-metoxifenoxi)-2-propanol y 18,1 g de 3,4-dimetoxifene  
tilamina, el producto es 1-[(3,4-dimetoxifenetil)-ami  
no]-3-(orto-metoxifenoxi)-2-propanol. La sal de monoo-  
20 xalato se obtiene tal como arriba se describe; p. de f.  
149-151°C después de cristalización en etanol.

                  Partiendo de 11,52 g de 1-cloro-3-(orto-  
-etoxifenoxi)-2-propanol y 18,1 g de 3,4-dimetoxifene  
tilamina, el producto es 1-[(3,4-dimetoxifenetil)-ami  
25 no]-3-(orto-etoxifenoxi)-2-propanol. La sal de clorhi-

409565

15 D



drato se obtiene tal como arriba se describe; p. de f. 113-114°C después de cristalización en acetonitrilo.

5 Partiendo de 9,07 g de 1-(orto-alilfenoxi)-3-cloro-2-propanol y 14,5 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, el producto es 1-(orto-alilfenoxi)-3-[(3,4-dimetoxifenetil)amino]-2-propanol; p. de f. 66-67,5°C después de cristalización en isopropiléter.

10 Partiendo de 42,2 g de 1-cloro-3-(ortocianofenoxi)-2-propanol y 72,4 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, el producto es orto-[(3,4-dimetoxifenetil)amino]-2-hidroxi-propoxi-benzonitrilo. La sal de monooxalato se obtiene tal como arriba se describe; p. de f. 125-127°C, después de cristalización en etanol.

15 Partiendo de 42,2 g de 1-cloro-3-(paracianofenoxi)-2-propanol y 72,4 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, el producto es para-[(3,4-dimetoxifenetil)amino]-2-hidroxi-propoxi-benzonitrilo; p. de f. 125-126°C después de cristalización en isopropiléter.

20 Partiendo de 26,4 g de 1-cloro-3-(orto-hidroximetilfenoxi)-2-propanol y 44,3 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, el producto es alcohol orto-[(3,4-dimetoxifenetil)amino]-2-hidroxi-propoxi-bencílico. La sal de monooxalato se obtiene tal como arriba se describe; p. de f. 125-127°C, después de cristalización en etanol.

25

Partiendo de 22,8 g de 1-(orto-acetilfenoxi)-3-cloro-2-propanol y 36,2 g de 3,4-dimetoxifenetilamina,

199565



mina, el producto es 2'-[3-[3,4-dimetoxifenetil)amino]-2-hidroxi]propano-1-ol-acetofenona. La sal de monooxalato se obtiene tal como arriba se describe; p. de f. 145-150°C después de cristalización en etanol.

5

Ejemplo 2.

Una mezcla de 8,2 g de 1,2-epoxi-3-metato-liloxipropano y 9,05 g de 3,4-dimetoxifenetilamina es calentada a 95-100°C durante una hora, es enfriada y luego agitada con éter. El producto insoluble es recogido sobre un filtro. Este es 1-[3,4-dimetoxifenetil)-amino]-3-metato-liloxi-2-propanol. El clorhidrato se obtiene disolviendo esta base libre en alcohol isopropílico y añadiendo un ligero exceso de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico. La sal de clorhidrato insoluble es recogida sobre un filtro, lavada con éter, y secada; p. de f. 137-138°C después de cristalización en acetonitrilo. Se obtiene una sal con ácido tartárico mezclando soluciones etanólicas de cantidades equimolares de la base libre y de ácido tartárico y evaporando hasta sequedad la mezcla.

10

15

20

Por el método general precedente, se obtienen los siguientes productos adicionales.

Partiendo de 9,6 g de 1,2-epoxi-3-(para-acetilfenoxi)propano y 9,05 g de 3,4-dimetoxifenetila-

25

409565



mina, el producto es 4'-[3-[3,4-dimetoxifenetil)-amino]-2-hidroxi]propoxi]-acetofenona. La sal de monooxalato se obtiene mezclando soluciones etanólicas de cantidades equimolares de la base libre y ácido oxálico; p. de f. 175-176°C después de cristalización en etanol.

Partiendo de 9,6 g de 1,2-epoxi-3-(meta-acetilfenoxi)-propano y 9,05 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, el producto es 3'-[3-[3,4-dimetoxifenetil)amino]-2-hidroxi]propoxi]-acetofenona. La sal de monooxalato se obtiene tal como arriba se describe; p. de f. 136-138°C después de cristalización en etanol.

Materiales de partida.

Los 1-cloro-3-(fenoxi sustituido)-2-propanoles (pueden ser designados también como 1-ariilo-3-cloropropan-2-oles) son preparados a partir del fenol correspondientemente sustituido, epiclorhidrina en exceso, y una cantidad catalítica de piperidina o clorhidrato de piperidina según el método de Stephenson, Journal of the Chemical Society, 1571-1577 (1954), en la página 1.573. Algunos de los compuestos preparados por este método son los siguientes:

1-cloro-3-(meta-etilfenoxi)-2-propanol; p. de eb. 121-124°C a 0,5 mm.

1-cloro-3-(meta-isopropilfenoxi)-2-propanol; p. de eb.

409565



135-136°C a 1,2 mm.

1-(meta-ter-butilfenoxi)-3-cloro-2-propanol; p. de eb.

125-127°C a 0,15 mm

1-cloro-3-(orto-cianofenoxi)-2-propanol; p. de eb. 153-

5 -155°C a 0,15 mm

1-cloro-3-(orto-hidroximetilfenoxi)-2-propanol; p. de eb.

135-140°C a 0,15 mm.

1-(orto-acetilfenoxi)-3-cloro-2-propanol; p. de f. 47-

-48°C después de cristalización en isopropiléter

10 Los 1,2-epoxi-3-(fenoxi sustituido)-propanos son preparados a partir del fenol correspondientemente sustituido, epiclorhidrina, e hidróxido de sodio en exceso de acuerdo con el método descrito para la 4-(2,3-epoxipropoxi)-acetanilida por Crowther y otros, 15 Journal of Medicinal Chemistry, 14, 511-513 (1971), en la página 512. Algunos de los compuestos preparados por este método son los siguientes.

1,2-epoxi-3-meta-toliloxipropano

1,2-epoxi-3-(para-acetilfenoxi)-propano;

20 p. de eb. 120-122°C a 0,15 mm

1,2-epoxi-3-(meta-acetilfenoxi)-propano;

p. de eb. 112-114°C a 0,15 mm

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 14 de 25 Diciembre de 1.971, bajo el Nº 207.954, se acoge a los

11-12-72

409565



beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial.

5

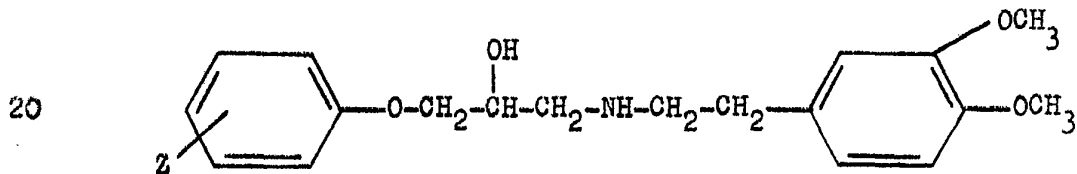
REIVINDICACIONES

10

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:

15

1.- Procedimiento para la producción de  
compuestos de la fórmula



25

y de sus sales por adición de ácido, caracterizado por-  
que se hace reaccionar un 1-halo-3-(fenoxi sustituido)-  
-2-propanol de la fórmula

11-12-72

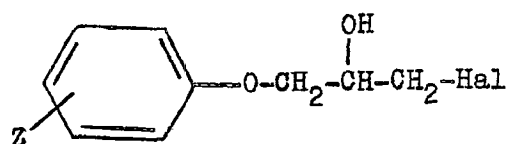
- 17 -

*kg*

409565



1972



5

con 3,4-dimetoxifenetilamina, y el producto es aislado en forma de la base libre o en forma de una sal por adición de ácido; en donde Z representa alcoxi inferior, cloro, ciano, hidroximetilo, acetilo, meta-alcoholo inferior, u orto-alilo y Hal representa halógeno.

10

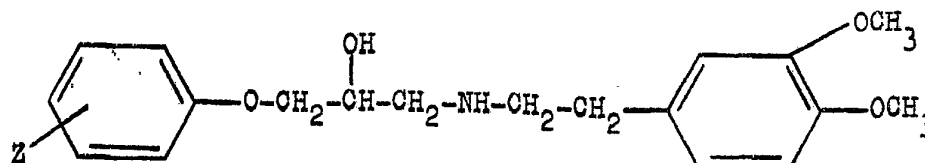
2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

15

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en que la base es un exceso de la 3,4-dimetoxifenetilamina.

4.- Procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula

20



25

11-12-72

- 18 -

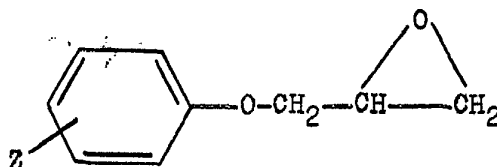
*Rg*

409565



y de sus sales por adición de ácido, caracterizado por-  
que se hace reaccionar un 1,2-epoxi-3-(fenoxi sustitui-  
do)-propano de la fórmula

5



10

con 3,4-dimetoxifenetilamina, y el producto es aisla-  
do en forma de la base libre o en forma de una sal por  
adición de ácido; en donde Z representa alcoxi inferior,  
cloro, ciano, hidroximetilo, acetilo, meta-alcohilo in-  
ferior u orto-alilo.

15

5.- Procedimiento para la producción de  
compuestos de aminoalcohol.

20

25

11-12-72

*Dez*

409565



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

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

5

Madrid, 15 DIC. 1972

P.A.

10

Alberto de...  
For...  
*Arta*

15

20

25

FMM  
11-12-72

*23*