

F.C. 14-II-75



Int. Cl. ² : <u>C07C</u>

414319

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION.-

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME (I.A.) CORP.

RESIDENCIA: 126 EAST LINCOLN AVENUE/RAHWAY/

NEW JERSEY 07065.- ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE UNA PIRANONA.

Prioridad: Patente canadiense . . . n.º141.469 . . . del . . . 5-5-72

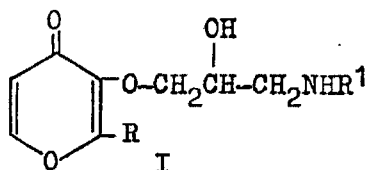
P.P.

414319



1 Esta invención se refiere a 3-(3-amino sustituido-2-
hidroxipropoxi)-4-piranas 2-sustituídas que presentan
propiedades de bloqueo β -adrenérgico.

5 Los nuevos agentes piranónicos de bloqueo β -adrenérgico de esta invención tienen la estructura:



10 y sales farmacológicamente aceptables de los mismos donde
R representa alquilo C_{1-3} y fenil-alquilo C_{1-3} y R^1 representa alquilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada, hidroxialquilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada, alquilnilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada, fenil-alquilo C_{1-6} o indolilalquilo C_{1-6} .

15 Las sales farmacológicamente aceptables de las nuevas piranas son ventajosamente sales de adición de ácidos derivadas de ácidos inorgánicos, por ejemplo hidroclo-
20 ruros, hidrobromuros, fosfatos o sulfatos o sales derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo oxalatos, lactatos, malatos, maleatos, formiatos, acetatos, succinatos, tartratos, salicilatos, citratos, fenilacetatos, benzoatos, p-toluensulfonatos y otras sales como las que proporcionan productos relativamente insolubles que permiten una liberación lenta del material activo, por ejemplo un 1,1'-metilen-bis(2-
25 hidroxi-3-naftoato) y similares.

30 Las nuevas piranas de estructura I que contienen un átomo de carbono asimétrico en la cadena propilénica se obtienen como mezcla racémica que puede ser separada en isómeros ópticamente activos por métodos conocidos, por ejemplo formando una sal con un ácido ópticamente activo,

414319



1 muchos de los cuales son conocidos por los expertos en la
técnica, como los ácidos ópticamente activos tartárico, man-
dólico, cólico, O,O-di-p-toluoiltartárico, O,O-dibenzoil-
tartárico u otros ácidos convencionalmente empleados para
5 este fin.

El potencial de un producto como agente de bloqueo
 β -adrenérgico es evaluado convencionalmente por el protocolo
que se emplea para determinar las propiedades de β -bloqueo
de los compuestos de piranona de esta invención. El proto-
10 colo consiste en la administración intravenosa de dosis
graduales del compuesto seleccionado a ratas que después
son atacadas con una dosis normalizada de isoproterenol, un
producto conocido por ser β -estimulante.

La aplicación clínica de los agentes de bloqueo β -adre-
15 nérgico es muy conocida por los médicos. Los usos de las
nuevas piranonas de esta invención comprenden el tratamien-
to de la angina de pecho, arritmias cardíacas inducidas por
catecolamina, hipertensión y el control de la taquicardia
que puede ser inducida por drogas (como isoproterenol) o
20 producida por estados fisiológicos. A la vista de la consi-
derable cantidad de bibliografía que se ha acumulado rela-
tiva al uso de los agentes de bloqueo β -adrenérgico, los
médicos emplearán los productos de esta invención en cual-
quiera de los estados conocidos donde es necesario un β -blo-
25 queante, como el tratamiento de la angina de pecho.

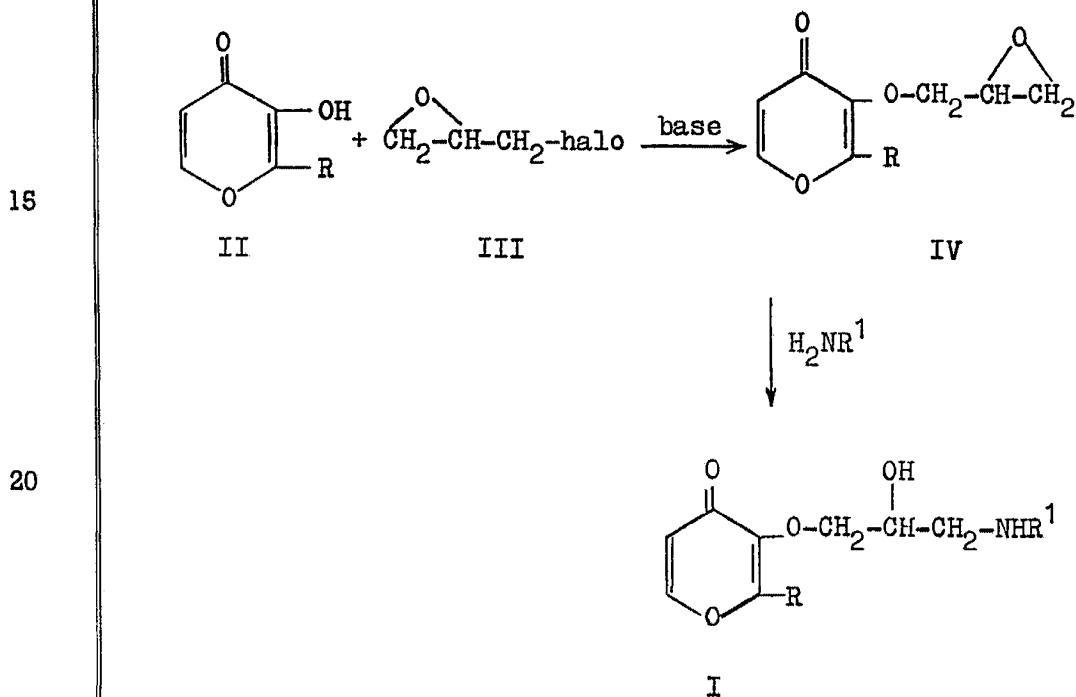
Los productos pueden ser transformados en preparados
farmacéuticos adecuados para administración oral o parente-
ral, preferiblemente en forma de tabletas, soluciones, sus-
pensiones y emulsiones. No aparecen problemas especiales
30 en la fabricación de preparados adecuados de estos produc-

414319



1 tos y los métodos generalmente empleados para este fin y
 los excipientes, diluyentes, lubricantes y extendedores, to-
 dos los cuales son muy conocidos por los expertos en esta
 técnica, son adecuados para la preparación de las formas de
 5 dosificación deseadas. Pueden proporcionarse unas dosis uni-
 tarias de alrededor de 1 mg a 40 mg para el ajuste sintomá-
 tico de la dosis por el médico, según la edad y el estado
 del paciente.

10 Los nuevos productos de piranona I pueden ser prepara-
 dos fácilmente mediante el esquema de reacción ilustrado a
 continuación:



20 La 3-hidroxi-2-R-4-piranona, II, se trata con epi-
 clorhidrina o epibromhidrina (III) para formar el epóxido
 (IV). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presen-
 cia de una base fuerte, que puede ser adecuadamente hidró-
 xido sódico o potásico y en un aparato protegido del oxíge-
 30

414319

3 MAY 1918



1 no. La reacción transcurre a la temperatura ambiente aunque,
si se desea, puede calentarse ligeramente. El tratamiento
del epóxido IV con una amina de estructura H_2NR^1 proporciona
la piranona deseada I. Generalmente se emplea un exceso de
5 la amina por sus propiedades disolventes, siendo adecuados
de 3 a 5 moles de la amina para obtener muy buenos rendi-
mientos del producto deseado. Esta etapa puede llevarse a
cabo a la temperatura ambiente pero si se desea se puede ca-
lentar.

10 Los siguientes ejemplos ilustrarán los productos re-
presentativos de esta invención preparados por el procedi-
miento antes descrito. Debe entenderse que estos compuestos
pueden ser preparados mediante modificaciones del procedi-
miento descrito o en realidad por otros caminos conocidos
15 y, por lo tanto, los siguientes ejemplos no deben ser con-
siderados como limitativos de la preparación de ningún com-
puesto particular al método descrito en los ejemplos, que
son incluidos exclusivamente para ilustrar la mejor forma
actualmente conocida por los solicitantes para la prepara-
ción de las nuevas piranonas de esta invención.

EJEMPLO 1

Maleato hidrógeno de 3-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-

2-metil-4-piranona

25 Se disuelven 12,6 g (0,1 moles) de 3-hidroxi-2-metil-
4-piranona en 50 ml de agua conteniendo 4 g (0,1 moles) de
hidróxido sódico, agitando bajo una manta de nitrógeno. A
esta solución se añaden 9,25 g (0,1 moles) de epiclorhidri-
na continuando la agitación bajo nitrógeno hasta que la mez-
cla se convierte en una solución: alrededor de 2 horas. Des-
30 pués la solución se agita durante 1 hora más a la temperatu-

414319

23 MAY 1953



1 ra ambiente y a continuación se extrae cuatro veces con
120 ml de cloroformo cada vez. Los extractos clorofórmicos
combinados se lavan con agua y evaporan a sequedad para dar
8,38 g de 2-metil-3-(2,3-epoxipropoxi)-4-oxopirano en forma
5 de aceite. El aceite obtenido se disuelve en 100 ml de terc-
butilamina y se deja a la temperatura ambiente durante 52
horas. La solución se evapora a sequedad en vacío sobre un
rotor proporcionando 10,65 g de un producto oleoso. Este pro-
ducto se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y se trata
10 con una solución de 5,5 g de ácido maleico en 100 ml de ace-
tato de etilo para dar un producto algo gelatinoso. El tra-
tamiento de este producto con metanol produce maleato hidró-
geno de 3-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-4-
piranona, rendimiento 5,9 g, que se ablanda a 122°C y funde
15 a 128-131°C.

Análisis para $C_{13}H_{21}O_4N \cdot C_4H_4O_4$:

Calculado: C, 54,98; H, 6,79; N, 3,77;

Encontrado: C, 54,81; H, 6,83; N, 3,66.

EJEMPLO 2

20 3-(3-Isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-etil-4-piranona

Sustituyendo la piranona y la terc-butilamina emplea-
das en el Ejemplo 1 por cantidades equivalentes de 3-hidro-
xi-2-etil-4-piranona e isopropilamina, respectivamente y si-
guiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1, se obtiene 3-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-
25 2-etil-4-piranona.

EJEMPLO 3

30 3-[3-(2,2-Dimetilpropilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-
piranona

Sustituyendo la terc-butilamina empleada en el Ejem-

414319



1 plo 1 por una cantidad equivalente de 2,2-dimetilpropilamina y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 3-[3-(2,2-dimetilpropilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona.

5

EJEMPLO 4

3-[3-(1,1-Dimetil-2-hidroxietilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona

10

Sustituyendo la terc-butilamina empleada en el Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de 1,1-dimetil-2-hidroxietilamina y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 3-[3-(1,1-dimetil-2-hidroxietilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona.

EJEMPLO 5

3-[3-(1,1-Dimetilpropinilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona

15

Sustituyendo la terc-butilamina empleada en el Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de 1,1-dimetilpropinilamina y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 3-[3-(1,1-dimetilpropinilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona.

20

EJEMPLO 6

3-(3-terc-Butilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-propil-4-piranona

25

Este producto se prepara sustituyendo la 3-hidroxi-2-metil-4-piranona empleada en el Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de 3-hidroxi-2-propil-4-piranona y siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

3-(3-terc-Butilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-bencil-4-piranona

30

Este producto se prepara sustituyendo la 3-hidroxi-2-metil-4-piranona empleada en el Ejemplo 1 por una cantidad

48-4319

- 3 MAY. 1919



1 equivalente de 3-hidroxi-2-bencil-4-piranona y siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 8

5 3-[3-(1-Metil-2-fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona

Sustituyendo la terc-butilamina empleada en el Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de 1-metil-2-fenetilamina y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 3-[3-(1-metil-2-fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona.

EJEMPLO 9

10 3-[3-[1-Metil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona

15 Sustituyendo la terc-butilamina empleada en el Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de 1-metil-2-(3-indolil)etilamina y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 3-[3-[1-metil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona.

EJEMPLO 10

20 3-[3-(1,1-Dimetil-2-fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona

25 Sustituyendo la terc-butilamina empleada en el Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de 1,1-dimetil-2-fenetilamina y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 3-[3-(1,1-dimetil-2-fenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-4-piranona.

30

414319



1

EJEMPLO 11

3-[3-[1,1-Dimetil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi propoxi]-
2-metil-4-piranona

5

Sustituyendo la terc-butilamina empleada en el Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de 1,1-dimetil-2-(3-indolil)etilamina y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 3-[3-[1,1-dimetil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi propoxi]-2-metil-4-piranona.

EJEMPLO 12

10

3-[3-[2,2-Dimetil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi propoxi]-
2-metil-4-piranona

15

Sustituyendo la terc-butilamina empleada en el Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de 2,2-dimetil-2-(3-indolil)etilamina y siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene 3-[3-[2,2-dimetil-2-(3-indolil)etilamino]-2-hidroxi propoxi]-2-metil-4-piranona.

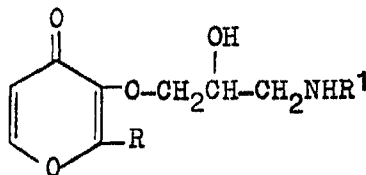
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una piranona de estructura:

25

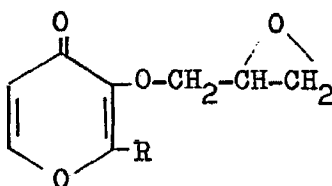


donde se hace reaccionar un epóxido de estructura

30

Reg

- 10 -
414319



IV

5 con una amina de estructura H_2NHR^1 , donde en cada una de las estructuras anteriores R está seleccionado entre el grupo formado por alquilo C_{1-3} y fenil-alquilo C_{1-3} y R^1 está seleccionado entre el grupo formado por alquilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada, hidroxialquilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada, alquinilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada, fenil-alquilo C_{1-6} e indolil-alquilo C_{1-6} .

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde se hace reaccionar 3-(2,3-epoxipropanon)-2-metil-4-piranona y terc-butilamina para dar 3-(3-terc-butilamino-2-hidroxipropoxi)-2-metil-4-piranona.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es alquilo C_{1-3} y R^1 es alquilo C_{3-6} de cadena lineal o ramificada.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la presente Patente de Invención que se solicita por " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA PIRANONA!"

20

Todo conforme queda descrito en la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas debidamente mecanografiadas.

25

Madrid, 3 Mayo de 1973
BERNARDO UNGRIA.

P.D.

30