

PATENTE DE INVENCION

PLC.193 (P.C.5489).



F.C.-6-10-75

Int. Cl.:	C07C/A61K
-----------	-----------

Memoria Descriptiva

421182

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-FENOXI-3-FENOXI-
ETILAMINO-2-PROPANOLES.

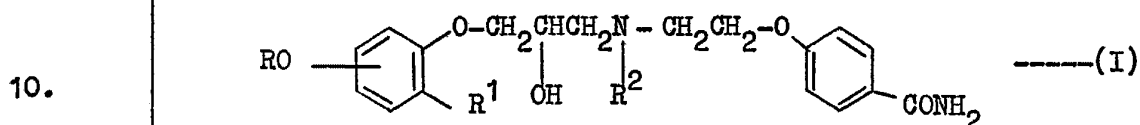
Solicitante: PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en
Calle 15½, Avenida Santa Isabel, Colón, República de
Panamá.

Esta invención se relaciona con la preparación de
derivados de propanolamina que poseen útiles propiedades
terapéuticas, y en particular se relaciona con la prepara-
ción de nuevos derivados de 1-fenoxi-3-fenoxietilamino-2-
5. propanoles en los cuales los grupos fenilo de los sustituyen

tes 1-fenoxi y 3-fenoxietilamina llevan un grupo hidroxilo (o hidroxilo protegido) y un grupo 4-carbamilo, respectivamente.

5. Dichos compuestos tienen la propiedad de bloquear los receptores β -adrenérgicos y son útiles en el tratamiento curativo o profiláctico de estados cardíacos, tales como angina de pecho y arritmias cardíacas, y en el tratamiento de la hipertensión.

Los compuestos obtenidos por la invención son aquellos que tienen la fórmula general:



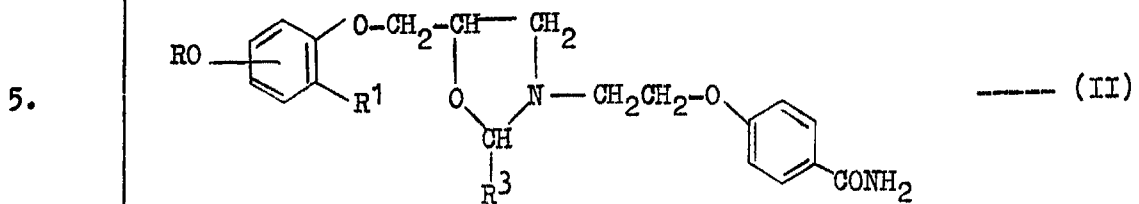
15. en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo hidroxilo, como anteriormente se ha definido; R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alcoxi o alquenoxi, inferiores; y R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo; así como los ésteres de ácidos carboxílicos de los compuestos de fórmula (I)
20. en los cuales el grupo 2-hidroxilo está esterificado con un ácido alcanóico inferior; los productos de condensación de dichos compuestos de fórmula (I) en donde R² es un átomo de hidrógeno, con formaldehído o un aldehído alifático que contiene hasta 5 átomos de carbono; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25. En esta Memoria, el término "halógeno" representa fluor, cloro, bromo o yodo y el término "inferior" empleado para calificar un grupo alquilo, alquenilo, alcoxi o alquenoxi, o un ácido alcanóico, indica que dicho grupo o compuesto contiene hasta 4 átomos de carbono. Cualquiera de dichos grupos



puede ser de cadena recta o ramificada.

Los productos de condensación aldehídica de los compuestos de fórmula (I), son oxazolidinas que poseen la fórmula general:



10. en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y que son formados por condensación de compuestos de fórmula (I) en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, con formaldehído o un aldehído alifático, $R^3\text{CHO}$, conteniendo hasta 5 átomos de carbono.

15. Cuando R en la fórmula (I) representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, el grupo OR se define como un grupo que es fácilmente hidrolizable o hidrogenolizable, estando ejemplificado R por los grupos arilalquilo inferior, formilo, alcanilo inferior, arilalcanilo inferior, arilo, alquil(inferior)sulfonilo, arilalquilo(inferior)sulfonilo, arilsulfonilo y tetrahidropiranilo. En aquellos grupos antes indicados que contienen un grupo arilo, este último representa el grupo fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno y grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, y nitro.

20.

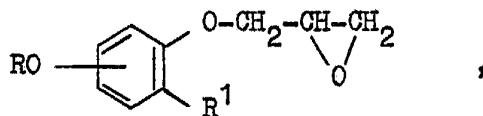
25. Los ácidos a partir de los cuales pueden prepararse las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, son aquellos que forman sales de adición no tóxicas y que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales: hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido,



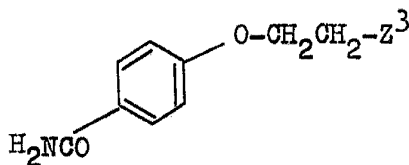
acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de distintas formas, incluyendo las siguientes:

5. (1) Se hace reaccionar un compuesto epoxi de fórmula:



en la que R representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, con una amina de fórmula:



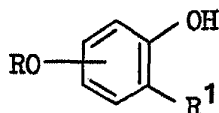
10. en donde Z^3 es el grupo $-NHR^3$, en proporciones equimoleculares aproximadamente u, opcionalmente, en presencia de amina en exceso cuando R^2 representa un átomo de hidrógeno.

15. La reacción puede efectuarse a temperatura ambiente o elevada en un disolvente apropiado, por ejemplo, metanol o etanol, recuperándose el producto en bruto por filtración o evaporación de la solución hasta sequedad. El producto puede ser entonces purificado por cristalización en un disolvente adecuado, para obtener la base libre, o por disolución en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol o éter dietílico, y precipitación como una sal adecuada, por ejemplo el hidrocloreuro, fumarato, maleato u oxalato, por adición del ácido apropiado, con preferencia disuelto en un disolvente adecuado, por ejemplo éter dietílico, seguido por la recogida de la sal precipitada por filtración, y recristalización en un disolven-
- 20.



- te adecuado. Alternativamente, y en los casos en donde la sal en bruto ha sido preparada como un medio para obtener el producto en forma sólida, éste puede ser rebasificado por suspensión en un medio básico adecuado, por ejemplo una solución acuosa de bicarbonato sódico, recogién dose por filtración la base libre resultante y recristalizándola para su purificación.
- 5.

- El compuesto epoxi empleado como material de partida, se prepara facilmente a partir del correspondiente fenol de fórmula:
- 10.



- en la que R representa un grupo protector para un grupo hidroxil, por reacción con epíclorhidrina en una solución acuosa de hidróxido sódico, pudiéndose preparar el dihidroxibenceno monoprotectido por monoprotección selectiva del correspondiente dihidroxibenceno o por monoprotección con producción de ambos isómeros y ulterior separación de los mismos por medios convencionales.
- 15.

- (2) Los compuestos de fórmula (I) en donde R representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse a partir de aquellos en los cuales R representa un grupo protector para un grupo hidroxil, mediante hidrólisis o hidrogenólisis del grupo OR, según sea adecuado.
- 20.

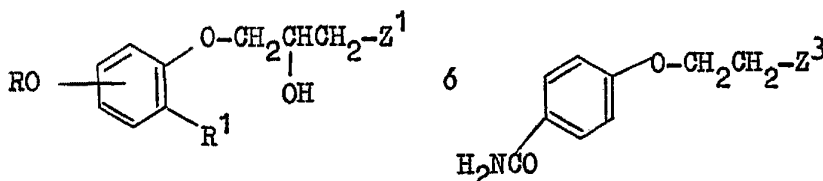
- De los grupos R ejemplificados anteriormente, puede separarse por hidrogenación catalítica un grupo arilalquilo inferior, por ejemplo, empleando un catalizador de paladio sobre carbón vegetal disolviéndose la base libre o la sal en un disolvente adecuado, por ejemplo, una solución acuosa
- 25.



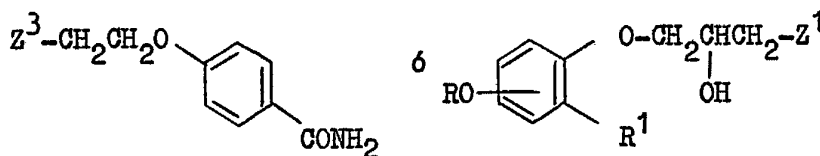
de ácido acético, efectuándose preferiblemente la hidrogenación a temperatura ambiente y a una presión baja, por ejemplo, 4,2 kg/cm². El producto puede recuperarse entonces por filtración de la solución de reacción para separar el catalizador, evaporación del filtrado hasta sequedad y purificación por el procedimiento antes descrito. Este mismo procedimiento separará el grupo bencilo de los compuestos de fórmula (I) en la cual R² representa además un grupo bencilo.

Los restantes grupos R ejemplificados anteriormente, son separables por métodos de hidrólisis, los cuales se llevan a cabo en general mediante reflujo de una solución acuosa acídica del compuesto apropiado durante un periodo de unos cuantos minutos hasta varias horas en función de la naturaleza del grupo R.

15. (3) Se hace reaccionar una amina de fórmula:



en donde Z¹ ó Z³ es el grupo -NHR², con un compuesto de fórmula:



20. respectivamente, en donde Z³ ó Z¹, respectivamente, es un átomo de halógeno u otro grupo "saliente" adecuado (pudiéndose definir dicho grupo como uno que puede ser reemplazado fácilmente por un grupo nucleofílico más fuerte, por ejemplo uno



- de dichos (grupos salientes) puede ser un grupo sulfoniloxi, por ejemplo, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi), por calentamiento, opcionalmente en presencia de amina en exceso en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o etanol, o en
5. proporciones equimoleculares en ausencia de un disolvente, o en presencia de una base, por ejemplo bicarbonato sódico, y un disolvente adecuado como antes se ha indicado. El producto en bruto puede ser recuperado por filtración o evaporación del filtrado hasta sequedad, o en algunos casos suspendiendo
10. el sólido en un medio apropiado, por ejemplo, una solución acuosa de bicarbonato sódico, y recogiendo el precipitado. A continuación, puede efectuarse la purificación al igual que en el método (1).
15. Los compuestos de fórmula (I) en donde R representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, pueden prepararse a partir de aquellos en donde R representa un átomo de hidrógeno, por diversos métodos, en función de la naturaleza del grupo R. Cuando R representa un grupo arilalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, arilalquil(inferior)sulfonilo o arilsulfonilo,
20. un reactante adecuado es el haluro, por ejemplo, el cloruro, del grupo R. Los grupos alcanilo inferior, arilalcanoilo inferior y aroilo son introducidos adecuadamente por medio de sus haluros, por ejemplo cloruros, o anhídridos de ácido. Cuando se desea convertir el grupo hidroxifenólico en un grupo
25. formiloxi, resulta adecuado el empleo de un formato de alquilo inferior, por ejemplo formato de etilo. Finalmente, el grupo tetrahidropiranioloxi puede ser formado por reacción del compuesto adecuado de fórmula (I) en la cual R representa un átomo de hidrógeno, con dihidropirano, bajo condiciones acídicas
30. acuosas, para llevar a cabo la reacción de adición.



421182

5. Cuando se utiliza un haluro de ácido de fórmula RH, éste se hace reaccionar adecuadamente en proporción equimolar con el derivado sódico del compuesto fenólico de fórmula (I), de modo que cuando R² representa un átomo de hidrógeno y/o el grupo hidroxil secundario no está esterificado, no serán atacados tampoco los grupos amino secundarios y/o hidroxil secundarios.

10. Alternativamente, estos últimos grupos son protegidos empleando los productos de condensación aldehídica de fórmula (II) en las reacciones que implican o bien haluros o bien anhídridos de ácido, desprotegiéndolos a continuación.

15. Los productos de condensación aldehídica de los compuestos de fórmula (I) en donde R² es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por reacción con formaldehído o el aldehído apropiado R³CHO en un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, con preferencia en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido acético, y preferentemente a una temperatura elevada. El agua formada en la reacción puede separarse por destilación azeotrópica por medio de un disolvente de arrastre, por ejemplo benceno.

20.

25. En el caso de los compuestos de fórmula (I) en donde R representa un grupo protector para un grupo hidroxil, las condiciones para la formación de la oxazolidina pueden ser también favorables para la separación del grupo R por hidrólisis. Dicha posibilidad existirá cuando se lleve a cabo la reacción de condensación y se ajusten las condiciones en consecuencia en el caso de que se desee no efectuar dicha disociación hidrolítica simultáneamente.

30. Las oxazolidinas de fórmula (II) en donde R representa un átomo de hidrógeno, pueden convertirse a aquellas

421182



en donde R representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, mediante un procedimiento análogo al descrito anteriormente.

5. Los ésteres de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por acilación del grupo hidroxilo libre o del grupo amino secundario, respectivamente, convencionalmente, con el cloruro de ácido o anhídrido de ácido adecuado.

10. Los compuestos de fórmula (I) en donde R representa un átomo de hidrógeno, pueden convertirse a los compuestos en donde R representa un grupo alcanilo inferior, bajo estas mismas condiciones, y en el caso de que no se desee efectuar esta reacción, deberán ajustarse consecuentemente las condiciones.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

15. (A) A una solución agitada de 14,5 g de 4-benciloxi-2-metil fenol en una solución acuosa de hidróxido sódico (2,7 g de hidróxido sódico en 100 ml de agua), a temperatura ambiente, se añade lentamente 50 ml de epiclorhidrina y se continúa durante 2 días más la agitación a temperatura ambiente.
20. La capa orgánica se separa entonces de la capa acuosa y esta última se extrae con cloruro de metileno, tras lo cual la capa orgánica combinada y la solución de cloruro de metileno se levantan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan in vacuo para dar
25. un aceite. Este último se disuelve en acetato de etilo y la solución se agita vigorosamente durante varias horas, en presencia de pellets de hidróxido sódico. Finalmente, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora in vacuo para obtener 16 g de 1-(4-benciloxi-2-metilfenoxi)-2,3-epoxipropano como un aceite móvil, $\eta_D^{24^\circ C}$ 1,5778.
- 30.



- (B) Se refluje durante 7 días, una mezcla de 11 g de 1-(4-benciloxi-2-metilfenoxi)-2,3-epoxipropano (el producto de (A)), 11 g de 1-bencilamino-2-(4-carbamoilfenoxi)etano y 100 ml de etanol. El etanol se separa entonces por evaporación in vacuo y el aceite resultante se disuelve en la cantidad mínima de etanol. Después de tratar esta solución con una solución etérea de ácido oxálico, se precipita el oxalato de N- $\sqrt{3}$ -(4-benciloxi-2-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil $\sqrt{-N}$ - $\sqrt{2}$ -(4-carbamoilfenoxi)etil/bencilamina, que se recoge por filtración y se cristaliza en metanol para proporcionar dos cosechas del producto en un rendimiento total de 14 g. La segunda cosecha más pura (9 gramos) tenía un punto de fusión de 109 - 115°C.

EJEMPLO 2

- Una solución de la segunda cosecha del producto del ejemplo 1 (9 gramos) en 100 ml de una solución acuosa al 50 % de ácido acético, se hidrogena sobre un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 %, a una presión de 4,2 kg/cm² y una temperatura de 60°C, hasta el cese de la absorción de hidrógeno. Después de separar el catalizador por filtración, la solución se evapora in vacuo para dar una goma, la cual se disuelve entonces en metanol y se convierte al hidrocloreuro del producto mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso en exceso. La mezcla se concentra por evaporación in vacuo, durante lo cual se precipita la sal producto, recogándose entonces el producto blanco por filtración y recristalizándose en metanol, para dar 2,3 g de monohidrato de hidrocloreuro de 4- $\sqrt{2}$ -(3-(4-hidroxi-2-metilfenoxi))-2-hidroxi-propilamino)etoxi/benzamida, p.f. 188-189°C.

- Análisis:



Encontrado: C, 55,6; H, 6,6; N, 6,7%

Requerido para $C_{19}H_{24}N_2O_5 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 55,0; H, 6,6; N, 6,8%

- Los compuestos obtenidos por la invención existen en las formas isoméricas opticamente activas D y L, incluyendo la invención estas formas así como las mezclas racémicas.
5. Pueden emplearse los métodos generales que parten de un epóxido o un derivado propan-2-ol, para preparar los isómeros opticamente activos mediante el empleo de los enantiómeros apropiados como materiales de partida. Alternativamente, el producto racémico de cualquiera de los métodos anteriores puede resolverse por técnicas ya conocidas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal de adición de ácido formada con un ácido opticamente activo.
- 10.
- La actividad de los compuestos de la invención como agentes bloqueantes β -adrenérgicos se demuestra por su eficacia en uno o más de los siguientes ensayos:
- 15.
- (a) medición y comparación de la inhibición de los cambios inducidos por catecolamina en el atria y tráquea aislados del cobayo;
- 20.
- (b) medición y comparación de la supresión de taquicardia y relajación de la tráquea inducidas por isoprenalina en el cobayo anestesiado; y
- (c) medición de la supresión de la taquicardia inducida por isoprenalina en el perro consciente.
- 25.
- En el ensayo (a) el atria y tráquea aislados del cobayo, en ambientes líquidos fisiológicos controlados, son estimulados electricamente, midiéndose los efectos de añadir cantidades incrementadas de adrenalina al ambiente líquido, sobre la velocidad y fuerza de contracción del atria, y de
- 30.
- isoprenalina sobre el grado de relajación de la tráquea. El



compuesto a ensayar se añade entonces al ambiente líquido en diversas concentraciones, midiéndose de nuevo los efectos de añadir adrenalina e isoprenalina, respectivamente. A continuación, se calculan las concentraciones de compuesto a ensayar que suministran una inhibición del 50 % de los efectos de adrenalina e isoprenalina, tomándose como una medida de su actividad con respecto a los β -receptores neocardiales y periféricos, respectivamente.

5. En el ensayo (b), se miden la presión sanguínea, ritmo del corazón y presión dentro de un segmento de la tráquea de un cobayo anestesiado con suficiente pentobarbitona sódica para evitar la respiración espontánea, a la vez que se mantiene directamente la respiración artificial en el pulmón, a una velocidad constante. Se inyecta intravenosamente isoprenalina a una dosis standard de 0,5 microgramos, para inducir la taquicardia, causar la relajación de la tráquea y disminuir la presión sanguínea. La capacidad del compuesto del ensayo para suprimir la taquicardia y/o antagonizar la relajación de la tráquea y/o la caída en presión sanguínea causada por la isoprenalina, se mide a continuación inyectando el compuesto del ensayo antes de la isoprenalina.

10. En el ensayo (c), se dosifican perros conscientes con el compuesto del ensayo intravenosamente (0,125 a 0,25 mg/kg) u oralmente (0,5 a 4 mg/kg) y se mide el efecto de la isoprenalina sobre el ritmo del corazón. Se anotan los ritmos del corazón antes de la dosificación y 30 minutos después, administrándose entonces a los perros una dosis subcutánea de isoprenalina. A intervalos de 15 minutos, se registra el grado de taquicardia inducido por isoprenalina.

15. Para la administración a personas, en el tratamiento



- de estados cardiacos tales como angina de pecho y arritmias cardiacas, se supone que la dosis oral de los compuestos más activos de la invención será del orden de 0,3 a 6,5 mg/kg/día, y para el tratamiento de la hipertensión, del orden de 2 a 15 mg/kg/día, en 3 ó 4 dosis divididas por día. Los niveles de dosificación para la administración intravenosa pueden ser de aproximadamente 1/10 de los niveles anteriores, en una sola dosis por día. De este modo, para un paciente adulto típico (70 kg), las tabletas o cápsulas individuales podrían contener de 5 a 350 mg de compuesto activo, y las dosis intravenosas podrían ser de 2,5 a 10 mg, en un vehículo o soporte farmacéuticamente aceptable y adecuado.

- Los compuestos obtenidos por la invención pueden ser administrados solos, pero en general se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía proyectada de administración y a la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas bien por sí solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes sazonantes o colorantes. Los compuestos pueden inyectarse parenteralmente, por ejemplo, intramuscular o subcutáneamente. Para la administración parenteral, los compuestos se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer isotónica a la solución.

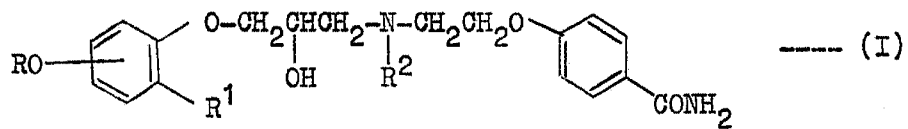
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse

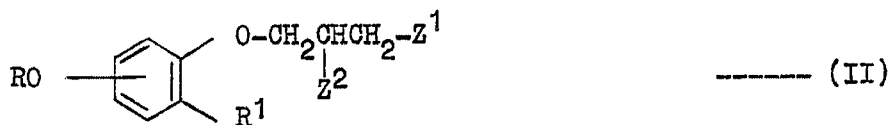


- constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 56.046/72 de 5 de diciembre de 1.972, acogiendo-se 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 PREPARAR
5. 1-FENOXI-3-FENOXIETILAMINO-2-PROPANOLES;
10. caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar 1-fenoxi-3-fenoxi-etilamino-2-propanoles, de fórmula general:

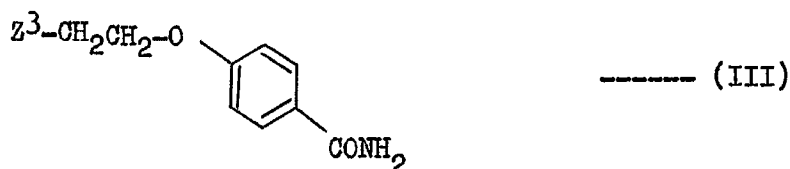


15. en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo hidroxilo; R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alcoxi o alquenoxi inferior; y R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:
- 20.

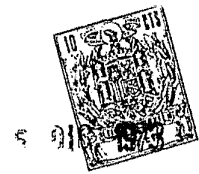


con un compuesto de fórmula general:





5. en donde R y R¹ se definen como anteriormente; uno de los radicales Z¹ y Z³ es un grupo -NHR² en donde R² se define como anteriormente; en el caso de que Z¹ sea un grupo -NHR², entonces R² es un grupo hidroxilo y Z³ es un átomo de halógeno u otro grupo "saliente" adecuado; en el caso de que Z³ sea un grupo -NHR², entonces Z¹ es un átomo de halógeno u otro grupo saliente adecuado y Z² es un grupo hidroxilo, o Z¹ y Z² representan conjuntamente un grupo epoxi y R es un grupo protector para un grupo hidroxilo.
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R en el compuesto de fórmula (II) es un grupo protector para un grupo hidroxilo, el producto se convierte sustancialmente a un compuesto de fórmula (I) en donde R es un átomo de hidrógeno, por hidrólisis o hidrogenólisis para separar el grupo protector.
15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque cuando R² en el grupo -NHR² es un grupo bencilo, este último se separa simultáneamente por hidrogenólisis para dar un compuesto de fórmula (I) en la cual ambos radicales R y R² son átomos de hidrógeno.
20. 4.- Procedimiento para preparar 1-fenoxi-3-fenoxi-etilamino-2-propanoles, tal y como queda sustancialmente des-



crito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, - 5 DIC. 1973

PFIZER CORPORATION, 1973

A. GONZALEZ ACEDO Y CAJAL
p. p. Firmado: L. Casia Fernández

