



PATENTE DE INVENCION

Case 4-8573/1+2

---

---

COFC

421733

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-FENOXI-2-  
HIDROXI-3-AMINO-PROPANOS.

---

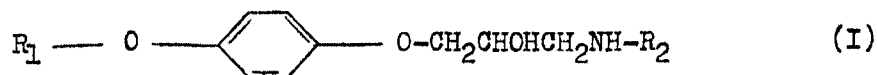
---

*Solicitante:* CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

---

---

La invención se refiere a un procedimiento para la  
preparación de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-amino-propanos de  
fórmula I





en la que  $R_1$  significa un resto de azúcar y  $R_2$  significa isopropilo, terc.butilo o  $\alpha$ -metil-fenetilo, en caso dado sustituido en la parte fenilo, ó 1-metil-3-fenil-propilo, así como a un procedimiento para su obtención.

5 Un resto azúcar  $R_1$  es, por ejemplo, un resto pentosidilo o hexosidilo, especialmente un resto aldopentosidilo o aldohexosidilo, preferentemente un resto 1-aldopentosidilo o un resto 1-aldohexosidilo. Como ejemplo sea destacado especialmente el resto 1-glucopiranosidilo. Un resto de azúcar  
10 puede contener también grupos protectores o bien grupos hidroxil sustituidos.

Como grupos protectores se han de entender especialmente aquellos grupos hidroxil sustituidos que se pueden transformar en grupos hidroxil libres, por ejemplo, como descrito más adelante.  
15

Los grupos hidroxil sustituidos son especialmente los grupos hidroxil eterados o esterificados.

Los grupos hidroxil eterados son, por ejemplo, hidroxil alifática o aralifáticamente eterado, tal como alcoxi inferior, por ejemplo, aquél con hasta 7, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, tal como etoxi y, especialmente metoxi o n-propoxi, o fenil-alcoxi inferior, en caso dado sustituido en la parte fenilo, correspondiente la parte alcoxi inferior especialmente al alcoxi inferior de arriba y siendo  
20 preferentemente metilenoxi, y donde, como sustituyentes, se mencionados como ejemplo: alquilo inferior, tal como aquél con hasta 7, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, tal como i- ó n-propilo, etilo o, especialmente, metilo, alcoxi inferior, tal como el arriba mencionado, trifluormetilo y, especialmente, halógeno, tal como bromo o, ante todo, cloro, así  
25  
30



como alquilo inferior-bencilo, por ejemplo, metilbencilo, alcoxi inferior-bencilo, por ejemplo, metoxibencilo, trifluormetilbencilo, ó, especialmente, bencilo o halógeno-bencilo, por ejemplo, clorobencilo.

5                    Grupos hidroxí eterados son, por ejemplo, también aquellos en los cuales dos grupos hidroxí adyacentes o estéricamente adyacentes, juntos están sustituidos por un resto ilidendioxí. Ilidendioxí es, especialmente, alquilideno inferior-dioxí, tal como aquél con hasta 7, ante todo hasta 4 átomos de carbono, tal como, especialmente, isopropilidendioxí, 10 o bencilidendioxí, en caso dado sustituido, tal como por alquilo inferior, alcoxi inferior o bencilidendioxí sustituido por halógeno, por ejemplo, metilbencilidendioxí, metoxibencilidendioxí o clorobencilidendioxí y, especialmente, bencilidendi 15 oxi.

                  Grupos hidroxí esterificados son, por ejemplo, alcanoiloxi inferior, por ejemplo, aquél con hasta 7, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, tal como propioniloxi o especialmente, acetoxi, o benzoiloxi en caso dado sustituido, 20 siendo mencionados como sustituyentes, por ejemplo: alquilo inferior, tal como el arriba mencionado, alcoxi inferior, tal como el arriba mencionado, ó halógeno, tal como el arriba mencionado, tal como metilbenzoilo, metoxibenzoilo, clorobenzoilo o, especialmente, benzoilo.

25                     $\alpha$ -metilfenetilo o 1-metil-3-fenil-propilo  $R_2$ , en caso dado sustituido en la parte fenilo, es, por ejemplo,  $\alpha$ -metilfenetilo o 1-metil-3-fenil-propilo sustituido en la parte fenilo por hidroxí o alcoxi inferior. El alcoxi inferior es aquí especialmente aquél con hasta 7 átomos de carbono, ante 30 te todo con hasta 4 átomos de carbono, tal como etoxi, n- ó



isopropoxi, n-, sec. ó terc.butoxi y, ante todo, metoxi.

Asi, el  $\alpha$ -metilfenetilo en caso dado sustituido es, por ejemplo, o-, m- ó p-hidroxi- $\alpha$ -metil-fenetilo, o-, m- ó p-metoxi- $\alpha$ -metil-fenetilo y, ante todo, el  $\alpha$ -metilfenetilo insustituido en la parte fenilo. Asi el l-metil-3-fenilpropilo en caso dado sustituido en la parte fenilo es, por ejemplo, l-metil-3-fenil-propil sustituido en la parte fenilo en la posición o, m ó p por hidroxi o metoxi y, ante todo, el l-metil-3-fenil-propilo insustituido en la parte fenilo.

Los nuevos compuestos tienen valiosas propiedades farmacológicas. Asi muestran un efecto cromotrópico positivo y especialmente un efecto inotrópico positivo, tal y como se puede demostrar por un aumento de la contractibilidad miocárdica (posiblemente por estimulación directa de los  $\beta$ -receptores) y de la frecuencia cardiaca, por ejemplo, en el perro sin narcotizar mediante registro de diversos parámetros de la contractibilidad, tal como la aceleración máxima del riego sanguíneo en la aorta, asi como la frecuencia cardiaca, en administración oral en dosis de unos 0,1 a unos 10 mg/kg. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como agentes inotrópicos positivos, especialmente en el tratamiento de la insuficiencia cardiomuscular.

Se pueden emplear además también como valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente compuestos de eficacia farmacológica.

Son de destacar los l-fenoxi-2-hidroxi-3-amino-propanos Ia de fórmula I, donde  $R_1$  significa l-glucopiranosidilo con O-alquilo inferior, O-aril-alquilo inferior, O-alcanoilo inferior, O\_benzoilo o O,O-ilidenilo y  $R_2$  significa isopropilo, terc.butilo o  $\alpha$ -metilfenetilo o l-metil-3-fenil-pro



pilo en caso dado sustituido en la parte fenilo.

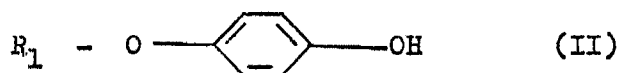
Son de destacar especialmente los 1-fenoxi-2-hidroxi-3-amino-propanos Ib de fórmula I, donde R<sub>1</sub> significa O-metil-1-glucopiranosidilo, O-bencil-1-glucopiranosidilo, O-clo  
5 robencil-1-glucopiranosidilo, O-acetil-1-glucopiranosidilo, O-benzoil-1-glucopiranosidilo, 2,4-O-isopropiliden-1-glucopiranosidilo, 2,4-O-benciliden-1-glucopiranosidilo ó 1-glucopiranosidilo y R<sub>2</sub> significa isopropilo, terc.butilo o  $\alpha$ -metilfenetilo ó 1-metil-3-fenil-propilo, en caso dado sustituido en  
10 la parte fenilo por hidroxilo o alcoxi inferior.

Ante todo son de mencionar los 1-fenoxi-2-hidroxi-3-amino-propanos Ic de fórmula I, donde R<sub>1</sub> significa 1-glucopiranosidilo y R<sub>2</sub> significa isopropilo o terc.butilo.

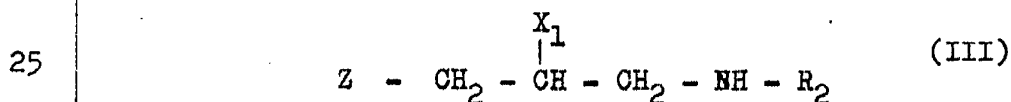
Por su nombre son de destacar especialmente el  
15 1-[p-( $\beta$ -D-glucopiranosidiloxi)-fenoxi]-2-hidroxi-3-isopropil-amino-propano así como los compuestos mencionados en los ejemplos.

Los nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-amino-propanos se pueden obtener según métodos conocidos.

20 Un fenol de fórmula II



donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula III



donde R<sub>2</sub> tiene el significado de arriba, Z significa hidroxilo esterificado capaz de reacción y X<sub>1</sub> es hidroxilo ó Z y X<sub>1</sub> juntos significan epoxi, ó Z y el hidrógeno del grupo amino juntos

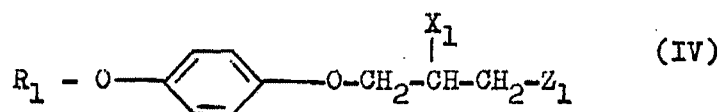


son un enlace directo.

Hidroxi esterificado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxil esterificado por un ácido fuerte, inorgánico u orgánico, ante todo un hidrácido halógeno, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ó ácido iodhídrico, además, ácidos sulfúrico ó un ácido sulfónico orgánico, tal como un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico ó ácido 4-toluenosulfónico. Así, hidroxil esterificado, capaz de reacción, está especialmente por cloro, bromo o iodo.

Esta reacción se puede efectuar en la forma usual. En el caso de emplear ésteres reactivos como producto de partida de fórmula III ó compuestos de fórmula III, donde Z y el hidrógeno del grupo amino son juntos un enlace directo, se puede emplear un compuesto de fórmula II ventajosamente en forma de fenolato metálico, tal como fenolato alcalino, por ejemplo, fenolato sódico, o se trabaja en presencia de un aceptor de ácido, especialmente de un agente de condensación que con un compuesto de fórmula II pueda formar una sal, tal como de un alcoholato alcalino, por ejemplo, alcanolato de alcali inferior, tal como metilato sódico o etilato sódico.

Además, por ejemplo, un compuesto de fórmula IV



donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula V



donde  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, uno de los res-



tos  $Z_1$  y  $Z_2$  es amino y el otro hidroxí esterificado, capaz de reacción, y  $X_1$  es hidroxí ó  $Z_1$  junto con  $X_1$  es epóxi y  $Z_2$  es amino.

5 Hidroxí esterificado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxí esterificado por un ácido fuerte inorgánico u orgánico, ante todo un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ó ácido iodhídrico, además, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico orgánico, tal como un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-bromobenzenosulfónico ó ácido 4-toluenosulfónico. Asi, hidroxí esterificado, capaz de reacción, está  
10 especialmente por cloro, bromo o iodo.

Esta reacción se puede efectuar en la forma usual. Al emplear un éster capaz de reacción de fórmula IV, o bién  
15 V, se trabaja preferentemente en presencia de un agente de condensación básico y/o con un exceso del amina de fórmula IV. Agentes de condensación básicos adecuados son, por ejemplo, hidroxidos alcalinos, tales como hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos alcalinos, tales como carbonato potásico, y alcoholatos alcalinos, tales como alcanolatos de alqali inferiores, por ejemplo, metilato de sodio, etilato de potasio ó terc, butilato de potasio.  
20

Además, en un compuesto de fórmula I, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados de arriba y que en el grupo amino y/o en el grupo hidroxí llevan un resto dissociable, éste o estos restos se pueden dissociar.  
25

Tales restos dissociables son especialmente restos dissociables por solvólisis o reducción.

30 "Estos dissociables por reducción son, por ejemplo, los restos  $\alpha$ -arilalquilo, tales como restos bencilo, restos



α-alcoxicarbonilo, tales como restos de benciloxycarbonilo, que se pueden disociar en la forma usual por hidrogenólisis, especialmente por hidrógeno catalíticamente activado, tal como, por hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, platino, paladio ó níquel Raney. Otros restos disociables por hidrogenólisis son, por ejemplo, los restos 2-halógenoalcoxicarbonilo, tal como el resto 2,2,2-tricloroetoxi-carbonilo ó el resto 2-iodoetoxi- ó 2,2,2-tribromoetoxi-carbonilo, que se pueden disociar en la forma usual, especialmente por reducción metálica (asi llamado hidrógeno nascente). El hidrógeno nascente se puede obtener por reacción de metal o aleaciones de metal, tales como amalgamas, sobre medios cederadores de hidrógeno, tales como ácidos carboxílicos débiles, alcoholes ó agua, entrando especialmente en consideración el zinc o las aleaciones de zinc junto con etanol ó ácido acético acuoso diluido. La hidrogenólisis de los restos de 2-halógeno-alcoxicarbonilo se puede efectuar además por compuestos de cromo-(II), tal como cloruro de cromo-(II) ó acetato de cromo-(II). Un resto disociable por reducción puede ser también un grupo arilsulfonilo, tal como el grupo toluenosulfonilo, que se puede disociar en la forma usual por reducción con hidrógeno nascente, por ejemplo, por un metal alcalino, tal como litio o sodio, en amoniaco líquido, especialmente de un átomo de nitrógeno.

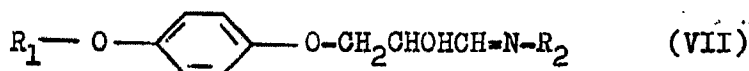
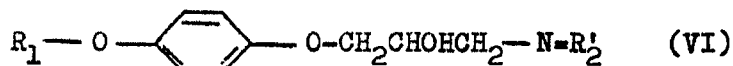
Restos bivalentes disociables por reducción, que sustituyen el grupo hidroxilo y el grupo amino, son, por ejemplo, restos metileno en caso dado sustituidos, tales como restos arilmetileno, tales como restos bencilideno en caso dado sustituidos, entrando en consideración como sustituyentes en el núcleo fenilénico, por ejemplo, halógeno, tal como cloro,



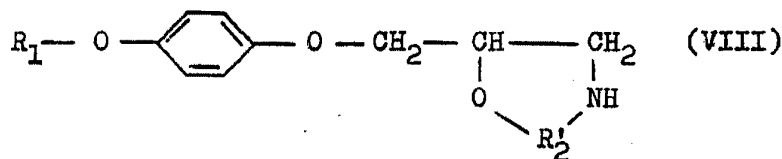
alquilo inferior, tal como metilo, o alcoxi inferior, tal como metoxi. Asi, arilmetileno es especialmente bencilideno. La disociación se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, por hidrógeno catalíticamente activado, tal como por hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo platino, paladio o níquel Raney.

Además, se puede proceder reduciendo un compuesto de fórmula I, donde el nitrógeno está doblemente enlazado con uno de sus sustituyentes, o donde un átomo de carbono enlazado al nitrógeno lleva un grupo hidroxí.

Asi se puede, por ejemplo, reducir una base de Schiff de fórmula VI ó VII



o un tautomero de anillo correspondiente a la fórmula VI, de fórmula VIII



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba indicado y  $R'_2H$  es igual a  $R_2$ .

Esta reducción se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, con un hidruro de dimetal ligero, tal como un borohidruro de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino aluminio, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, con un hidruro, tal como diborano, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, platino, paladio o níquel.



quel, tal como níquel de Raney. En la reducción se ha de prestar atención a que no sean atacados otros grupos reducibles.

5 En los compuestos obtenidos, y dentro del margen de los productos finales, se pueden modificar, introducir o disociar los sustituyentes, o los compuestos obtenidos se pueden transformar en la forma usual en otros productos finales.

10 Asi, en los compuestos obtenidos, que llevan grupos protectores en el resto azucar  $R_1$ , se pueden disociar los grupos protectores. Por ejemplo, en los compuestos obtenidos, en los cuales en el resto de azucar  $R_1$  uno o varios grupos hidrox-  
15 xi están protegidos por un resto bencilo, en caso dado sustituido, o en los cuales en el resto azucar  $R_1$  dos grupos hidrox-  
xi adyacentes están protegidos por un resto bencilideno, en caso dado sustituido, estos restos se pueden disociar en la forma usual. Bencilo, en caso dado sustituido, es, por ejemplo,  
20 halógeno-bencilo, tal como cloro-bencilo, alquilo inferior-bencilo, tal como metilbencilo, o alcoxi inferior-bencilo, tal como metoxi-bencilo, y, especialmente, bencilo insustituido. Bencilideno en caso dado sustituido es, por ejemplo, haloge-  
25 no-bencilideno, tal como clorobencilideno, alquilo inferior-bencilideno, tal como metil-bencilideno, ó alcoxi inferior-bencilideno, tal como metoxi-bencilideno, y especialmente bencilideno insustituido. La disociación se puede efectuar, por ejemplo, por reducción, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de  
un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, platino, paladio o níquel Raney, obteniéndose los compuestos correspondientes con los grupos hidrox-  
xi libres en el resto azucar  $R_1$ .

30 En los compuestos obtenidos, en los cuales en el resto azucar  $R_1$  uno o varios grupos hidrox-  
xi están protegidos



por acilo, los restos acilo se pueden disociar en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis o alcoholisis, preferentemente en presencia de un agente básico suave, tal como de un hidrogenocarbonato de metal alcalino, por ejemplo, hidrogeno-  
5 carbonato sódico, obteniéndose los correspondientes compuestos con grupos hidroxilo libres en el resto azúcar  $R_1$ .

Las reacciones mencionadas se pueden realizar en caso dado simultáneamente, o una detras de la otra, y en secuencia arbitraria.

10 Las reacciones mencionadas se efectuan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o agentes catalíticos, a temperatura más baja, normal o mas elevada, en caso dado en recipiente cerrado.

15 Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales de adición de ácido. Asi se pueden obtener, por ejemplo, las sales básicas, neutras o básicas, en caso dado también los  
20 hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en si conocida en el compuesto libre, por ejemplo, con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden  
25 formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, por ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos,  
30 los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, los ácidos carboxíli-

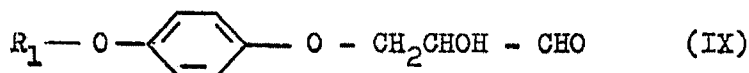


cos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o hetero-  
cíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico,  
succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, as-  
córbito, maléico o pirúvico, fumárico, benzoico, antranílico,  
5 p-hidroxibenzoico, salicílico o embólico, el ácido metanosulfó-  
nico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico;  
los ácidos halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, ciclo-  
hexilaminosulfónico o sulfanílico.

Estas u otras sales de los nuevos compuestos, ta-  
10 les como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también pa-  
ra la purificación de las bases libres obtenidas, transforman-  
do las bases libres en sales, separando éstas y liberando de  
las sales nuevamente la base libre. Debido a la estrecha rela-  
ción entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de  
15 sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo  
los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso da-  
do también las sales correspondientes.

La invención se refiere también a aquellas formas  
de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de  
20 un compuesto que se obtienen como producto intermedio en cual-  
quier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del pro-  
cedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cual-  
quier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma  
bajo las condiciones de reacción, o en las cuales uno de los  
25 componentes de la reacción se presenta en caso dado en forma  
de sus sales.

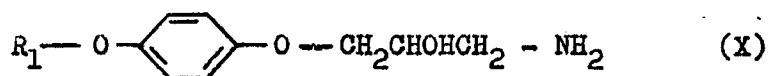
Así se puede proceder, por ejemplo, haciendo reac-  
cionar un aldehído de fórmula IX





con una amina  $H_2N-R_2$  en presencia de un agente de reducción, teniendo  $R_1$  y  $R_2$  el significado de arriba. Aquí se obtiene como producto intermedio un compuesto de fórmula VII, que se sigue reduciendo según la presente invención.

5 Pero también se puede proceder, por ejemplo, haciendo reaccionar una amina de fórmula X



10 con una cetona  $O=R_2'$  en presencia de un agente de reducción, tal como una de las arriba mencionadas, siendo aquí  $R_2'H$  igual a  $R_2$  y teniendo  $R_1$  y  $R_2$  el significado de arriba. Aquí se obtiene como producto intermedio un compuesto de fórmula VI ó bien VIII, que entonces se sigue reduciendo según la presente invención. Aquí se puede formar la amina también in situ, por ejemplo, de una de sus bases de Schiff con un benzaldehído

15 en caso dado sustituido, que, especialmente mediante hidrogenación catalítica, se transforma in situ en la amina X que entonces sigue reaccionando según la presente invención.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo como antípodas ópticos o racematos o, siempre que contengan dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros;

20

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma en si conocida, en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

25

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un



disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, en base de sus distintas solubili-  
5 des, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por actuación de medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D- y L- del ácido tartárico, ácido di-*e*-toluilitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico y  
10 ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales es-  
15 pecialmente mencionados al principio y, especialmente, a los productos finales especialmente descritos o destacados.

Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en si conocidos. Los compuestos IV se pueden obtener en la forma usual de  
20 un fenol II y un derivado reactivo de un propanol  $\text{HOCH}_2\text{-CHX}_1\text{-CH}_2\text{Z}_1$ , tal como, por ejemplo, con epiclorohidrina. Los compuestos I con restos dissociables en el grupo amino y/o hidroxilo se pueden obtener análogo a los compuestos IV, asimismo los compuestos VI-X.

25 Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan, o a sus sales, en mezcla con excipiente farmacéutico, orgánico o inorgánico, sólido o líquido, por ejemplo, adecuado para aplicación enteral o parenteral. Para  
30 la formación de los mismos entran en consideración aquellos



materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polialquilenglicoles u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, elixires o jarabes) suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán agentes auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Los preparados que también se pueden emplear en la medicina veterinaria se obtienen según los métodos usuales. La dosis diaria para un ser de sangre caliente de unos 75 kg de peso corporal asciende a unos 10 - 100 mg, preferentemente unos 20 - 40 mg.

Los ejemplos a continuación explican la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

16,4 g (0,05 moles) de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil- $\beta$ -D-glucopiranosido se disuelven con 11,8 g (0,20 moles) de isopropilamina en 250 cc de metanol y se calienta durante 5 horas bajo reflujo. A continuación se evapora totalmente en vacío a la trompa de agua. El residuo oleaginoso se disuelve en etanol y se mezcla con 8,95 g (0,05 moles) de ácido N-ciclohexilsulfamínico, disuelto en isopropanol. El producto de reacción precipitado en forma cristaliza se separa por succión bajo exclusión de humedad. Después de recrystalizar en etanol-isopropanol se obtiene el 1-[p-( $\beta$ -D-glucopiranosidiloxi)-fe-



noxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano-N-ciclohexilsulfamina  
to del p.f. 70 - 110°,  $[\alpha]_D^{20} = -28,8^\circ$  en metanol.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

27,2 g (0,1 mol) de hidroquinona- $\beta$ -D-glucopirano-  
5 sido y 250 cc de epiclorohidrina se disuelven en 1 litro de  
etanol, se mezcla con 6,9 g (0,05 moles) de carbonato potási-  
co y se calienta durante 6 horas bajo reflujo. El precipitado  
obtenido se separa por succión. El filtrado se evapora en va-  
cio a la trompa de agua. El residuo se disuelve en caliente  
10 en etanol y se filtra. El filtrado se enfría y se mezcla con  
éter hasta comenzar el enturbiamiento. El producto de reac-  
ción que se precipita en forma cristalina se separa por suc-  
ción y se lava con éter. Se obtiene así el 4-(2,3-epoxi-pro-  
poxi)-fenil- $\beta$ -D-glucopiranosido, p.f. 154 - 156°,  $[\alpha]_D^{20} =$   
15 -52,4° en metanol.

### Ejemplo 2

En forma análoga como descrito en el ejemplo 1 se  
obtiene de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-  
 $\beta$ -D-glucopiranosido con isopropilamina el 1- $\beta$ -(2,3,4,6-te-  
20 tra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosidiloxi)-fenoxi)-2-hidroxi-3-  
isopropilamino-propano.

### Ejemplo 3

En forma análoga como descrito en el ejemplo 1 se  
obtiene de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil-2,4-O-isopropiliden- $\beta$ -  
25 D-glucopiranosido con isopropilamina el 1- $\beta$ -(2,4-O-isopropi-  
liden- $\beta$ -D-glucopiranosidiloxi)-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil-  
amino-propano.



Ejemplo 4

En forma análoga como descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 4-(2,3-époxi-propoxi)-fenil-2,4-O-benciliden-β-D-glucopiranosido con isopropilamina el 1-√p-(2,4-O-benciliden-β-D-glucopiranosidiloxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

Ejemplo 5

Tabletas conteniendo 20 mg de sustancia activa se preparan en la forma usual con la siguiente composición:

10 Composición

1-√p-(β-D-glucopiranosidiloxi)-fenoxi-2-hidroxi-2-isopropilamino-propano	20 mg
Fécula de trigo	60 mg
Lactosa	50 mg
15 Acido silícico coloidal	5 mg
Talco	9 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	<hr/>
	145 mg

Preparación

El 1-√p-(β-D-glucopiranosidiloxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano se mezcla con una parte de la fécula de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.

La masa plástica se pasa a través de un tamiz de aproximadamente 3 mm de ancho de malla, se seca y el granula-



do secado obtenido se vuelve a pasar a través de un tamiz. Seguidamente se agrega la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio, se mezcla, y la mezcla se prensa a tabletas de 145 mg. de peso dotadas de una muesca de rotura.

5 Ejemplo 6

a) Una suspensión de 3,7 g. de 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosido en 50 cc. de etanol se mezcla con 6 cc. de isopropilamina y se calienta a 70°. Después de agitar durante 2 horas se enfría la solución clara y se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. El residuo en el matraz se recristaliza en éter-éter de petróleo, obteniéndose el 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-1-propoxi)-fenil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosido, p.f. 95 - 98°;  $[\alpha]_D^{20} = -32 \pm 12$  (cloroformo, c = 1,045).

15 Una solución de 4,1 g. de 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-1-propoxi)-fenil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosido en 50 cc. de metanol se mezcla con una solución de 400 mg. de ácido D-tartárico en 10 cc. de metanol, cristalizando así el D-tartrato del 4-(3-isopropilamino-2-hidroxi-1-propoxi)-fenil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosido; éste se recristaliza en metanol, P.f. 189 - 190°;  $[\alpha]_D^{20} = -112 \pm 12$  (cloroformo, c = 1,112).

25 El 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosido empleado como producto de partida se obtiene como sigue:

b) Una solución de 13,6 g. de 4-hidroxifenil-β-D-glucopiranosido en 50 cc. de lejía sódica 1-n y 100 cc. de metanol se mezcla con 4,2 g. de hidrogenocarbonato sódico, después se gotean bajo agitación, a unos 25°, durante una ho-



ra 6,2 g. de bromuro alílico. Después de agitar durante otras 16 horas se diluye la mezcla de reacción con 300 cc. de metanol, se filtra y el disolvente se evapora en vacío a la trómpa de agua. El 4-aliloxifenil- $\beta$ -D-glucopiranosido obtenido se recristaliza en 100 cc. de agua. P.f. 144 - 145 $^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -54^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (metanol, c = 1,101); valor Rf 0,46 en placas delgadas de gel de sílice en el sistema cloruro metilénico-metanol 3 : 1.

c) Una solución de 14 g. de 4-aliloxifenil- $\beta$ -D-glucopiranosido en 100 cc. de sulfóxido dimetílico se mezcla en una atmósfera de nitrógeno bajo agitación y exclusión de humedad con 25 g. de polvo de hidróxido potásico y durante 8 horas se gotean 24,7 g. de cloruro bencílico. Después de agitar durante otras 5 horas se vierte la mezcla de reacción sobre agua de hielo, se extrae con éter, la fase etérica se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. En etanol se cristaliza el 4-aliloxifenil-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosido que nuevamente se recristaliza en etanol, p.f. 70 - 71 $^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -4^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (cloroformo, c = 1,000); valor Rf 0,42 sobre placas delgadas de gel de sílice en el sistema éter-éter de petróleo 1 : 1.

d) Una solución de 16,5 g. de 4-aliloxifenil-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosido en 250 cc. de cloruro metilénico se hierve con 8,2 g. de ácido m-cloroperbenzónico durante 18 horas bajo reflujo. La mezcla se enfría, se diluye con un litro de éter y se lava con solución diluida de carbonato sódico, después con una solución al 10 % de sulfato de hierro (II), agua, una solución diluida de carbonato sódico y nuevamente neutro con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por



5 cromatografía en columna sobre 500 g. de gel de sílice (Merck) por elución con cloruro metilénico. El 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil-2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosido se recristaliza en éter-éter de petróleo, p.f. 85 - 87 $^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -42 \pm 1^{\circ}$  (cloroformo, c = 1,207); valor Rf 0,1 sobre placas delgadas de gel de sílice con cloruro metilénico.

Ejemplo 7

10 3,28 g. (0,01 moles) de 4-(2,3-epoxipropoxi)-fenil- $\beta$ -D-glucopiranosido se hierven con 1,49 g. (0,01 moles) de N-bencilisopropilamina en 25 cc. de etanol durante 15 horas bajo reflujo y a continuación se evapora totalmente en vacío a la trompa de agua. Se obtienen 4,7 g. de 1- $\beta$ -( $\beta$ -D-glucopiranosidiloxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-(N-bencil-N-isopropilamino)-propano como espuma amorfa que se disuelve en 50 cc. de metanol y se hidrogena con 0,4 g. de paladio-carbón (5 %) a presión normal y temperatura ambiente. La cantidad de hidrógeno calculada ha sido recogida después de 1 1/2 horas. A continuación se libera la mezcla de reacción por filtración del catalizador y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se disuelve en 15 cc. de etanol y se mezcla con 0,89 g. de ácido ciclohexilsulfamínico. Después de agregar isopropanol cristaliza el 1- $\beta$ -( $\beta$ -D-glucopiranosidiloxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propan-N-ciclohexilsulfaminato, p.f. 70 - 110 $^{\circ}$  C.;  $[\alpha]_D^{20} = 28,7^{\circ}$  en metanol.

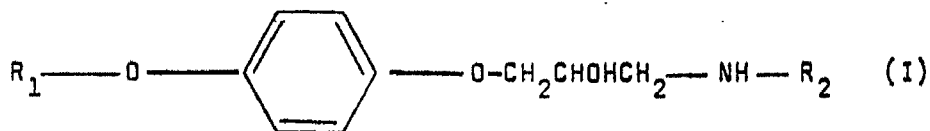
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son

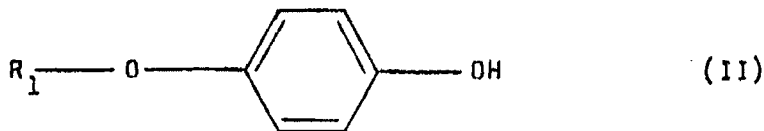


susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza, con los números y fechas siguientes: nº 18731/72 de 5 22 de Diciembre de 1.972 y nº 15022/73 de 24 de Octubre de 1.973; 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 1-FENOXI-2-HIDROXI-3-AMINO-PROPANOS; caracterizándose por lo siguiente:

10 1º.- Procedimiento para la obtención de 1-fenoxi-2-hidroxi-3-amino-propanos de fórmula I:

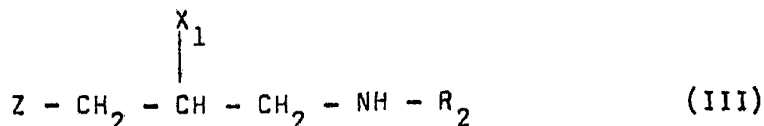


15 en la que  $R_1$  es un resto de azúcar y  $R_2$  significa isopropilo, terc.butilo ó  $\alpha$ -metilfenetilo ó 1-metil-3-fenil-propilo, en caso dado sustituido en la parte fenilo, caracterizado porque un fenol de fórmula II:



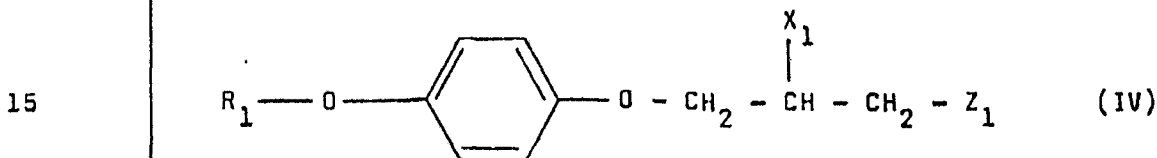
20 en la que  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III:

*mg*



5 donde  $R_2$  tiene el significado arriba indicado, Z significa hidroxí esterificado, capaz de reacción y  $X_1$  es hidroxí ó Z y  $X_1$  juntos significan epoxi, ó Z y el hidrógeno del grupo amino son juntos un enlace directo, y, si se desea, en los com-  
puestos obtenidos, dentro del margen de los productos finales, se modifican, introducen ó disocian sustituyentes, y/ó las mezclas de racematos obtenidas se separan en los racematos puros, y/ó los racematos obtenidos se separan en los antípoda-  
10 das ópticos, y/ó las sales obtenidas se transforman en otras sales ó en los compuestos libres ó los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula IV:



donde  $R_1$  tiene el significado de arriba, se hace reaccionar, con un compuesto de fórmula V:



20 *af* donde  $R_2$  tiene el significado de arriba, uno de los restos  $Z_1$  y  $Z_2$  es amino y el otro es hidroxí esterificado, capaz de



reacción y  $X_1$  es hidroxilo, ó  $Z_1$  junto con  $X_1$  es epoxi y  $Z_2$  es amino.

5 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula I, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba indicado y que en el grupo amino y/ó en el grupo hidroxilo llevan un resto disociable, este ó estos restos se disocian.

10 4a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto correspondiente a la fórmula I, donde el nitrógeno este doblemente enlazado con uno de sus sustituyentes, y donde un átomo de carbono enlazado al nitrógeno lleva un grupo hidroxilo, se reduce.

15 5a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el hidroxilo esterificado, capaz de reacción, es un halógeno ó sulfoxilo.

6a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el hidroxilo esterificado, capaz de reacción, es un halógeno ó sulfoxilo.

20 7a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los restos disociables son restos disociables por solvólisis ó reducción.

25 8a.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque un resto monovalente, disociable por reducción, es un  $\alpha$ -aralquilo, un  $\alpha$ -aralcoxycarbonilo, un 2-haloalcoxycarbonilo ó un arilsulfoxilo.

9a.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque un resto bivalente, disociable por reducción, es metileno, en caso dado sustituido.

30 10a.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque un metileno, en caso dado sustituido, es

ME



arimetileno.

11ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se reduce con hidruro de dimetal ligero, un hidruro ó con hidrógeno en presencia de un catalizador.

5 12ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque un componente de la reacción se emplea en caso dado en forma de sus sales.

10 13ª.- Procedimiento para la obtención de 1-fenoxi-2-hidroxi-3-amino-propanos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

CIBA-GEIGY, A.G. FEB. 1976

L. GOMEZ ACEBO Y MOJER  
P. P. Elmedor L. García Fernández

*me*