

426771

PATENTE DE INVENCIÓN

Lp. 504.

FC-12-2-76

COFD

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS AMINOPROPANOLICOS.-

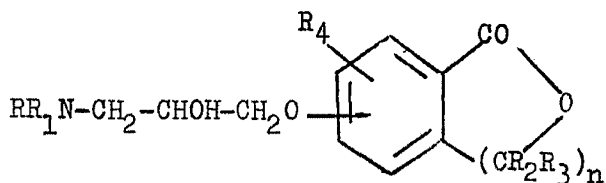
Solicitante: GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en
Via Durando, 38, 20158 MILAN, Italia.-

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos farmacológicamente activos. Más particularmente, los nuevos compuestos obtenidos por esta invención son derivados aminopropanólicos de

5. la fórmula general:

426771

- 2 -



5. donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₂-C₄; R₁ es alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₂-C₄; R₂ y R₃ son cada independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂; R₄ es hidrógeno o alcoxi C₁-C₄; y n es 1 o 2; y sus sales por adición de
10. ácido, farmacéuticamente aceptables. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones queda entendido que los sustituyentes en el anillo aromático pueden ocupar en relación mutua todas las posiciones que sean posibles. Además, la invención se caracteriza porque, cuando n es 2, R₂ y R₃ pueden ser
15. diferentes en cada uno de los dos grupos CR₂R₃; por ejemplo, en el grupo CR₂R₃ que está ligado al anillo aromático, tanto R₂ como R₃ pueden representar hidrógeno, y en el grupo CR₂R₃ que está ligado al átomo de oxígeno, tanto R₂ como R₃ pueden ser alquilo C₁-C₂, o uno de ellos es hidrógeno y el otro es
20. alquilo C₁-C₂.
- En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, alquilo C₁-C₄ significa radicales alifáticos que contienen 1 hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y terbutilo.
25. Alquilo C₁-C₂ identifica los grupos metilo y etilo. En los grupos hidroxialquilo C₂-C₄, la porción alquilo C₂-C₄ puede ser recta o ramificada; dichos grupos pueden ser, por ejemplo, radicales 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo.
30. En los grupos alcoxi inferior, la porción alquilo es



igual al alquilo C_1-C_4 , ya definido. Grupos alcoxi inferior representativos son, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

5. Un grupo preferido de compuestos comprende aquellos de la fórmula (I) en que, si n es 1, R es hidrógeno; R_1 es propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, o terbutilo; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_4 es hidrógeno o metoxi; si n es 2, R , R_1 y R_4 tienen el mismo significado que en el caso precedente; R_2 y R_3 en los grupos CR_2R_3 que están ligados al anillo aromático, representan, los dos, hidrógeno, mientras que en los grupos que están ligados al átomo de oxígeno cada uno de ellos puede representar independientemente hidrógeno, metilo o etilo.
- 10.

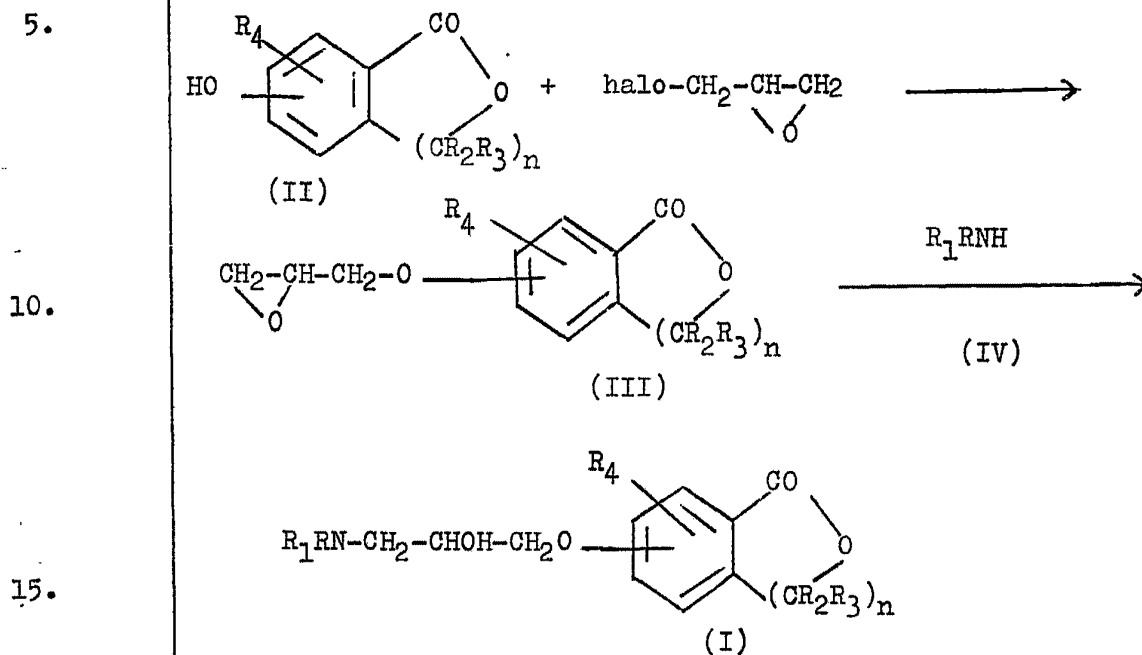
15. Los ácidos, que pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, son por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido maleico, el ácido succínico, el ácido cítrico, y similares.

20. Los nuevos compuestos de esta invención exhiben una gran actividad sobre beta-receptores. Más particularmente, son agentes bloqueadores beta-adrenérgicos de acción prolongada y, por ende, útiles en el tratamiento de enfermedades cardio-circulatorias tales como la angina pectoris, la arritmia cardíaca, y la hipertensión. Además de tener dicha actividad, son poco tóxicos.
- 25.

30. Los compuestos de esta invención se preparan haciendo reaccionar un derivado hidroxílico de la fórmula (II) con un 1-halo-2,3-epoxipropano, con preferencia en presencia de una cantidad catalítica de una base orgánica, para obtener el



derivado epoxídico (III) que a su vez se hace entrar en contacto con una amina elegida (IV) de acuerdo con el siguiente esquema, en el cual R, R₁, R₂, R₃, R₄ y n tienen el significado ya definido:



Por lo común, el compuesto (I) se aísla en forma de sal por adición de ácido, por ejemplo el clorhidrato, el bromhidrato, o el oxalato. Los compuestos hidroxílicos (II) iniciales se describen en la literatura, o se preparan mediante procedimientos usuales, descriptos más adelante en los ejemplos.

Al llevar a la práctica esta invención, la primera operación, es decir la reacción entre el compuesto hidroxílico y el haloepoxipropano, se lleva a cabo calentando durante 3-8 horas a 100°C aproximadamente una mezcla de los dos reactivos, con preferencia en presencia de unas cuantas gotas de una base orgánica tal como la piperidina. Esta mezcla contiene, por lo general, un gran exceso del haloepoxipropano que, de esta manera, hace también de solvente. Cuando la re-

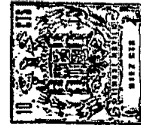
426771



- acción se ha completado, el compuesto no reaccionado se elimina por destilación en vacío. El anillo del epóxido (III) se abre, disolviendo el compuesto en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol inferior, y agregando sucesivamente un exceso de la amina R_1RNH predeterminada. La mezcla de reacción se mantiene durante varias horas a una temperatura desde 0°C hasta aproximadamente temperatura de ebullición, hasta que la cromatografía en capa delgada de la solución indique el completamiento de la reacción.
- 5.
10. Por evaporación de los solventes se obtiene un residuo crudo, que se disuelve en alcohol inferior y luego se convierte en la sal correspondiente por saturación de la solución con haluro de hidrógeno seco, o por adición de una solución que contiene un ácido apropiado.
15. Como ya se dijo, los compuestos contemplados por la presente invención exhiben una marcada actividad bloqueadora beta-adrenérgica. Algunos experimentos representativos, efectuados con ratas anestesiadas, señalaron valores DE_{50} (es decir, la cantidad del compuesto requerida para alcanzar un efecto del 50% al antagonizar la taquicardia inducida por la isopropilnoradrenalina y la respuesta vasoestimulante) desde 0,003 hasta 0,3 mg/kg aproximadamente, por vía endovenosa.
20. En la siguiente tabla se consignan los valores DE_{50} de algunos compuestos, al antagonizar la taquicardia inducida por la isopropilnoradrenalina en perros conscientes.. Como compuesto testigo se tomó el pronetalol. El pronetalol, es decir el 2-isopropilamino-1-(1-naftil)-etanol, es un conocido agente beta-bloqueador.
- 25.

426771

- 6 -



TABLA

compuesto del ejemplo	DE ₅₀ mg/kg, endovenosa	DL ₅₀ mg/kg, bucal	
	1	0,01	más de 500
5.	2	0,3	más de 500
	5	0,003	más de 500
	6	0,1	más de 500
	7	0,055	más de 500
	8	0,07	más de 500
10.	9	0,1	más de 500
	10	0,1	más de 500
	12	0,003	más de 500
	13	0,005	más de 500
	14	0,1	más de 500
15.	15	0,018	más de 500
	pronetalol	0,55	330

En perros conscientes, los compuestos demostraron tener actividad también al ser administrados por vía bucal. Los compuestos de esta invención se pueden administrar convenientemente por vía bucal, endovenosa, o subcutánea. Para tal fin se preparan con ellos composiciones farmacéuticas apropiadas, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, suspensiones y soluciones. La unidad de dosificación puede contener los excipientes usuales, por ejemplo almidón, gomas, ácidos grasos, azúcar, sustancias conservadoras, solventes, y otros vehículos farmacéuticos. La gama de dosificación es desde 0,001 hasta aproximadamente 3 mg por kg de peso del cuerpo y por día, con preferencia administrada en dosis divididas.

Por consiguiente, la presente invención provee una composición terapéutica que comprende como ingrediente acti-



vo un compuesto de esta invención, juntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, sin limitarla.

5. Ejemplo 1 - El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-isopropil-amino-propoxi)-ftalida.

10. Una mezcla de 18 g (0,12 mol) de 7-hidroxi-ftalida, 180 g de 1-cloro-2,3-epoxipropano (2 moles), y 0,5 ml de piperidina se calienta a 100°C durante cinco horas, y seguidamente el 1-cloro-2,3-epoxipropano no reaccionado se separa por destilación en vacío. El residuo se cristaliza sucesivamente en metanol y acetato etílico. Se obtienen 12 g (un rendimiento del 48%); el punto de fusión es de 88-90°C.

15. 1 g (0,00485 mol) de la 7-(2,3-epoxipropoxi)-ftalida así obtenida se disuelve en 150 ml de metanol, y a esta solución se agregan a aproximadamente 20°C 3,5 g (0,06 mol) de isopropilamina. La solución se deja descansar durante la noche y, después de determinar por cromatografía en capa delgada el consumo total del epóxido inicial, la mezcla se evapora en vacío y el residuo se disuelve en metanol. Por saturación de esta solución orgánica con cloruro de hidrógeno seco se obtiene un precipitado, que es el clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-ftalida. El rendimiento es de 0,87 g (un 60%), y el punto de fusión es de 195-6°C.

20. Ejemplo 2 - La 6-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-ftalida.

25. Este compuesto se prepara mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando la 6-hidroxi-ftalida en lugar de la 7-hidroxi-ftalida. El compuesto se aísla en forma de base libre y tiene un punto de fusión de 95-97°C. El compuesto intermedio, la 6-(2,3-epoxipropoxi)-ftalida, se funde a 120-12°C.

30.

426771

- 8 -



Ejemplo 3 - El clorhidrato de la 5-(2-hidroxi-3-isopropil-amino-propoxi)-ftalida.

5. Este compuesto se prepara mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando la 5-hidroxiftalida en lugar de la 7-hidroxiftalida; tiene un punto de fusión de 202-3ºC. El compuesto intermedio, la 5-(2,3-epoxipropoxi)-ftalida, se funde a 145-7ºC.

Ejemplo 4 - El clorhidrato de la 4-"-hidroxi-3-isopropil-amino-propoxi)-ftalida.

10. Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1º, usando la 4-hidroxiftalida en lugar de la 7-hidroxiftalida; su punto de fusión es de 198-200ºC. El compuesto intermedio, la 4-(2,3-epoxipropoxi)-ftalida, se funde a 142-4ºC.

15. Ejemplo 5 - El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-terbutilamino-propoxi)-ftalida.

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1º, usando terbutilamina en lugar de la isopropilamina; tiene un punto de fusión de 156-7ºC.

20. Ejemplo 6 - El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-1-isocromanona.

25. Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando 7-hidroxi-1-isocromanona en lugar de la 7-hidroxiftalida; su punto de fusión es de 183-5ºC. El compuesto intermedio, la 7-(2,3-epoxipropoxi)-1-isocromanona, se funde a 94-6ºC.

Ejemplo 7 - El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-terbutilamino-propoxi)-1-isocromanona.

30. Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando la 7-hidroxi-1-isocromanona en lugar



de la 7-hidroxiftalida, y terbutilamina en lugar de la isopropilamina; tiene un punto de fusión de 199-201°C.

Ejemplo 8 - El clorhidrato de la 4-(2-hidroxi-3-terbutilamino-propoxi)-ftalida.

5. Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, empleando la 4-hidroxiftalida en lugar de la 7-hidroxiftalida, y terbutilamina en lugar de la isopropilamina; tiene un punto de fusión de 251-2°C.

Ejemplo 9 - El clorhidrato de la 6-(2-hidroxi-3-terbutilamino-propoxi)-ftalida.

10. Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando la 6-hidroxiftalida en lugar de la 7-hidroxiftalida, y terbutilamina en lugar de la isopropilamina; su punto de fusión es de 203-5°C.

15. Ejemplo 10 - El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-isobutilamino-propoxi)-ftalida.

Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando terbutilamina en lugar de la isobutilamina; tiene un punto de fusión de 149-51°C.

20. Ejemplo 11 - El clorhidrato de la 5-(2-hidroxi-3-terbutilamino-propoxi)-ftalida.

25. Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando la 5-hidroxiftalida en lugar de la 7-hidroxiftalida, y terbutilamina en lugar de la isopropilamina; su punto de fusión es de 182-4°C.

Ejemplo 12 - El clorhidrato de la 8-(2-hidroxi-3-terbutilamino-propoxi)-1-isocromanona.

30. Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, empleando la 8-hidroxi-1-isocromanona en lugar de la 7-hidroxiftalida, y terbutilamina en lugar de la

6771



isopropilamina; tiene un punto de fusión de 144-5°C.

Ejemplo 13 - El clorhidrato de la 5-(2-hidroxi-3-terbutilamino-propoxi)-7-metoxi-3-metil-1-isocromanona.

5. Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando la 5-hidroxi-3-metil-7-metoxi-1-isocromanona en lugar de la 7-hidroxiftalida, y terbutilamina en lugar de la isopropilamina; tiene un punto de fusión de 232-233°C.

Ejemplo 14 - El clorhidrato de la 3-etil-5-(2-hidroxi-3-terbutilaminopropoxi)-7-metoxi-1-isocromanona.

10. Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando la 3-etil-5-hidroxi-7-metoxi-1-isocromanona en lugar de la 7-hidroxiftalida, y terbutilamina en lugar de la isopropilamina; se funde a 124-25°C.

Ejemplo 15 - El oxalato de la 5-(2-hidroxi-terbutilaminopropoxi)-7-metoxi-3,3-dimetil-1-isocromanona.

15. Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento del ejemplo 1º, usando la 5-hidroxi-7-metoxi-3,3-dimetil-1-isocromanona en lugar de la 7-hidroxiftalida, terbutilamina en lugar de la isopropilamina, y ácido oxálico en lugar del cloruro de hidrógeno; su punto de fusión es de 191-3°C.

Ejemplos 16-22

De acuerdo con el procedimiento descrito en los ejemplos precedentes, se pueden preparar los siguientes compuestos:

25. 16) El oxalato de la 8-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1-isocromanona, p.f. 147-149°C.

17) El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-5-metoxiftalida,

30. 18) El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-terbutilaminopropoxi)-



- 5-metoxiftalida,
- 19) El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-3-metilftalida,
- 20) El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-terbutilaminopropoxi-3-metilftalida,
- 21) El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-terbutilaminopropoxi-6-metoxiftalida,
- 22) El clorhidrato de la 7-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-6-metoxiftalida.

10. Preparaciones de productos intermedios

Las hidroxiftalidas, que se usan como materiales iniciales, se preparan de la manera descrita en la literatura. Las hidroxiiisocromanonas se preparan de acuerdo con los procedimientos que a continuación se describen:

15. La 7-hidroxi-1-isocromanona

- Este compuesto se obtiene por reducción de la 7-nitro-1-isocromanona a amino, seguida de la reacción con nitrito sódico en un medio ácido, y descomposición de la sal diazónica obtenida. Todas las operaciones se llevan a cabo de acuerdo con procedimientos usuales, empleados para compuestos análogos. La reducción se efectúa con hierro pulverulento en presencia de ácido clorhídrico, y la conversión del grupo amino en la azl diazónica se efectúa por introducción del nitrito sódico en una solución del aminocompuesto en ácido sulfúrico diluído. La sal diazónica se descompone, vertiendo la solución en ácido sulfúrico al 50%, hirviente. La 7-hidroxi-1-isocromanona se puede cristalizar en agua. Su punto de fusión es de 181-2°C.

- La 7-nitro-1-isocromanona inicial (p.f. 124-5°C) se prepara con la 1-isocromanona mediante el procedimiento
- 30.



descripto por J. Tirouflet para la nitración de la ftalida. (Bull. Soc. Sci. Bretagne, nº 26, 7, 1951; Chemical Abstract, 47, 8692, 1953).

La 8-hidroxi-1-isocromanona

5. Este compuesto se obtiene por desmetilación del correspondiente 8-metoxi-derivado, (N.S. Narasimhan y otros, Chem. Comm. 1970, 1552).

10. La desmetilación se efectúa por calentamiento durante cuatro horas a 175°C, con un exceso de clorhidrato de piridina, de acuerdo con un procedimiento conocido para la partición de éteres. El punto de fusión es de 58-60°C. (tratado en petróleo liviano).

La 5-hidroxi-7-metoxi-3-metil-1-isocromanona

15. El éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzoico se hace reaccionar con bromuro alílico en presencia de carbonato potásico, para proporcionar el éster metílico del ácido 3-aliloxi-5-metoxibenzoico que tiene un punto de ebullición de 128-30°C /0,4 mm Hg. Este éster se hidroliza con hidróxido potásico al 20% en etanol acuoso, para obtener el
20. ácido correspondiente. El ácido (que tiene un punto de fusión de 85-87°C), cuando se lo calienta durante dos horas a 230°C, experimenta la transposición de Claisen y la ciclización al compuesto del rubro, que tiene un punto de fusión de 195-197°C.

25. La 3-etil-5-hidroxi-7-metoxi-1-isocromanona

Este compuesto se obtiene mediante el procedimiento arriba descripto, usando 3-clorol-buteno en lugar del bromuro alílico; tiene un punto de fusión de 167-8°C.

La 5-hidroxi-7-metoxi-3,3-dimetil-1-isocromanona

30. Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedi-



miento ya descripto, usando 3-cloro-2-metil-1-propeno en lugar del bromuro alílico; tiene un punto de fusión de 231-3°C.

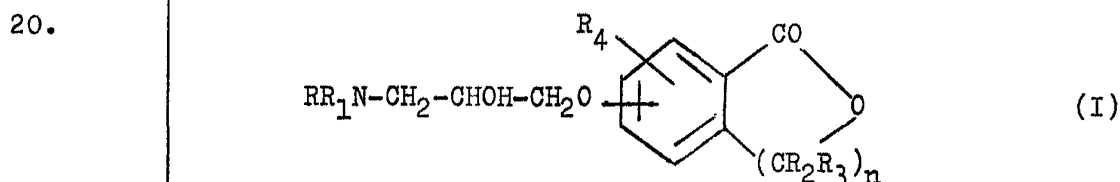
N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo 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

10. Inglaterra, con fecha 30 de mayo de 1.973, bajo el número 25678/73; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PRO-

15. CEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS AMINOPROPANOLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados aminopropanólicos, de fórmula (I)

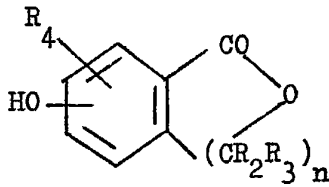


25. donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o hidroxialquilo C₂-C₄; R₁ es alquilo C₁-C₄, o hidroxialquilo C₂-C₄; R₂ y R₃ son cada cual independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂; R₄ es hidrógeno o alcoxi C₁-C₄; y n es 1 o 2; y sus sales farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hacer

30. reaccionar un derivado hidroxílico de fórmula (II):

me

426771 -14 -



(II)

5.

donde R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el significado ya definido, con un exceso de 1-halo-2,3-epoxipropano, con preferencia en presencia de una cantidad catalítica de una base orgánica; hacer entrar en contacto el producto así obtenido con una amina de fórmula R_1RNH , en la cual R y R_1 tienen el significado ya definido; y, optativamente, agregar un ácido farmacéuticamente aceptable.

10.

15.

2.- Procedimiento para preparar derivados aminopropanólicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 MAYO 1974

GRUPPO LEPETIT S.p.A.-

V. GOMEZ ASECO Y LOPEZ

p. p. Firmado: L. Gusta Fernández

MGE