

431261

23 OCT. 1974

P.- 58.355

Case 1/441+ 1/473
Verfahren α)
Div. I

Int. Cl.: C07C; C07D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C. H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS N, N'-BIS-
-[3-FENOXI SUSTITUIDO-2-HIDROXI-1-PROPILO]-α, ω-DIAMINDALCA-
NOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"
(Clase Internacional C07c)

7.10.74

- 1 -

5 po alqueniilo con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente alilo), un grupo alquiniilo con 2 a 5 átomos de carbono (preferiblemente etinilo), un grupo alqueniiloxi o alquiniiloxi con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo aliloxi o propargiloxi), un grupo acilo (preferiblemente acilo alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo acilo aromático con 7 a 11 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, alcoholilo inferior, alcoxi inferior), un grupo alcoholitio con 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , un grupo hidrocilcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF_3 , un grupo arilo, aril-alcoholilo inferior, ariloxi, arilamino, aril-alcoxi inferior o ariloxi-alcoholilo inferior eventualmente sustituido con halógeno, alcoholilo inferior o alcoxi inferior, cuya porción arflica tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholilo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxi alcoholilo con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoholil-o dialcoholil-(preferiblemente metil-odimetil)-sulfonilamido con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alcoholilo o un átomo de halógeno;

20 R_1 , además, caso de que R_4 sea diferente de H, puede significar alcoholilo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono;

R_2 significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholilo, alcoxi, alqueniilo o alqueniiloxi con hasta 5 átomos de carbono;

R_3 significa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholilo o alcoxi con hasta 5 átomos de carbono;

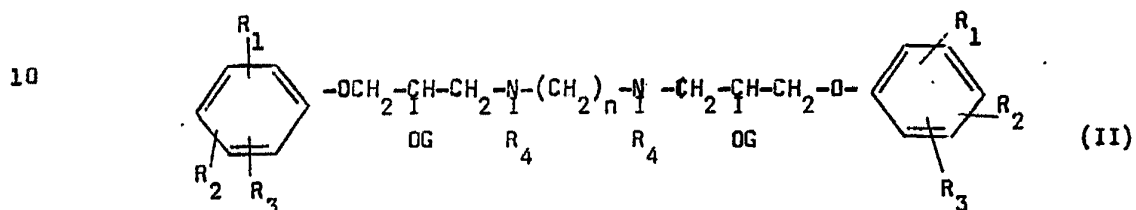
25 R_2 y R_3 pueden formar juntamente con el anillo bencémico también el grupo naftilo, tetralilo, indanilo o indolilo,

R_4 significa alcoholo con hasta 5 átomos de carbono o un radical aralcoholo;

n significa un número entero de 1 a 10.

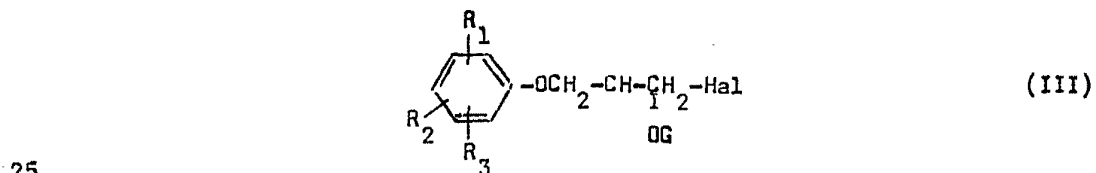
Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Separación por hidrolisis de un grupo protector fácilmente eliminable a partir de compuestos de la fórmula general II.



En la que R_1 hasta R_4 así como n tienen los significados arriba citados y G significa un grupo acilo o un grupo acetal.

Compuestos de la fórmula general II pueden prepararse a partir de las correspondientes halónohidrinas por reacción con agentes de acilación o acetalización usuales tales como cloruro de acetilo o tetrahidropiranyléter y subsiguiente reacción de los productos intermedios así obtenidos de la fórmula general III



en donde R_1 hasta R_3 , G y Hal tienen los significados arriba indicados, con correspondientes alcoholendiaminas.

5 Los compuestos de la fórmula general que pueden ser preparados de acuerdo con el invento poseen dos átomos de carbono asimétricos y por lo tanto se presentan como racematos así como también en forma de los antípodos ópticos. Pueden ser desdoblados con ácidos auxiliares ópticamente activos, tales como por ejemplo ácido di-O,O-para-toluil-O-tartárico.

10 Los compuestos de la fórmula general I o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles han mostrado en el ensayo con animales valiosas propiedades terapéuticas, especialmente α_2 -adrenolíticas y antihipertensivas. Es especialmente importante el bloqueo cardiosselectivo de los β -receptores del corazón, el llamado efecto β_1 que es provocado por los compuestos citados. Por lo atanto, los compues-
15 tos pueden ser empleados para el tratamiento o la profilaxia de enfermedades del corazón o de los vasos de la coronaria y de enfermedades de la presión sanguínea, en la medicina humana. En tal caso son especialmente valiosos los compuestos en los cuales R_1 representa un sustituyente insaturado dispuesto en posición orto o para con respecto
20 a la cadena lateral tal como CN, etinilo, alilo, aliloxi o propargiloxi. Tiene buenos efectos sobre la intensidad de la acción la sustitución individual con un grupo hidroxialcohilo eventualmente ramificado. También, sustancias en las cuales R_1 representa un grupo acilamino (por ejemplo acetamido) o alcohol- (o dialcohol)- sulfonamido (tal
25 como el grupo metilsulfonamido y el grupo dimetilsulfonamido) dispues-

to en posición orto o para con respecto a la cadena lateral, tienen valiosos efectos β -bloqueadores cardiosselectivos. También son muy eficaces cardiosselectivamente compuestos de la fórmula I, en los cuales R_1 significa un grupo COOH en posición para.

5 La dosis individual de las sustancias que pueden obtenerse de acuerdo con el invento se encuentra entre 1 y 300 mg, preferiblemente entre 1 y 60 mg (por vía oral) o entre 0,1 y 30 mg (por vía parental).

10 La transformación galénica de las sustancias que pueden obtenerse de acuerdo con el invento o de sus sales por adición de ácido para dar las formas de administración galénicas usuales, tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas, supositorios o formas de liberación retardadas, puede efectuarse de manera conocida haciendo uso de los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes, aglutinantes, de revestimiento o lubricantes galénicos habituales para ello, sustancias saporíferas, agentes edulcorantes, agentes para lograr un efecto de liberación retardada o agentes favorecedores de la disolución. Los compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con el invento o sus sales por adición de ácido son apropiados también para la combinación con otros agentes dilatadores de la coronaria, simpaticomiméticos o tranquilizantes.

15 El siguientes Ejemplo explica el invento, pero sin limitarlo:

25

Ejemplo 1.

N, N' -bis [1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-propil-3]-
-etilen-1,2-diamina . 2 HCl.

5 8 g (0,028 moles) de 1-(2-aliloxifenoxi)-3-bromo-2-propa-
nol son reunidos con agitación y enfriamiento en presencia de una
cantidad catalítica de ácido para-toluensulfónico, lentamente, con
7,9 g (0,09 moles) de dihidropirano, siendo mantenida la temperatu-
ra en 40°C. Después de que se hubo calentado a 40°C durante 30 minu-
tos más, se añadieron 100 ml de benceno y se agregaron gota a gota
10 1,7 g (0,028 moles) de etiléndiamina. Después de calentar durante
6 horas a 80°C se enfrió, se lavó dos veces con H₂O y la fase orgá-
nica se separó. Tras separar el benceno por destilación quedaron
10,9 g de residuo. Este fue disuelto en 30 ml de HCl diluido y fue
calentado durante 30 minutos a 60-70°C. Después de enfriar se alcali-
15 nizó con NaOH, se extrajo con cloroformo y se lavó con H₂O. Des-
pués de secar sobre Na₂SO₄ el cloroformo fue separado por destila-
ción y el residuo fue purificado sobre una columna de gel de síli-
ce. La base pura fue acidificada con HCl alcohólico en un poco de
etanol y el clorhidrato fue hecho cristalizar por adición de éter.
20 Después de filtrar con succión los cristales fueron recristalizados
nuevamente en alcohol/éter, p. de f.: 187-190°C.

Análogamente se prepararon además los siguientes compues-
tos de la fórmula I.

25

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	p. de f. del clor- hidrato
	2-CN	H	H	H	2	212-215°C
5	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	6	165-168°C
	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	6	133-137°C
	2-CN	H	H	H	8	193-195°C
	2-CN	H	H	H	9	182-185°C
	2-CN	H	H	H	5	202-204°C
10	4-NO ₂	H	H	H	4	217-219°C
	3-CF ₃	H	H	H	6	190-193°C
	4-CH ₃ -CONH-	H	H	H	7	240-242°C
	4-CH ₃ -CONH-	H	H	H	3	271-273°C
	4-CH ₃ -CONH-	H	H	H	4	268-271°C
15	4-CH ₃ -CONH	H	H	H	10	177-178°C (Base)
	4-CH ₃ -CONH	H	H	H	2	270-272°C
	2-CN	H	H	H	3	219-220°C
	2-CN	H	H	H	7	187-190°C
	CH ₃					
20	4-H ^I C ₂ -C ₁ -CH ₃	H	H	H	6	205-207°C

25

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	p. de f. del clor- hidrato
	4-H ₃ CO-CO-	H	H	H	6	252-254°C
	2-CONH ₂	H	H	H	6	175-180°C (Base)
5	4-H ₃ -C-CO-NH-CH ₂ -	H	H	H	6	176-178°C (Base)
	4-H ₃ CO-CO-	H	H	H	4	156-157°C (Base)
	2-O-CH ₂ =CH	H	H	H	6	86-89°C (Base)
	2-CN	5-CH ₃	H	H	6	206-209°C
	4-NO ₂	H	H	H	6	196-198°C
10	4-H ₃ GO-CO-	H	H	H	2	238-240°C
	2,3-Benzo-	H	H	H	6	198-200°C
	4-CN	H	H	H	6	210-211°C
	2-OCH ₃	4-CH	H	H	6	178-182°C
	4-CH ₂ OH	H	H	H	6	285-288°C
15	2-C=CH	H	H	H	6	140-142°C
	2-NH-CO-NHCH ₃	H	H	H	6	150-152°C (Base)
	2-CH ₂ OH	H	H	H	6	156-158°C
	4-tert. C ₄ H ₉	H	H	H	6	223-226°C
	3,4-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	6	255-258°C
20	2,3-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	6	162-163°C
	4-C ₂ H ₅ CO	H	H	H	2	145-148°C (Base)

25

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	p. de f. del clorhidrato
5	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	2	248-251°C
	3-CH ₂ OH	H	H	H	4	189-190°C
	2-CN	H	H	H	4	227-228°C
	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	2	188-190°C
	4-NH-COCH	H	H	H	6	179-181°C (Base)
	2-COOH	H	H	H	2	263-266°C
10	4-NH ₂	H	H	H	4	105-108°C (Base)
	4-NH ₂	3-Br	5-Br	H	6	228-230°C (4HBr)
	2-CH ₂ NH ₂	H	H	H	6	223-226°C
	4-NH ₂	H	H	H	6	129-131°C (Base)
	2-COOH	H	H	H	4	208-209°C
	4-COOH	H	H	H	4	293°C
15	4-COOH	H	H	H	6	287-288°C
	4-COOH	H	H	H	2	300°C
	4-CN	H	H	H	6	207-209°C
	2-CN	H	H	CH ₃	2	152-154°C (Dioxala to)
	2-CN	4-Cl	6-Cl	H	5	227-228°C
	2-Cl	5-CH ₃	H	H	4	233-235°C
20	2-Cl	5-CH ₃	H	H	2	255-260°C
	2-Cl	5-CH ₃	H	CH ₃	6	185-189°C
	2-Cl	5-CH ₃	H	H	6	207-210°C
	3-CH ₃	H	H i-C ₃	H ₇	2	75-80°C (Dioxala to)
	2-CN	H	H i-C ₃	H ₇	6	189-192°C
	2-Cl	5-CH ₃	H i-C ₃	H ₇	6	187-189°C

La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 6 de Marzo de 1972, bajo el nº P 22 10 620.3 y el 11 de Diciembre de 1.972, bajo el nº P 22 60 444.0, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

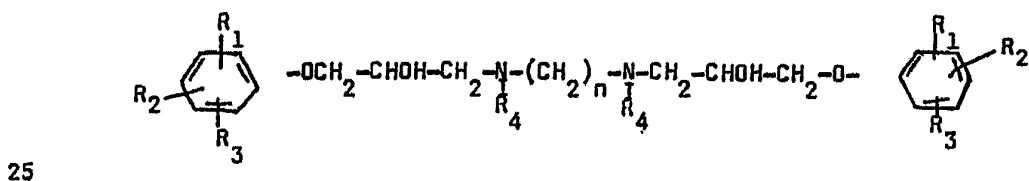
10

REIVINDICACIONES

15

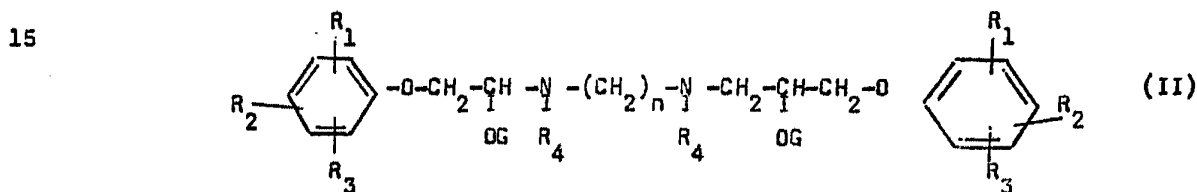
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos N, N'-bis- α , ω -di-aminoalcanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general I



en donde R_1 significa un grupo con la fórmula $-(CH_2)_x-CN$, $-(CH_2)_x-NH_2$,
 $-(CH_2)_x-NH-COOR_5$ (significando R_5 un grupo alcoholilo con 1 a 3 átomos
de carbono), $-(CH_2)_x-NH$ -acilo (representando "acilo" preferiblemente
un acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbono o benzofilo), $-(CH_2)_x-$
5 $-NHCO-NR_6R_7$ (significando R_6 y R_7 , independientemente entre sí, hi-
drogeno, un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo al-
quenilo con 3 a 5 átomos de carbono o, juntamente con el átomo de nitró-
geno, un grupo piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o pirimidinilo
y representando un número entero de 0 a 3, o R_1 representa $-OH$, $-COOH$,
10 $COOR$ (significando R un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono,
preferiblemente metilo), $CONH_2$, un grupo alcoholilo con 4 ó 5 átomos
de carbono (preferiblemente terbutilo o teramilo), un grupo alcoxi
con 4 ó 5 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 3 a 5 átomos de
15 carbono (preferiblemente alilo), un grupo alquinilo con 2 a 5 átomos
de carbono (preferiblemente etinilo), un grupo alqueniloxi o alqui-
niloxi con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo aliloxi
o propargiloxi), un grupo acilo alifático con 1 a 5 átomos de carbo-
no o un grupo acilo aromático con 7 a 11 átomos de carbono eventual-
mente sustituido con halógeno, alcoholilo inferior o alcoxi inferior,
20 un grupo alcoholitilo con 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , un grupo hidro-
xialcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo
hidroximetilo o hidroxietilo), CF_3 , un grupo arilo, aril-alcoholilo in-
ferior, ariloxi, arilamino, aril-alcoxi inferior o ariloxi-alcoholilo
inferior eventualmente sustituido con halógeno, alcoholilo inferior o
25 alcoxi inferior, cuya porción arflica tiene 6 a 10 átomos de carbono

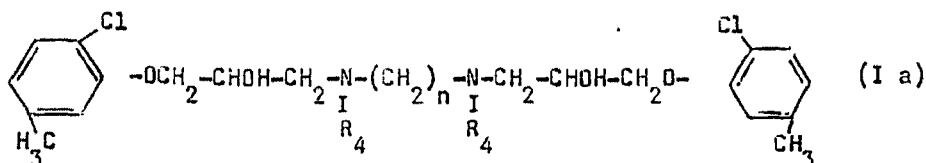
un grupo cicloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alco-
 xialcoholo con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcohol- o dialco-
 hil- (preferiblemente metil o dimetil)-sulfoilnamido con 1 a 4 átomos
 de carbono por grupo alcoholo o halógeno o puede significar también
 5 alcoholo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono; R_2 significa hidróge-
 no, halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alquenoilo o alquenoiloxi con
 hasta 5 átomos de carbono; R_3 significa hidrógeno, halógeno o un gru-
 po alcoholo o alcoxi con hasta 5 átomos de carbono; y R_2 y R_3 forman,
 juntamente con el anillo bencénico, el grupo naftilo, tetralilo, inda-
 10 nilo o indolilo; y R_4 significa alcoholo con hasta 5 átomos de carbo-
 no o un grupo aralcoholo así como n significa un número entero de 1
 a 10, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compa-
 tibles, se hidroliza un compuesto de la fórmula general.



20 en la que R_1 hasta R_4 y n tienen los significados antes citados, y
 G significa un grupo acilo o acetal, y en caso deseado se transforma
 la base obtenida, mediante un ácido apropiado, en una sal por adición
 de ácido fisiológicamente compatible.

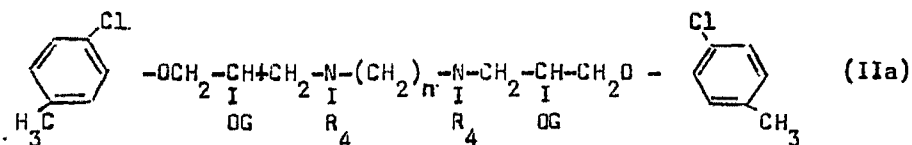
25 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, para la pre-
 paración de nuevos N, N'-bis- \int 3-(2-cloro-5-metil-fenoxi)-2-hidroxi-

-1-propil]- α , ω -diaminoalcanos de la fórmula general.



en la que R_4 significa hidrógeno, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo aralcoholo, y n significa un número de 2 a 10, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado por que se parte de un compuesto de la fórmula general

10



en la que R_4 y n tienen los significados antes citados y x G tiene el significado citado en la reivindicación 1ª.

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos N, N'-Bis-[3-fenoxi sustituido-2-hidroxi-1-propil]- α , ω -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos.

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

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

Madrid,
P. A.

23 OCT 1974

Alberto de Lizasoain
Por Fedeh