



22 OCT 1974

Int. Cl.: C07C, C07D // A.61H

P.- 58.356

Case 1/441+ 1/473
Verfahren e)
Div. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

431262

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE 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- β -FENOXI SUSTITUIDO-2-HIDROXI-1-PROPI β - α ,
 ω -DIAMINOALCANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE' ACTIVOS"

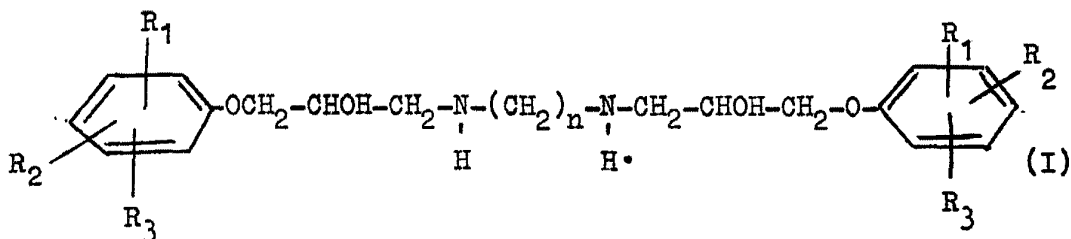
(Clase Internacional C07c)

4.10.74
H.M.C.

23 OCT 1974

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas bis-alcanolaminas racémicas u ópticamente activas y a sus sales por adición de ácido, que son apropiadas como medicamentos.

5 Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general



En esta fórmula los radicales R_1 hasta R_4 están definidos del siguiente modo:

R_1 significa un radical con la fórmula $(CH_2)_x-CN$, $(CH_2)_x-NH_2$, $(CH_2)_x-NH COOR_5$ (significando R_5 un grupo alcoholo 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 benzilo), $(CH_2)_x-NHCO-NR_6R_7$ (significando R_6 y R_7 , independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 3 a 5 átomos de carbono o juntamente con el átomo de nitrógeno un grupo piperidilo, piperazinilo, morfo-



linilo o pirimidinilo) representando x en los casos precedentes un número entero de 0 a 3. R₁ puede significar además: OH, COOH, COOR (significando R un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo), CONH₂, un grupo alcoholilo con 4 ó 5 átomos de carbono (preferiblemente ter-butilo o ter-amilo), un grupo alcoxi con 4 ó 5 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente alilo), un grupo alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono (preferiblemente etinilo), un grupo alqueniloxi o alquiniloxi 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, NO₂, un grupo hidroxialcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF₃, 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 arílica tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholilo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoholi-



lo con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcohol- o dialcohol-(preferiblemente metil- o dimetil-)-sulfo- nilamido con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alcohi- lo o un átomo de halógeno;

5 R_1 , además, puede significar alcohol o al- coxi con 1 a 3 átomos de carbono;

R_2 significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcohol, alcoxi, alqueno o alquenoilo con hasta 5 átomos de carbono;

10 R_3 significa hidrógeno, halógeno o un gru- po alcohol o alcoxi con hasta 5 átomos de carbono;

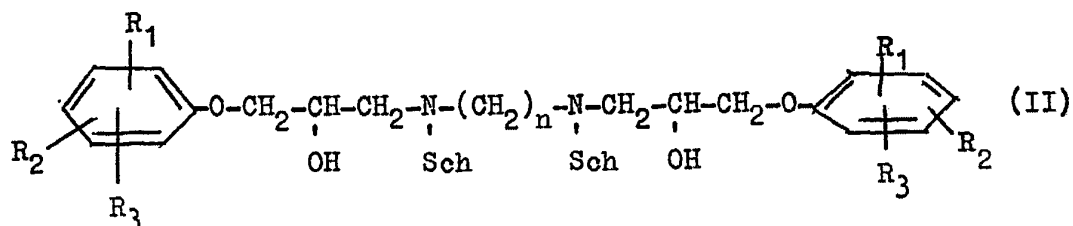
R_2 y R_3 pueden formar juntamente con el ani- llo bencénico el grupo naftilo, tetralilo, indanilo o indolino,

15 n significa un número entero de 1 a 10.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Separación por hidrólisis de un grupo pro- tector Sch a partir de una amina bis-terciaria de la

20 fórmula general II

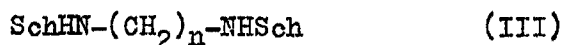


23 OCT



en la que R_1 hasta R_3 así como n tienen los significados arriba citados y Sch significa un grupo aralcoholo, preferiblemente el grupo bencilo.

5 Compuestos de la fórmula general II son preparados convenientemente por reacción de 1-fenoxi-2,3-epoxipropanos sustituidos con diaminas de la fórmula general



10

en donde Sch y n tienen los significados arriba citados.

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

20

Con ácidos fisiológicamente compatibles, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido maleico, ácido láctico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido sulfúrico o ácido tartárico, los compuestos pueden ser transformados en sus
25 sales por adición de ácido.

23 OCT 1974

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 β -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 tanto, los compuestos 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 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 hidroxialcoholo eventualmente ramificado. También, sustancias en las cuales R_1 representa un grupo acilamino (por ejemplo acetamido) o alcohol- (o dialcohol)-sulfonamido (tal como el grupo metilsulfonamido y el grupo dimetilsulfonamido) dispuesto en posición orto o para con respecto a la cadena lateral, tienen valiosos efectos β -bloqueadores cardiosselectivos. También son muy efi-



caces cardioselectivamente 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 prepararse 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 parenteral).

10 La transformación galénica de las sustancias 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 de acuerdo con el invento o sus sales por adición de ácido son apropiados también para la combinación con otros agentes dilata-
15 dores de la coronaria, simpaticomiméticos o tranquilizantes.

25 Los siguientes Ejemplos explican el invento,

23 OCT 1974

pero sin limitarlo:

Ejemplo 1

N,N'-bis-(2-hidroxi-3-~~α~~-naftoxi-1-propil)-1,6-hexametilendiamina . 2 HCl

5 3,7 g de N,N'-bis-(2-hidroxi-3-~~α~~-naftoxi-1-propil)-N,N'-bis-bencil-1,6-hexametilendiamina son hidrogenados en 80 ml de metanol sobre Pd-carbón a 5 atmósferas manométricas y a 60 hasta 80°C. Después de haberse absorbido la cantidad teórica de hidrógeno y
10 de enfriamiento se separa el catalizador. El disolvente es separado por destilación en vacío y el residuo remanente es disuelto en un poco de metanol. Se acidifica con HCl etéreo y se añade éter. El clorhidrato se separa por cristalización en forma incolora. P.
15 de f.: 197-199°C.

Ejemplo 2

N,N'-bis- $\sqrt{1}$ -(2'-cloro-5'-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil- $\sqrt{3}$ -hexameten-1,6-diamina . 2 HCl

20 14,5 g (0,019 moles) de N,N'-bis- $\sqrt{1}$ -(2-cloro-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil- $\sqrt{3}$ -N,N'-dibencilhexameten-1,6-diamina . 2 HCl son hidrogenados en 200 ml de metanol sobre paladio/carbón a 5 atmósferas manométricas/60°C hasta la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno. Después de separarse el catalizador,
25 el disolvente es separado por destilación y el resi-

23 OCT. 1974


duo sólido es recristalizado dos veces en etanol con adición de éter.

Rendimiento: 5,6 g, p. de f.: 207-210°C.

De modo análogo a los ejemplos precedentes

5 se prepararon además los siguientes compuestos de la fórmula general I:

	R ₁	R ₂	R ₃	n	p. de f. del clorhidrato
	2-CN	H	H	2	212-215°C
10	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	6	165-168°C
	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	6	133-137°C
	2-CN	H	H	8	193-195°C
	2-CN	H	H	9	182-185°C
	2-CN	H	H	5	202-204°C
15	4-NO ₂	H	H	4	217-219°C
	3-CF ₃	H	H	6	190-193°C
	4-CH ₃ -CONH-	H	H	7	240-242°C
	4-CH ₃ -CONH-	H	H	3	271-273°C
	4-CH ₃ -CONH-	H	H	4	268-271°C
20	4-CH ₃ -CONH	H	H	10	177-178°C (Base)
	4-CH ₃ -CONH	H	H	2	270-272°C
	2-CN	H	H	3	219-220°C
	2-CN	H	H	7	187-190°C
25	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ 4\text{-H}_5\text{C}_2\text{-C-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	H	H	6	205-207°C


 23 OCT 1971

	R ₁	R ₂	R ₃	n	p. de f. del clorhidrato
	4-H ₃ CO-CO-	H	H	6	252-254°C
5	2-CONH ₂	H	H	6	175-180°C (Base)
	4-H ₃ C-CO-NH-CH ₂ -	H	H	6	176-178°C (Base)
	4-H ₃ CO-CO-	H	H	4	156-157°C (Base)
	2-O-CH ₂ ≡CH	H	H	6	86-89°C (Base)
	2-CN	5-CH ₃	H	6	206-209°C
10	4-NO ₂	H	H	6	196-198°C
	4-H ₃ CO-CO-	H	H	2	238-240°C
	2,3-Benzo-	H	H	6	198-200°C
	4-CN	H	H	6	210-211°C
	2-OCH ₃	4-CN	H	6	178-182°C
15	4-CH ₂ OH	H	H	6	285-288°C
	2-C≡CH	H	H	6	140-142°C
	2-NH-CO-NHCH ₃	H	H	6	150-153°C (Base)
	2-CH ₂ OH	H	H	6	156-158°C
	4-ter. C ₄ H ₉	H	H	6	223-226°C
	3,4-(CH ₂) ₃ -	H	H	6	255-258°C
20	2,3-(CH ₂) ₄ -	H	H	6	162-163°C
	4-C ₂ H ₅ CO	H	H	2	145-148°C (Base)

23 OCT 1974



	R ₁	R ₂	R ₃	n	p. de f. (clorhidrato)
	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	2	248-251°C
	3-CH ₂ OH	H	H	4	189-190°C
5	2-CN	H	H	4	227-228°C
	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	2	188-190°C
	4-NH-COCH ₃	H	H	6	179-181°C (Base)
	2-CN	H	H	6	200-203°C
	2-COOH	H	H	2	263-266°C
10	4-NH ₂	H	H	4	105-108°C (Base)
	4-NH ₂	3-Br	5-Br	6	228-230°C (4-HBr)
	2-CH ₂ NH ₂	H	H	6	223-226°C
	4-NH ₂	H	H	6	129-131°C (Base)
	2-COOH	H	H	4	208-209°C
15	4-COOH	H	H	4	293°C
	4-COOH	H	H	6	287-288°C
	4-COOH	H	H	2	300°C
	4-CN	H	H	6	207-209°C
	2-CN	4-Cl	6-Cl	5	227-228°C
20	2-Cl	5-CH ₃	H	4	233-235°C
	2-Cl	5-CH ₃	H	2	255-260°C

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 6 de 25 Marzo de 1972, bajo el N° P 22 10 620.3 y el 11 de Di-

23 00 1974

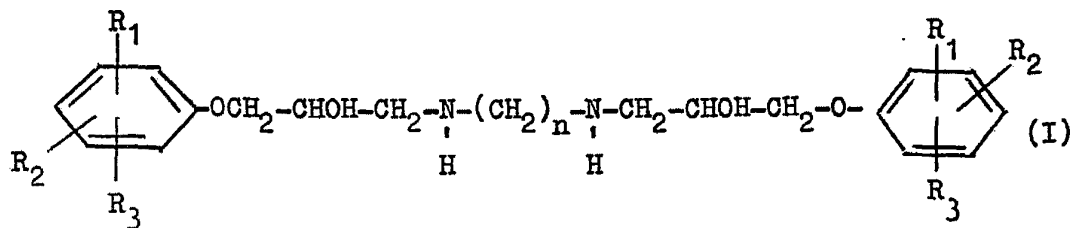
ciembre de 1972, bajo el Nº P 22 60 444.0, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10 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:

15 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas N,N'-bis- $\sqrt{3}$ -fenoxi sustituido-2-hidroxi-1-propil- α,ω -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general I



23 OCT 1974

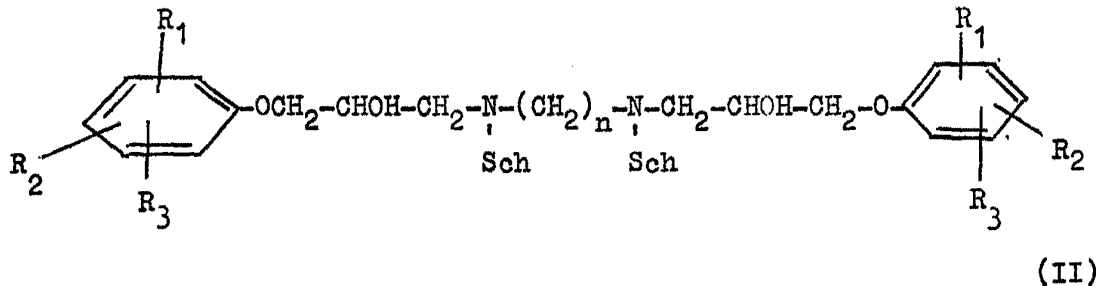
en donde R_1 significa un grupo con la fórmula $-(CH_2)_x-$
-CN, $-(CH_2)_x-NH_2$, $-(CH_2)_x-NH COOR_5$ (significando R_5
un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono),
- $(CH_2)_x-NH$ -acilo (representando "acilo" preferiblemen-
5 te un acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbono o
benzoilo), $-(CH_2)_x-NHCO-NR_6R_7$ (significando R_6 y R_7 ,
independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo al-
coholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alqueni-
lo con 3 a 5 átomos de carbono o, juntamente con el
10 átomo de nitrógeno, un grupo piperídilo, piperazini-
lo, morfolinilo o pirimidinilo) y representando x un
número entero de 0 a 3, o representando R_1 un grupo
OH, COOH, COOR (significando R un grupo alcoholo con
1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo),
15 CONH₂, un grupo alcoholo con 4 ó 5 átomos de carbono
(preferiblemente ter.butilo o ter.amilo), un grupo
alcoxi con 4 ó 5 átomos de carbono, un grupo alqueni-
lo con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente alilo),
un grupo alquinilo con 2 a 5 átomos de carbono (pre-
20 feriblemente etinilo), un grupo alqueniloxi o alqui-
niloxi con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente
el grupo aliloxi o propargiloxi), un grupo acilo ali-
fático con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo acilo
aromático con 7 a 11 átomos de carbono eventualmente
25 sustituido con halógeno, alcoholo inferior, alcoxi in-



23 OCT. 1974

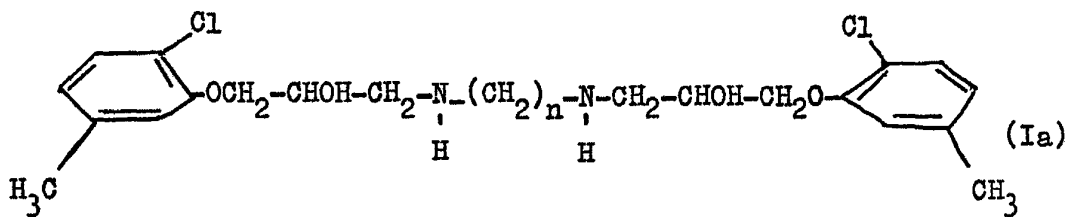
ferior, un grupo alcoholítico con 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , un grupo hidroxialcoholito con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF_3 , un grupo arilo, aril-alcoholito inferior, ariloxi, arilamino, aril-alcoxi inferior o ariloxi-alcoholito inferior eventualmente sustituido con halógeno, alcoholito inferior o alcoxi inferior, cuya porción arílica tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholito con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoholito con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcohol- o dialcohol- (preferiblemente metil o dimetil)-sulfonilamido con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alcoholito o halógeno o, pudiendo significar R_1 también alcoholito o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono; R_2 significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholito, alcoxi, alquénilo o alquéniloxi con hasta 5 átomos de carbono; R_3 significa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholito o alcoxi con hasta 5 átomos de carbono; o R_2 y R_3 forman juntamente con el anillo bencénico el grupo naftilo, tetralilo, indanilo o indolilo, así como n significa un número entero de 1 a 10, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se somete a hidrogenólisis un compuesto de la fórmula general

23 OCT 1974



en la que R_1 y n tienen los significados antes citados, y Sch significa el grupo aralcoholo, preferiblemente el grupo bencilo, y la base obtenida se transforma en caso deseado, con un ácido adecuado, en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible.

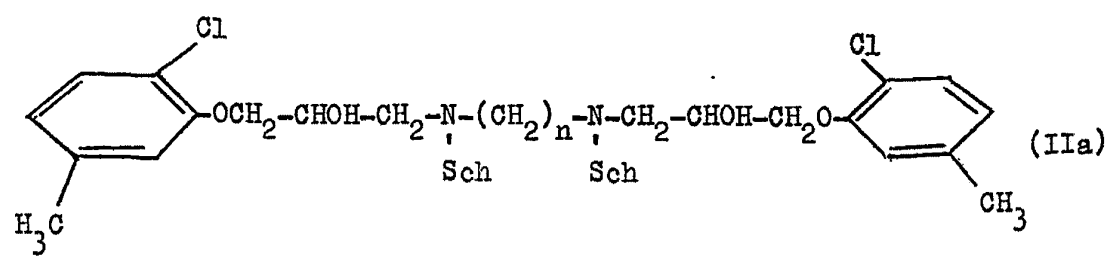
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª para la preparación de nuevos N,N'-bis-[3-(2-cloro-5-metil-fenoxy)-2-hidroxi-1-propil]- α,ω -diaminoalcanos de la fórmula general



en la que n significa un número de 2 a 10, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se parte de un compuesto de la fórmula general

Re

23 OCT 1974



en la que n está definido como antes citado, y Sch tiene el significado en la reivindicación 1ª.

3ª.- Procedimiento para la preparación de
10 nuevos N,N'-bis- $\bar{3}$ -fenoxi sustituido-2-hidroxi-1-propil- $\bar{7}$ - α,ω -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos.

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

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

Madrid 23 OCT. 1974
P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

4.10.74
H.M.C.