

23 OCT 1974

P.- 58.357

Case 1/441+ 1/473
Verfahren f)
Div. III

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

431263

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

Int. Cl.: C07C / 607B // 261K

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

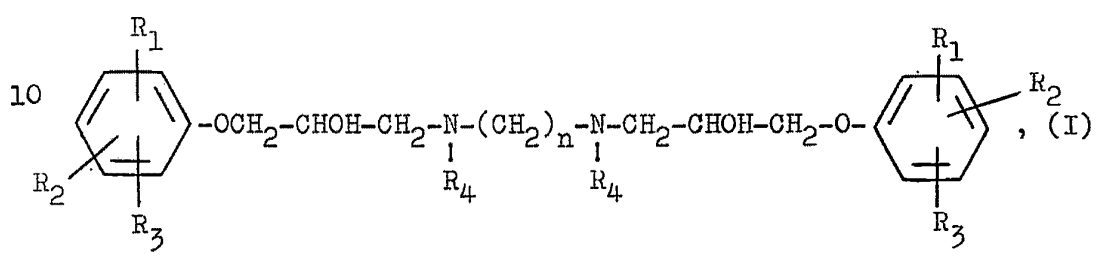
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
N,N'-BIS- β -FENOXI SUSTITUIDO-2-HIDROXI-1-
-PROPILO- α , ω -DIAMINOALCANOS RACEMICOS U
OPTICAMENTE ACTIVOS"

(Clase Internacional C07c)



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

Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general



15 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 alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono), $(CH_2)_x-NH-$

20 -acilo (representando acilo preferiblemente 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 alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 3 a 5

25 átomos de carbono o juntamente con el átomo de nitró-



geno un grupo piperídilo, piperazinilo, morfolinilo o pirimidinilo) representando x en los casos precedentes un número entero de 0 a 3. R_1 puede significar además: OH, -COOH, COOR (significando R un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo), CONH_2 , un grupo alcohilo 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, alcohilo inferior, alcoxi inferior), un grupo alcohiltio con 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , un grupo hidroxialcohilo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF_3 , un grupo arilo, aril-alcohilo inferior, ariloxi, arilemino, aril-alcoxi inferior o ariloxi-alcohilo inferior eventualmente sustituido con halógeno, alcohilo inferior o alcoxi inferior, cuya porción arílica tiene 6 a 10 átomos

23 OCT.



de carbono, un grupo cicloalcohilo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxi alcohilo 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 alcohilo o un átomo de halógeno;

R_1 puede significar, además, alcohilo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono;

R_2 significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcohilo, alcoxi, alquenilo o alqueniloxi con hasta 5 átomos de carbono;

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

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

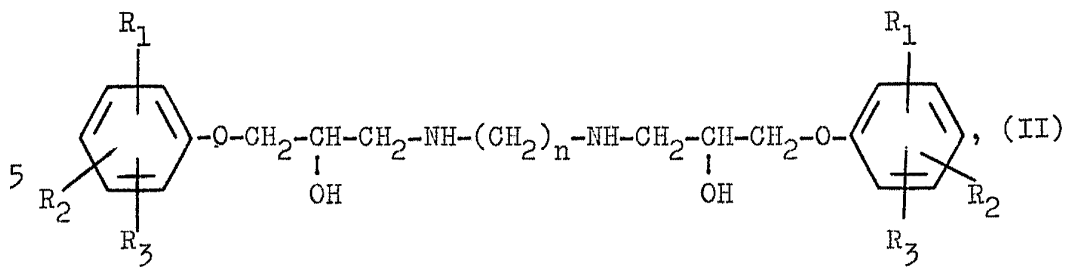
R_4 significa alcohilo con hasta 5 átomos de carbono o un grupo aralcohilo;

n significa un número entero de 1 a 10.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Reacción de un compuesto de la fórmula:

25

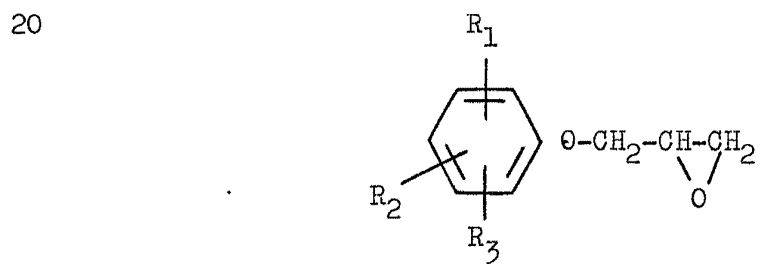


en la que R_1 hasta R_3 y n tienen los significados
 arriba citados, con un agente de alcoholación de
 10 la fórmula



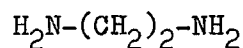
en la que R_4 tiene el significado antes citado y
 15 X significa un átomo de halógeno o un grupo alco-
 hilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

Los compuestos de partida de la fórmu-
 la II pueden obtenerse por reacción de un 1-fenoxi-
 2,3-epoxipropano de la fórmula





en la que R_1 hasta R_3 son como antes definidos, con una alcoholendiamina de la fórmula



5

en la que n tiene los significados antes citados.

Los compuestos de la fórmula general I que se pueden preparar 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 antípodas ópticos. Pueden ser desdoblados con ácidos auxiliares ópticamente activos, tales como por ejemplo ácido di-O,O-para-toluil-D-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 varias propiedades terapéuticas, especialmente β -adrenolíticas y antihipertensivas. Es especialmente importante el bloqueo cardioselectivo 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

15

20

25

23 OCT. 1974

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 hidroxialcohilo 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 eficaces cardiosselectivamente compuestos de la fórmula I, en los cuales R_1 significa un grupo COOH en posición para.

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 parenteral).

La transformación galénica de las sustancias de acuerdo con el invento o de sus sales

23 OCT 1974



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 dilatadores de la coronaria, simpaticomiméticos o tranquilizantes.

El siguiente Ejemplo explica el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1

N,N'-bis-dimetil-N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-cianofeno-
noxi)-1-propil $\sqrt{7}$ -1,2-etilendiamina. 2 (-COOH)₂

4,1 g (0,01 moles) de N,N'-bis- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-cianofenoxi)-1-propil $\sqrt{7}$ -1,2-etilendiamina son

23 OCT 1954

hechos reaccionar a la temperatura de ebullición en 100 ml de CH_3OH con 2,8 g de CH_3I (0,022 moles) en presencia de 4 g de NaHCO_3 . Después de 3 horas se separa el disolvente por destilación, se digiere el residuo con NaOH diluido, se extrae la base por agitación con CHCl_3 , se lava la fase orgánica con H_2O y se seca sobre MgSO_4 . Después de separar por destilación el CHCl_3 , el residuo se purifica por cromatografía en columna. La fracción que contiene la dismina pura es concentrada por evaporación en vacío, el residuo remanente es disuelto en un poco de metanol y se añade una solución de ácido oxálico en acetona. El oxalato se separa por cristalización en forma incolora después de corto tiempo.

Rendimiento: 1,2 g, p. de f.: 152-154°C.
Análogamente al Ejemplo precedente pueden prepararse los siguientes compuestos:

	R_1	R_2	R_3	R_4	n	p. de f.
20	3- CH_3	H	H	i- C_3H_7	2	75 - 80°C (Dioxalato)
	2-CN	H	H	i- C_3H_7	6	189-192°C (2-HCl)
	2-Cl	5- CH_3	H	i- C_3H_7	6	187-189°C (2-HCl)
	2-Cl	5- CH_3	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	6	185-188°C (2-HCl)
	2-Cl	5- CH_3	H	CH_3	6	185-189°C (2-HCl)

25

23 OCT 1974

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 6 de Marzo de 1.972, bajo el nº P 22 10 620.3 y 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.

- REIVINDICACIONES -

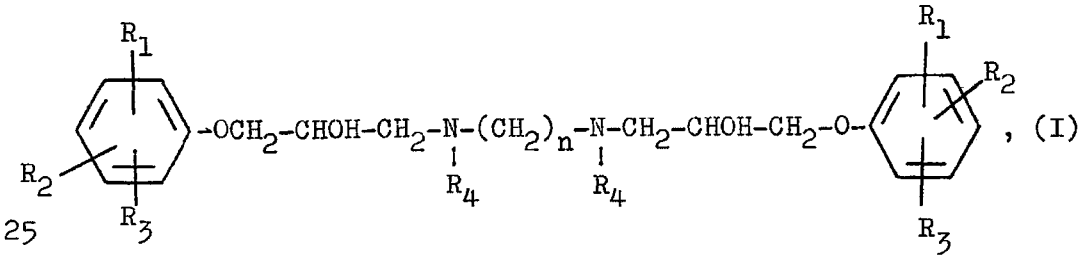
10

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 nuevos N,N'-bis- β -fenoxi sustituido-2-hidroxi-1-propil- α, ω -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general I

20



129



en donde R_1 significa un grupo de 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" preferible-
5 mente un acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbo-
no o benzoilo), $-(CH_2)_x-NHCO-NR_6R_7$ (significando R_6
y R_7 , independientemente entre sí, hidrógeno, un
grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, un gru-
po alquenilo con 3 a 5 átomos de carbono o, junta-
10 mente con el átomo de nitrógeno, un grupo piperidi-
lo, piperazinilo, morfolinilo o pirimidinilo) repre-
sentando x en los casos precedentes un número entero
de 0 a 3, o un radical -OH, -COOH, COOR (significan-
do R un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono,
15 preferiblemente metilo), $CONH_2$, un grupo alcoholilo
con 4 a 5 átomos de carbono (preferiblemente ter.bu-
tilo 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
20 con 2 a 5 átomos de carbono (preferiblemente etini-
lo), un grupo alqueniloxi o alquiniloxi con 3 a 5
átomos de carbono (preferiblemente el grupo aliloxi
o propargiloxi), un grupo acilo alifático con 1 a 5
átomos de carbono o un grupo acilo aromático con 7
25 a 11 átomos de carbono eventualmente sustituido con

23 OCT.

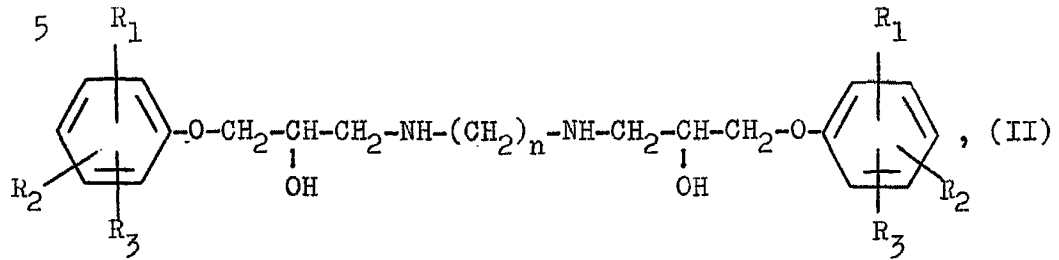


halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, un grupo alcoholitio con 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , un grupo hidroxí alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF_3 , un grupo arilo, aril-alcoholo inferior, ariloxi, arilamino, aril-alcoxi inferior o ariloxi-alcoholo inferior eventualmente sustituido con halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior, cuya porción arílica tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoholo 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 alcoholo o halógeno o puede significar también alcoholo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, R_2 significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alquenilo o alqueniloxi con hasta 5 átomos de carbono; R_3 significa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholo 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; y R_4 significa alcoholo con hasta 5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo, así como n significa un número entero de 1 a 10, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente

Ag

23 OCT 1974

compatibles, caracterizado porque se somete a alcoholación o aralcoholación un compuesto de la fórmula general



10

en la que R_1 hasta R_3 y n tienen los significados antes citados, con un compuesto de la fórmula general

15



(III)

en la que X significa un átomo de halógeno o un grupo alcoholisulfonilo o arilsulfonilo, y eventualmente se transforma una base obtenida, con un ácido
20 adecuado, en su sal por edición de ácido fisiológicamente compatible.

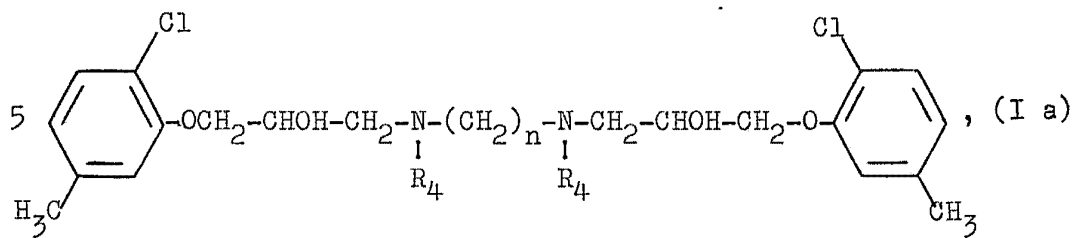
25 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a para la preparación de nuevos N,N'-bis-2-cloro-5-metilfenoxi-2-hidroxi-1-propil- α, ω -diaminoalcanos.

Re

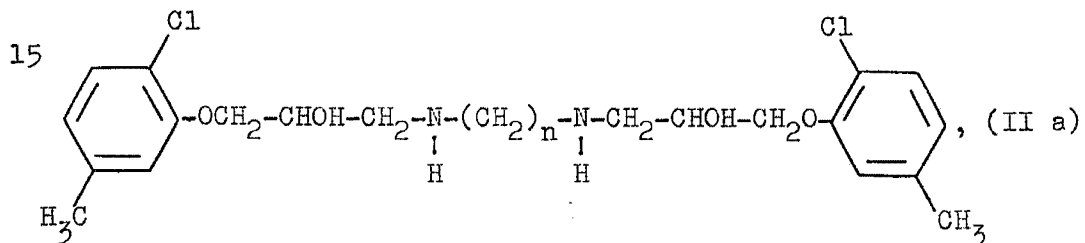
4-10-74

- 13 -

23 OCT 1974



en la que R_4 significa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo aralcoholo, y 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



20 en la que n tiene el significado antes citado.

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos N,N'-bis- β -fenoxi sustituido-2-hidroxi- α , ω -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos.

25 Tal y como se ha descrito en la Memo-

23 OCT. 1974

ria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

5

Madrid,
P.A.

23 OCT. 1974
Alberto de Elzaburu
Por Poder

10

15

20

25

kg

4-10-74
IGF.