

431204

23 OCT. 1974

P.- 58.358

Case 1/441+ 1/473
Verfahren h)
Div. IV

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

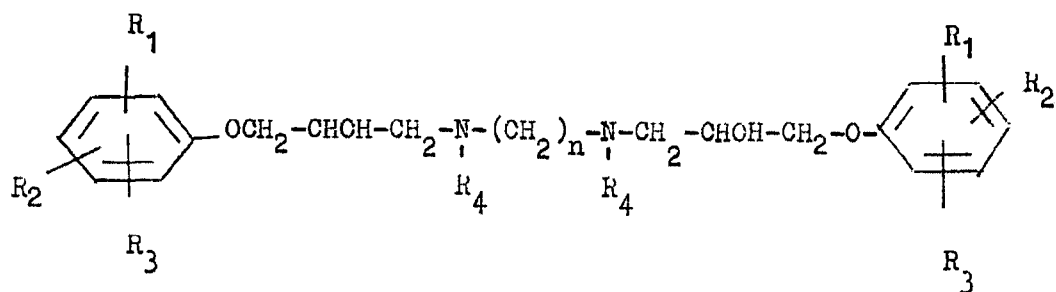
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
N,N'-BIS- 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 apropiadas como medicamentos.

5 Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general



(I)

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 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 benzoilo), $(CH_2)_x-NHCO-NR_6R_7$ (significando R_6 y R_7 , independientemente entre sí, nitrógeno, 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, morfolinilo o pirimidinilo) repre-

20

25

sentando x en los casos precedentes un número entero de 0 a 3. R₁ puede significar además: OH, -COOH, COOR (significando R un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo), CONH₂, 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, NO₂, un grupo hidroxialcohilo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF₃, un grupo arilo, aril-alcohilo inferior, ariloxi, arilamino, aril-alcoxi inferior o ariloxi-alcohilo inferior eventualmente sustituido con halógeno, alcohilo inferior o alcoxi inferior, cuya porción arílica tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalcohilo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxialcohilo con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alconil- o dialcohol- (preferiblemente

metil- o dimetil-)-sulfonilamido con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alcoholo o un átomo de halógeno;

R_1 , además, caso de que R_4 sea diferente de H, puede significar 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;

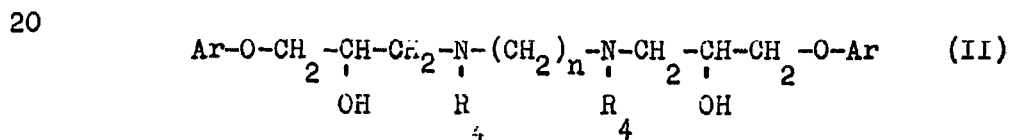
R_3 significa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholo o alcoxi con hasta 5 átomos de carbono, debiendo significar halógeno al menos uno de los radicales R_2 y R_3 ;

R_4 significa hidrógeno, alcoholo con hasta 5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo;

n significa un número entero de 1 a 10.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

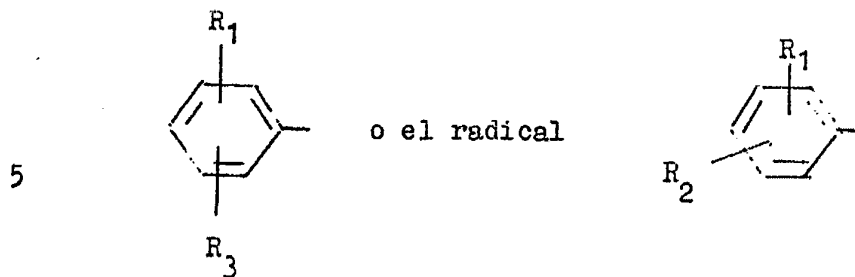
Halo_genación de compuestos de la fórmula general II



en la que R_4 y n tienen los significados arriba citados

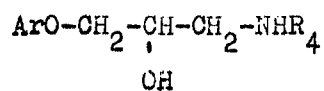
25

y Ar significa el radical

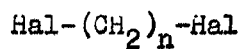


10 (en donde R_1 y R_3 ó R_1 y R_2 tienen los significados arriba citados). Esto puede efectuarse por ejemplo por reacción con cloro o bromo en ácido acético o con una mezcla de peróxido de hidrógeno y el correspondiente ácido halohídrico a temperatura elevada.

15 Los compuestos de partida de la fórmula II pueden obtenerse por reacción de ariloxipropanaminas de la fórmula



20 en la que Ar y R_4 tienen los significados anteriores, con dihalogenuros de alcoholeno de la fórmula



en la que n se define tal como se ha citado antes, y Hal significa un átomo de halógeno.

25 Los compuestos de la fórmula general I que

pueden prepararse 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-D-tartárico.

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 sales por adición de ácido.

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 B_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 insa-

turado dispuesto en posición orto o para con respecto a la cadena lateral tal como CN, etinilo, alilo, aliloxi o propargiloxi.

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
15 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 di-
20 solución. 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.

25 Los siguientes Ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1

N,N'-bis-2-hidroxi-3-(3',5'-dibromo-4'-aminofenoxi)-1-propil-1,6-hexametilendiamina. 4 HBr.

5 1,115 g (0,0025 moles) de N,N'-bis-2-hidroxi-3-(4'-aminofenoxi)-1-propil-1,6-hexametilendiamina son calentados a 45°C juntamente con 12 ml de HBr al 65% y 4 ml de H₂O. Bajo agitación se añaden gota a gota 1,2 g (0,01 moles) de H₂O₂ al 30%. Durante la reacción exotérmica se forman cristales amarillos, que después de terminado el ensayo son filtrados con succión. La 10 sustancia bruta (2,5 g) es recristalizada en metanol con adición de éter.

Rendimiento: 2,1 g, p. de f.: 228-230°C.

Ejemplo 2

15 N,N'-bis-2-hidroxi-3-(2'-ciano-4',6'-diclorofenoxi)-1-propil-1,5-pentametilendiamina. 2 HCl.

4,52 g (0,01 moles) de N,N'-bis-2-hidroxi-3-(2'-cianofenoxi)-1-propil-1,5-pentametilendiamina son disueltos en 50 ml de HCl concentrado y calentados a 40°C. 20 Bajo agitación se añaden gota a gota 2,42 g de H₂O₂, subiendo la temperatura a alrededor de 60°C. Después de una hora más la carga es enfriada, concentrada en vacío y el residuo es alcalinizado por adición de NaOH después de haber extraído con éter. Las porciones básicas son re- 25 cogias en CHCl₃, la fase orgánica es lavada con H₂O y

5 secada sobre $MgSO_4$. El $CHCl_3$ es separado por destilación y la mezcla de bases remanentes es purificada por cromatografía en columna. La diamina es disuelta en un poco de etanol y se añade HCl etéreo. La sustancia se separa por cristalización en forma incolora. Rendimiento 0,8 g, p. de f.: 227-228°C.

De modo correspondiente al Ejemplo 1 se obtuvieron además los siguientes compuestos:

10 N,N'-bis- $\underline{2}$ -hidroxi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoxi)-1-propil $\underline{7}$ -hexametildiamina. 2 HCl a partir de 1-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftoxi)-2,3-epoxipropano y hexametildiamina. P. de f.: 162-163°C.

15 N,N'-bis- $\underline{2}$ -hidroxi-3-(4-ter.butilfenoxi)-1-propil $\underline{7}$ -hexametildiamina a partir de 1-(4-ter.butilfenoxi)-2,3-epoxipropano y hexametildiamina. P. de f.: 223-226°C.

20 N,N'-bis- $\underline{2}$ -hidroxi-3-(5-indaniloxi)-1-propil $\underline{7}$ -hexametildiamina. 2 HCl a partir de 1-(5-indaniloxi)-2,3-epoxipropano y hexametildiamina. P. de f.: 255-258°C.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en La República Federal Alemana, con fecha 6 de Marzo de 1.972, bajo el Número P 22 10 620.3 y 11 de Diciembre de 1.972, Número P 22 60 444.0, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente

5

- REIVINDICACIONES -

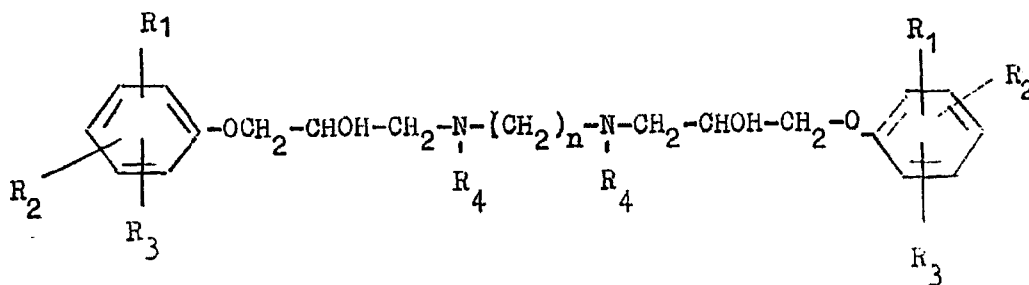
10

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 nuevos N,N'-bis-[3-fenoxi sustituido-2-hidroxi-1-propil]- α, ω -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general I

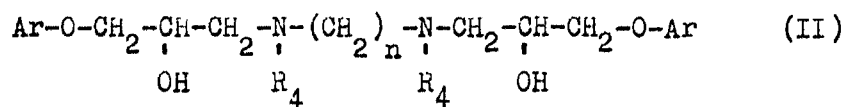
20



en donde R_1 significa un grupo con la fórmula
 $-(CH_2)_x-CN$, $-(CH_2)_x-NH_2$, $-(CH_2)_x-NH COOR_5$ (signifi-
 cando R_5 un grupo alcoholilo con 1 a 3 átomos de car-
 bono), $-(CH_2)_x-NH-acilo$ (representando "acilo" pre-
 5 feriblemente un acilo alifático con 1 a 4 átomos de
 carbono o benzoilo), $-(CH_2)_x-NHCO-NR_6R_7$ (significan-
 do 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 átomos de carbono o, junta-
 10 mente con el átomo de nitrógeno, un grupo piperidilo,
 piperazinilo, morfolinilo o pirimidinilo) y represen-
 tando x un número entero de 0 a 3, o un grupo OH,
 COOH, COOR (significando R un grupo alcoholilo con 1 a
 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo), $CONH_2$,
 15 un grupo alcoholilo con 4 ó 5 átomos de carbono (pfe-
 riblemente 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 (pfe-
 20 riblemente etinilo), un grupo alqueniloxi o alquini-
 loxi con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el
 grupo aliloxi o propargiloxi), un grupo acilo alifáti-
 co con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo acilo aromá-
 tico con 7 a 11 átomos de carbono eventualmente susti-
 25 tuido con halógeno, alcoholilo inferior, alcoxi inferior,

un grupo alcohílico con 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 ,
un grupo hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono
(preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF_3 , un grupo arilo, aril-alcoholo inferior,
5 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
10 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, caso de que R_4 sea
diferente de n , R_1 puede significar también alcoholo
15 o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, R_2 significa
hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alqueno-
nilo o alquenoiloxi con hasta 5 átomos de carbono; R_3
significa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholo o
alcoxi con hasta 5 átomos de carbono, debiendo signi-
20 ficar halógeno al menos uno de los radicales R_2 o R_3 ;
y R_4 significa hidrógeno, 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 compatibles, caracte-
25 rizado porque se someten a halogenación un compuesto

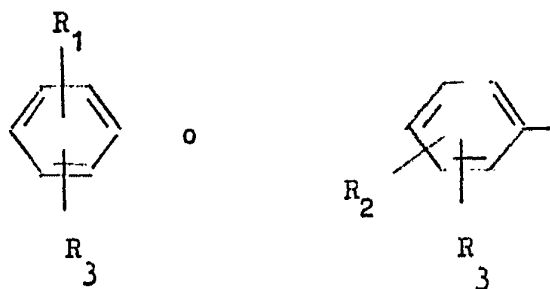
de la fórmula general II



5

en la que R_4 y n tienen los significados arriba citados y Ar significa el radical

10



(en donde R_1 y R_3 ó R_2 y R_3 tienen los significados arriba citados); y la base obtenida se transforma en caso deseado en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible por reacción con ácidos apropiados.

15

20

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos N,N'-bis- β -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.

25

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

Madrid, 23 OCT. 1974

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Fedet

4.10.74/RTA.-