

431265

23 OCT. 1974

P.- 58.359

Case 1/441+ 1/473
Verfahren i)
Div. V.

C07c: D // Balth

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

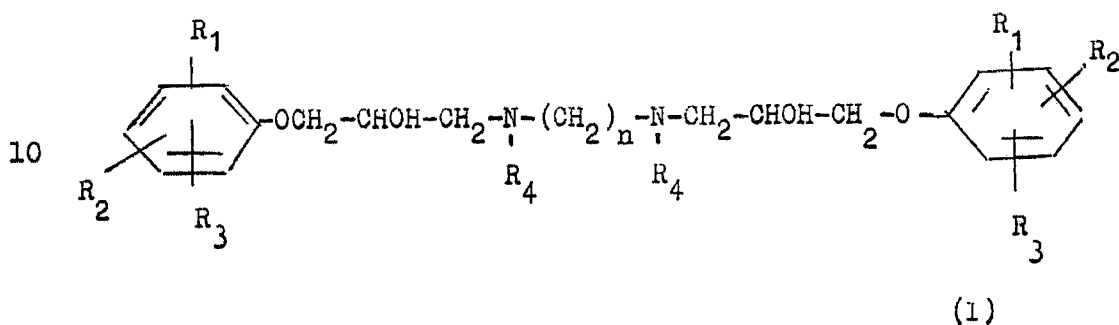
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS N,N'-
BIS- β -FEROXI SUSTITUIDO-2-HIDROXI-1-PROPII γ - α , ω -DIALI
NOALCANOS 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 adecuadas como medicamentos.

5 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 alcohol 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, hidrógeno, un grupo alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alqueno 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 alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo), CONH₂, un grupo alcoholo con 4 o 5 átomos de carbono (preferiblemente terbutilo o ter-amilo), un grupo alcoxi con 4 ó 5 átomos de carbono, un grupo alqueno con 3 a 5 átomos de carbono (preferiblemente alilo), un grupo alquino con 2 a 5 átomos de carbono (preferiblemente etinilo), un grupo alquenoxi o alquinoxio 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, alcoholo inferior, alcoxi inferior, un grupo alcoholítico con 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, un grupo hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF₃, 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 alcoxi-alcoholo con 2 a 4 átomos de carbono o un grupo alcohol- o dialcohol-(preferiblemente metil- o dimetil-)-sulfonilamino

con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alcoholo o un átomo de halógeno.

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

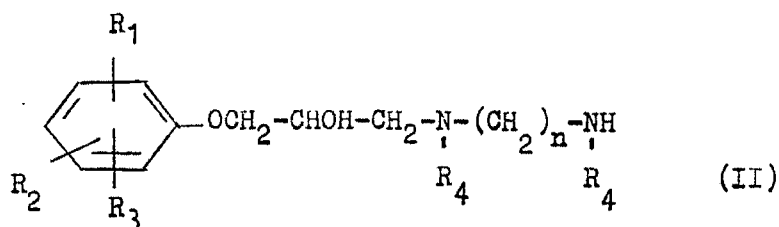
R_2 significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alqueno o alquenilo con hasta 5 átomos de carbono;

10 R_3 significa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholo o alcoxi con hasta 5 átomos de carbono, R_2 y R_3 pueden formar, juntamente con el anillo bencénico, el grupo naftilo, tetralilo, indanilo o indolilo;

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

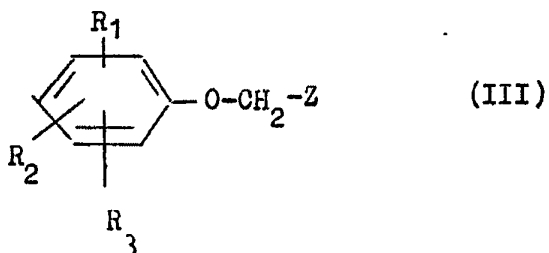
15 n significa un número entero de 1 a 10.

20 El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I resulta porque se hace reaccionar una N-(3-fenoxi sustituido-2-hidroxipropil)-alcoholendiamina de la fórmula general



en la que R_1 hasta R_4 y n tienen los significados antes citados, con un epóxido o una halogenohidrina de la fórmula general

5

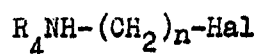


10

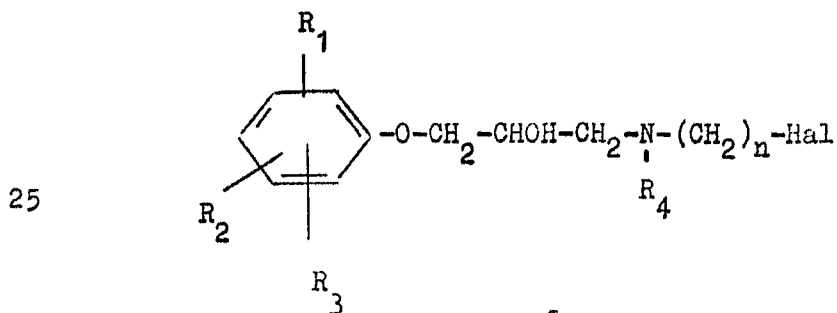
en la que R_1 hasta R_3 tienen los significados antes citados, y Z significa el grupo $\begin{matrix} -CH-CH_2 \\ \diagdown \quad / \\ O \end{matrix}$ o $-CH-CH_2Hal$

(Hal = halógeno).

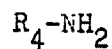
Compuestos de partida de la fórmula II pueden prepararse por reacción de 1-fenoxi-2,3-epoxi-
 15 propanos con halogenoalcoholaminas de la fórmula



en la que R_4 y Hal tienen los significados anteriores,
 20 y por reacción ulterior de los compuestos allí formados de la fórmula



en la que R₁ hasta R₄ y Hal son como antes definidos,
con aminas de la fórmula



5 en la que R₄ tiene el significado citado.

Los compuestos de la fórmula general I que
pueden ser preparados de acuerdo con el invento po-
seen dos átomos de carbono asimétricos y por lo tan-
to se presentan como racematos así como también en
10 forma de los antípodas ópticos. Pueden ser desdobra-
dos con ácidos auxiliares ópticamente activos, tales
como por ejemplo ácido di-O,O-para-toluil-D-tartá-
rico.

Los compuestos de la fórmula general I o
15 sus sales por adición de ácido fisiológicamente com-
patibles han mostrado en el ensayo con animales va-
liosias propiedades terapéuticas, especialmente (β-adre-
nolíticas y antihipertensivas. Es especialmente impor-
tante el bloqueo cardiosselectivo de los (β-recepto-
20 res del corazón, el llamado efecto B₁ que es provoca-
do por los compuestos citados. Por lo tanto, los com-
puestos 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
25 sanguínea, en la medicina humana. En tal caso son es-

pecialmente valiosos los compuestos en los cuales
R₁ representa un sustituyente insaturado dispuesto
en posición orto o para con respecto a la cadena la-
teral tal como CN, etinilo, alilo, aliloxi o propar-
5 giloxi. Tiene buenos efectos sobre la intensidad de
la acción la sustitución individual con un grupo hi-
droxialcoholo eventualmente ramificado. También, sus-
tancias en las cuales R₁ representa un grupo acilami-
no (por ejemplo acetamido) o alcohol- (o dialcohol)-
10 -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 cardioselectivos.
También son muy eficaces cardioselectivamente com-
15 puestos de la fórmula I, en los cuales R₁ significa
un grupo COOH en posición para. Se ha de resaltar co-
mo especialmente valiosa por ejemplo la N,N'-bis[2-
hidroxi-3-(2-cianofenoxi)-1-propil]-1,6-hexametilen-
diamina.

20 La dosis individual de las sustancias que
pueden ser preparadas 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).

25 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 dilatadores de la coronaria, simpaticomiméticos o tranquilizantes.

El siguiente Ejemplo explica el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo

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

1,45 g (0,005 moles) de 1-(2'-cianofenoxi)-3-(6'-aminohexilamino)-2-propanol son calentados a reflujo durante 3 horas en 20 ml de metanol con 0,88 g (0,005 moles) de 1-(2-cianofenoxi)-2,3-epoxipropano. Después de enfriamiento, el disolvente es concentrado

por evaporación y el residuo es digerido con HCl diluido. Después de filtración sobre carbón activo el producto filtrado es mezclado cuidadosamente con NaOH. Las porciones básicas que precipitan entre pH 7,5 y 8,5 son recogidas en éter, lavadas con H₂O y secadas sobre MgSO₄. El éter es separado por destilación, el residuo es disuelto en un poco de metanol y se añade HCl etéreo. Se separa por cristalización un clorhidrato incoloro de punto de fusión 199-202°C.

10 Análogamente al Ejemplo precedente pueden prepararse los siguientes compuestos de la fórmula I

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	p. de f. del clorhidrato
15	2-CN	H	H	H	2	212-215°C
	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
20	2-CN	H	H	H	5	202-204°C
	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
25	4-CH ₃ -CONH	H	H	H	4	268-271°C

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	p. de f. del clor- hidrato
	4-CH ₃ -CONH	H	H	H	10	177-178°C (Base)
	4-CH ₃ -CONH	H	H	H	2	270-272°C
5	2-CN	H	H	H	3	219-220°C
	2-CN	H	H	H	7	187-190°C
	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ 4-\text{H}_5\text{C}_2-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	H	H	H	6	205-207°C
10	4-H ₃ CO-CO-	H	H	H	6	252-254°C
	2-CONH ₂	H	H	H	6	175-180°C (Base)
	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)
15	2-CN	5-CH ₃	H	H	6	206-209°C
	4-NO ₂	H	H	H	6	196-198°C
	4-H ₃ CO-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
20	2-OCH ₃	4-CN	H	H	6	178-182°C
	4-CH ₂ OH	H	H	H	6	285-288°C
	2-C≡CH	H	H	H	6	140-142°C
	2-NH-CO-NHCH ₃	H	H	H	6	150-153°C (Base)
	2-CH ₂ OH	H	H	H	6	156-158°C
25	4-ter. C ₄ H ₉	H	H	H	6	223-226°C
	3,4-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	6	255-258°C

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	p. de f. del clor- hidrato
	2,3-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	6	162-163°C
5	4-C ₂ H ₅ CO	H	H	H	2	145-148°C (Base)
	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	180-190°C
10	4-NH-COCH	H	H	H	6	179-181°C (Base)
	2-COOH	H	H	H	2	263-266°C
	4-NH ₂	H	H	H	4	105-108°C (Base)
	4-NH ₂	3-Br	5-Br	H	6	228-230°C (4-HBr)
	2-CH ₂ NH ₂	H	H	H	6	223-226°C
15	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
	4-COOH	H	H	H	6	287-280°C
	4-COOH	H	H	H	2	300°C
20	4-CN	H	H	H	6	207-209°C
	2-CN	H	H	CH ₃	2	152-154°C (Dioxalato)
	2-CN	4-Cl	6-Cl	H	5	227-228°C
	2-Cl	5-CH ₃	H	H	4	233-235°C
	2-Cl	5-CH ₃	H	H	2	255-260°C
25	2-Cl	5-CH ₃	H	CH ₃	6	185-189°C

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	p. de f. del clor- hidrato
	2-Cl	5-CH ₃	H	H	6	207-210°C
	3-CH ₃	H	H iso	C ₃ H ₇	2	75-80°C (Dioxalato)
5	2-CN	H	H iso	C ₃ H ₇	6	189-192°C
	2-Cl	5-CH ₃	H iso	C ₃ H ₇	6	187-189°C

La presente solicitud que corresponde a la presentada en 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 Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

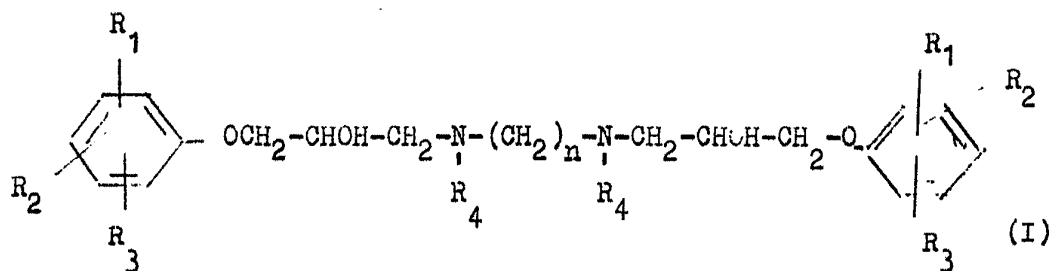
20

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:

25

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

5



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" 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 alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenoilo con 3 a 5 átomos de carbono o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un grupo piperidilo, iperazínilo, morfolinilo o pirimidinilo), y representando x un número entero de 0 a 3, o un radical OH , $COOH$, $COOR$ (significando R un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo), $CONH_2$, un grupo alcoholo con 4 ó 5 átomos de

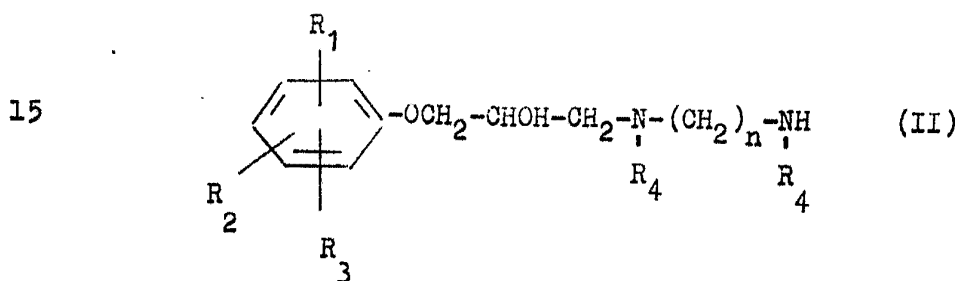
15

20

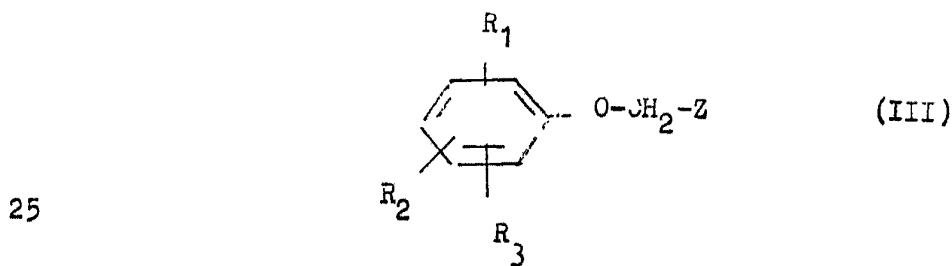
25

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 alifático con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo acilo aromático con 7 a 11 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, un grupo alcoholtilio con 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, un grupo hidroxialcoholo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF₃, 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, caso de que R₄ sea diferente de H, puede significar también alcoholo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, R₂ significa hi-

drógeno, halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alqueni-
 lo 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
 5 forman, juntamente con el anillo bencénico, el grupo
 naftilo, tetralilo, indanilo o indolilo y R_4 signifi-
 ca 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 de sus sales por adición de
 10 ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado por-
 que se hace reaccionar una N-(3-fenoxi sustituido-2-
 hidroxipropil)-alcoholendiamina de la fórmula general



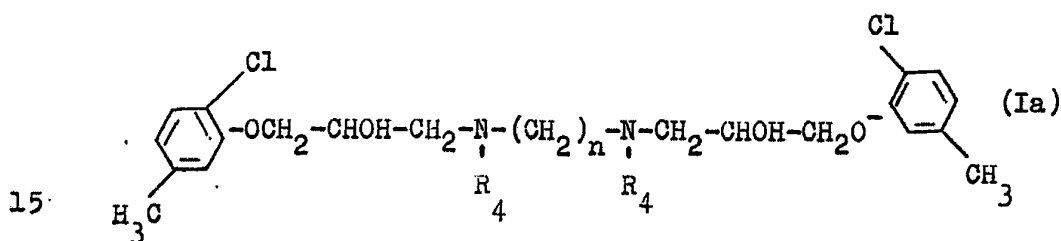
en la que R_1 hasta R_4 tienen los significados antes
 20 citados, con un epóxido o una halogenohidrina de la
 fórmula general



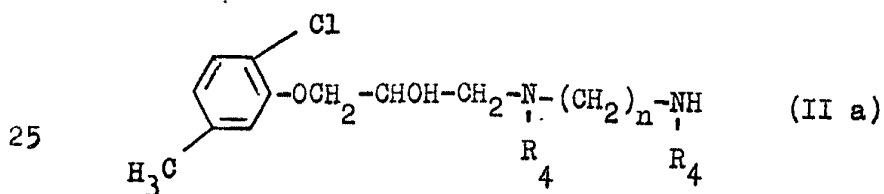
en la que R₁ hasta R₃ tienen los significados antes citados, y Z significa el grupo $\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad / \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$ ó

5 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ (Hal = halógeno), y la base obtenida se transforma en caso deseado, con un ácido apropiado, en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a para la preparación de nuevos N,N'-bis- β -(2-cloro-5-metil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil- γ - ω -diaminoalcanos de la fórmula general

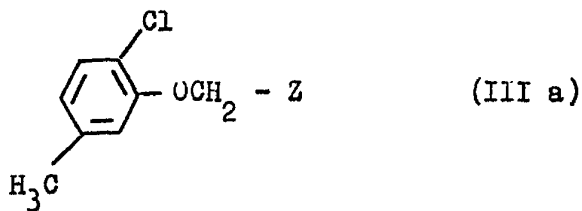


en la que R₄ significa hidrógeno, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo aralcoholo, y n significa un número de 2 a 10, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que R_4 y n tienen los significados antes citados, con un epóxido o una halogenohidrina de la fórmula general

5



10

en la que Z tiene el significado citado en la reivindicación 1ª.

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

15

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

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

20

Madrid,

23 OCT. 1974
Alberto de Elzoburu
Por Fedec

P.A.

2.10.74/RTA.-