

16310

23 OCT. 1974

P.- 58.360

Case 1/441+ 1/473  
Verfahren k)  
Div. VI

MEMORIA DESCRIPTIVA

*CO7c/D/A6/E*

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

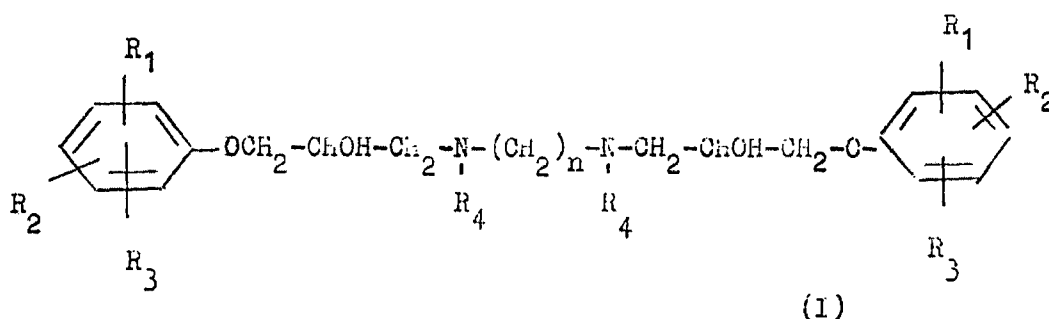
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS N,N'-  
BIS- $\beta$ -FEROXI SUSTITUIDO-2-HIDROXI-1-PROPILO- $\alpha$ , $\omega$   
-DIAMINOALCANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"

(Clase Internacional CO7c)

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



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),

20  $(CH_2)_x-NHCO-NR_6R_7$  (significando  $R_6$  y  $R_7$ , independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo con 3 a 5 átomos de carbono o juntamente con el átomo de nitrógeno

25 no un heterociclo de 5 ó 6 miembros, preferiblemente un

grupo piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o pirimidinilo) representando x en los casos precedentes un número entero de 0 a 3.  $R_1$  puede significar además:

5 CH, COOH, COOR (significando R un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo), CONH<sub>2</sub>, 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

10 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 radical acilo aromático con 7 a 11 átomos de carbono eventualmente sustituido con halógeno, alcoholilo inferior, alcoxi inferior), un grupo alcoholiltio con 1 a 4 átomos

15 de carbono, NO<sub>2</sub>, un grupo hidroxialcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono (preferiblemente el grupo hidroximetilo o hidroxietilo), CF<sub>3</sub>, 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

20 cicloalcoholilo con 3 a 7 átomos de carbono, un grupo al-

25

coialcoholo 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 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;

10  $R_2$  significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alquénilo o alquéniloxi con hasta 5 átomos de carbono;

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

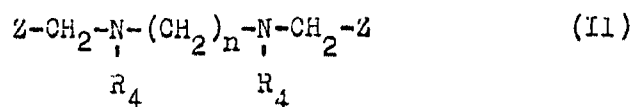
15  $R_2$  y  $R_3$  pueden formar, juntamente el anillo bencénico, el grupo naftilo, tetralilo, indanilo o indolilo,

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

n significa un número entero de 1 a 10.

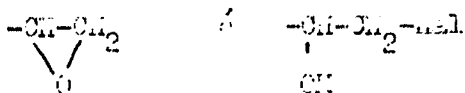
20 Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



25

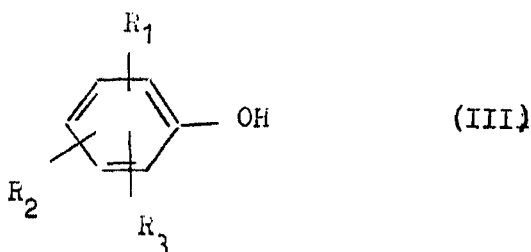
en la que  $R_4$  y  $n$  tienen los significados antes citados, y  $Z$  significa el grupo



5

(hal = halógeno), con un fenol de la fórmula general

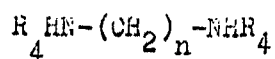
10



en la que  $R_1$  hasta  $R_3$  tienen los significados antes citados o con su sal.

15

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden obtenerse, a partir de compuestos de la fórmula



20

en la que  $R_4$  y  $n$  son como antes definidos mediante reacción con epíclorhidrina. Las halogenohidrinas de la fórmula II pueden transformarse, mediante lejía de sosa acuosa, en los correspondientes epóxidos de la fórmula II.

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 antípodas ópticos. Pueden ser desdoolados con  
5 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 metan-  
10 sulfónico, 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 va-  
15 liosas propiedades terapéuticas, especialmente  $\beta$ -adre nolíticas y antihipertensivas. Es especialmente im- portante el bloqueo cardiselectivo de los  $\beta$ -recep- tores del corazón, el llamado efecto  $B_1$ , que es pro- vocado por los compuestos citados. Por lo tanto, los  
20 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 es- pecialmente valiosos los compuestos en los cuales  $R_1$   
25

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

5 la sustitución individual con un grupo hidroxialconilo eventualmente ramificado. también, sustancias en las cuales R<sub>1</sub> representa un grupo acilamino (por ejemplo acetamido) óalconil- (o dialconil)-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

10  $\beta$ -bloqueadores cardiosselectivos. También son muy eficaces cardiosselectivamente compuestos de la fórmula I, en los cuales R<sub>1</sub> significa un grupo COOH en posición para. Se ha de resaltar como especialmente valiosa por ejemplo la N,N'-bis[2-hidroxi-3-(2-cianofenoxi)-1-propil]-1,6-hexametilendiamina.

15

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).

20

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 galénica

25

cas usuales, tales como soluciones, emulsiones, table-  
tas, grageas, supositorios o formas de liberación re-  
tardadas, puede efectuarse de manera conocida hacien-  
do uso de los agentes auxiliares, excipientes, dis-  
5 gregantes, aglutinantes, de revestimiento o lubrican-  
tes gálénicos habituales para ello, sustancias saporí-  
feras, agentes edulcorantes, agentes para lograr un  
efecto de liberación retardada o agentes favorecedo-  
res de la disolución. Los compuestos de acuerdo con el  
10 invento o sus sales por adición de ácido son apropiados  
también para la combinación con otros agentes dilata-  
dores de la coronaria, simpaticomiméticos o tranquili-  
zantes.

El siguiente Ejemplo explica el invento, pe-  
15 ro sin limitarlo:

Ejemplo 1

N,N'-bis-[1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxipropil-3]-propil-  
len-1,3-diamina

20 9,25 g (0,1 moles) de epiclorhidrina fueron  
disueltos en 50 ml de etanol, se añadieron 3,7 g de  
propilen-1,3-diamina -disueltos en 30 ml de etanol- y  
se calentó durante dos horas a 50°C bajo agitación. A  
continuación el disolvente fue separado por destila-  
ción y el residuo fue purificado sobre una columna de  
25 gel de sílice. 4,2 g (0,02 moles) de la N,N'-bis-(2-hi

droxi-3-cloropropil-1)-propilen-1,3-diamina aislada fueron disueltos en 20 ml de metanol y fueron añadidos gota a gota bajo agitación a una solución de 4,8 g (0,04 moles) de 2-cianofenol y 2,2 g de KOH (0,04 moles) en 30 ml de metanol bajo agitación. Luego se calentó a reflujo durante 6 horas hasta ebullición. Después de separar el disolvente por destilación, la mezcla de reacción fue desdoblada sobre una columna de gel de sílice. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron reunidas, la mezcla de disolventes fue separada por destilación, el residuo fue disuelto en un poco de etanol y se añadió HCl etéreo. Los cristales incoloros que se separaron tenían el punto de fusión p. de f.: 217-220°C.

15 Análogamente al Ejemplo precedente se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula I

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	p. de f. del clorhidrato
20	2-CN	H	H	H	2	212-215°C
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	6	165-168°C
	2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	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
25	2-CN	H	H	H	5	202-204°C

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	p. de f. del clor- hidrato
	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	4	217-219°C
5	3-CF <sub>3</sub>	H	H	H	6	190-193°C
	4-CH <sub>3</sub> -CONH-	H	H	H	7	240-242°C
	4-CH <sub>3</sub> -CONH-	H	H	H	3	271-273°C
	4-CH <sub>3</sub> -CONH-	H	H	H	4	268-271°C
	4-CH <sub>3</sub> -CONH	H	H	H	10	177-178°C (Base)
10	4-CH <sub>3</sub> -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
	$  \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
15	4-H <sub>3</sub> CO-CO-	H	H	H	6	252-254°C
	2-CO-NH <sub>2</sub>	H	H	H	6	175-180°C (Base)
	4-H <sub>3</sub> C-CO-NH-CH <sub>2</sub> -	H	H	H	6	176-178°C (Base)
	4-H <sub>3</sub> CO-CO-	H	H	H	4	156-157°C (Base)
20	2-O-CH <sub>2</sub> =CH	H	H	H	6	86-89°C
	2-CN	5-CH <sub>3</sub>	H	H	6	206-209°C
	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	6	196-198°C
	4-H <sub>3</sub> CO-CO-	H	H	H	2	230-240°C
	2,3-Benzo-	H	H	H	6	198-200°C
25	4-CN	H	H	H	6	210-211°C

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	p. de f. del clor- hidrato
	2-OCH <sub>3</sub>	4-CN	H	H	6	178-182°C
	4-CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	6	285-288°C
5	2-C≡CH	H	H	H	6	140-142°C
	2-NH-CO-NHCH <sub>3</sub>	H	H	H	6	150-153°C (Base)
	2-CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	6	156-158°C
	4-Tert. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	6	223-226°C
	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	H	6	255-258°C
10	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	6	162-163°C
	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO	H	H	H	2	145-148°C (Base)
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	2	248-251°C
	3-CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	4	189-190°C
	2-CN	H	H	H	4	227-228°C
15	2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	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
	4-NH <sub>2</sub>	H	H	H	4	105-108°C (Base)
	4-NH <sub>2</sub>	3-Br	5-Br	H	6	228-230°C (4-HBr)
20	2-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H	6	223-226°C
	4-NH <sub>2</sub>	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	287-288°C
25	4-COOH	H	H	H	2	300°C

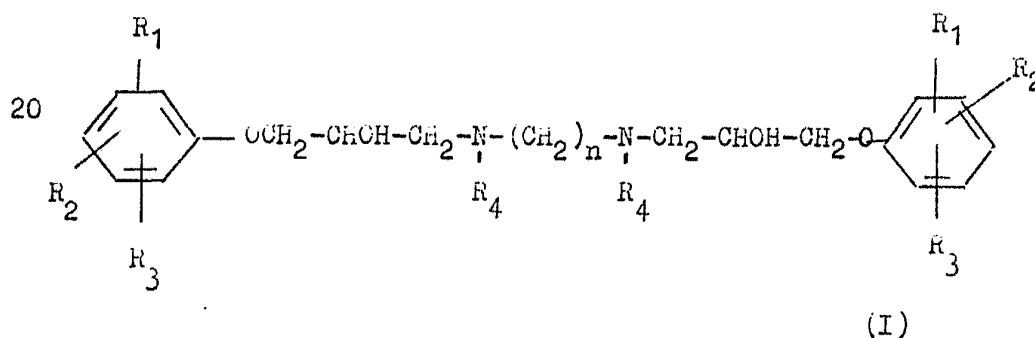
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	p. de f. del clor- hidrato
	4-CN	H	H	H	6	207-209°C
5	2-CN	H	H	CH <sub>3</sub>	2	152-154°C (Dioxalato)
	2-CN	4-Cl	6-Cl	H	5	227-228°C
	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	H	4	233-235°C
	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	H	2	255-260°C
10	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	6	165-189°C
	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	H	6	207-210°C
	3-CH <sub>3</sub>	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2	75-80°C (Dioxalato)
	2-CN	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6	169-192°C
	2-Cl	5-CH <sub>3</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6	167-189°C
15						

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.C, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

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 1º.- Procedimiento para la preparación de nuevos N,N'-bis-[3-tenoxi sustituido-2-hidroxi-1-propil]- $\alpha, \omega$ -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general I



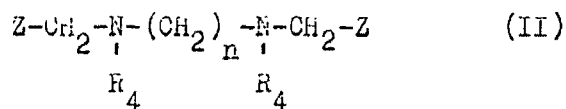
25 en donde  $R_1$  significa un grupo con la fórmula  $-(CH_2)_x-CN$ ,

$-(CH_2)_x-NH_2$ ,  $-(CH_2)_x-NH-COOR_5$  (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 benzoilo),  
5  $-(CH_2)_x-NHCO-NR_6R_7$  (significando  $R_6$  y  $R_7$ , independientemente entre sí, nitrógeno, un grupo alcoholilo 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) representando x en los casos precedentes un número entero de 0 a 3, un grupo  $-CH$ ,  $-COOH$ ,  $COOR$  (significando R un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo),  $COH_2$ , 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 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 alconilitio con 1 a 4 átomos de carbono,  $NO_2$ , un grupo hidroxialcoholilo con 1 a 5 átomos

mos 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, 5 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 10 dimetil)-sulfonilamido con 1 a 4 átomos de carbono por grupo alcoholo o halógeno o, caso de que  $R_4$  sea diferente de H,  $R_1$  puede significar también alcoholo o alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono,  $R_2$  significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, alqueni- 15 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  $R_3$  forman, juntamente con el anillo bencénico, el grupo naf- tilo, tetralilo, indanilo o indolilo y  $R_4$  significa 20 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 ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado por- que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula gene-

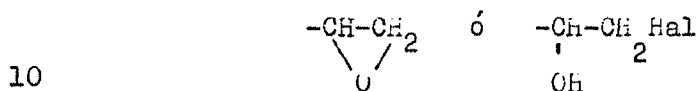
25

ral



5

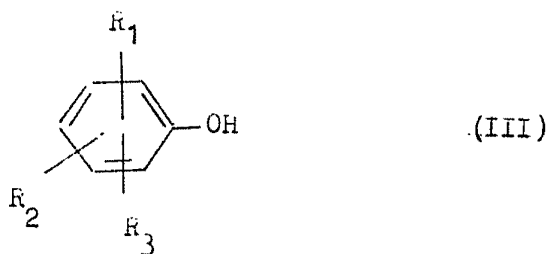
en la que  $\text{R}_4$  y  $n$  tienen los significados antes citados,  
y  $Z$  significa el grupo



10

(Hal = halógeno) con un fenol de la fórmula general

15



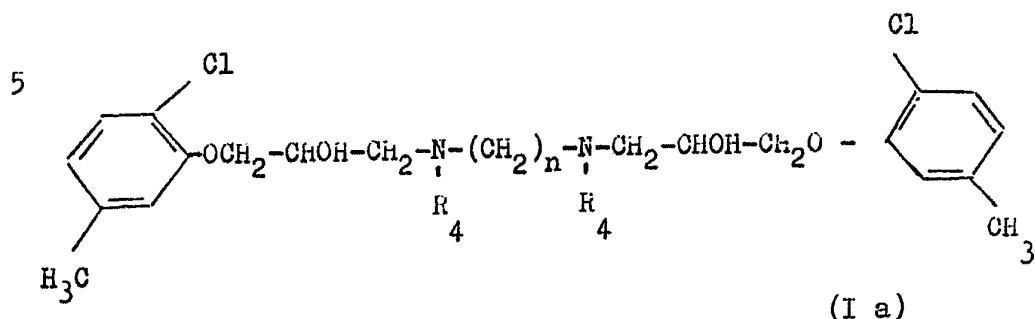
20

en la que  $\text{R}_1$  hasta  $\text{R}_3$  tienen los significados antes citados, o con su sal, y en caso deseado se transforma la base obtenida, con un ácido apropiado, en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible.

25

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> para la preparación de nuevos  $\text{N,N}'$ -bis- $\beta$ -(2-cloro-

-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-1-propil]- $\omega$ -diaminoalcanos de la fórmula general



10 en la que  $R_4$  significa hidrógeno, alconilo 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 como fenol de la fórmula general III se utiliza 2-cloro-5-metilfenol.

15 3\*.- Procedimiento para la preparación de nuevos N,N'-bis-[3-fenoxi sustituido-2-hidroxi-1-propil]- $\omega$ -diaminoalcanos racémicos u ópticamente activos.

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

25

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

Madrid,

P.A. 23 OCT. 1974

Alberto G. ...  
Per Rodas  
A k

3.10.74/MTA.-