

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	482880	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		26 de Julio de 1979	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

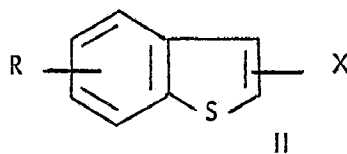
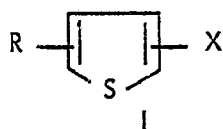
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D 233/24, 233/54	A61K 31/38
54 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparación de 3-amino-1-(2 ó 3-tieniloxi)-2-propanoles y 3-amino-1-(2 ó 3-benzo-[b]-tieniloxi)-2-propanoles"		
71 SOLICITANTE (S)		
Consejo Superior de Investigaciones Científicas		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Serrano, 117 Madrid-6		
72 INVENTOR (ES)		
Santiago Conde Ruzafa, Carlos Corral Saleta y Jaime Lissavetzky Díez.		
73 TITULAR (ES)		
Consejo Superior de Investigaciones Científicas		
74 REPRESENTANTE		
D. Javier Trueba Gutierrez		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una serie de compuestos que incluyen al isómero benzo- β -tiofénico del propranolol, útiles como agentes bloqueantes de la neurotransmisión β -adrenérgica, con las implicaciones terapéuticas que ello supone, en el sentido de sus propiedades farmacológicas utilizables en el tratamiento de arritmias cardíacas, angina de pecho, hipertensión, migraña, ansiedad, temblor esencial, cardiomiopatía obstructiva y esquizofrenia, caracterizados por las fórmulas generales I y II siguientes

10



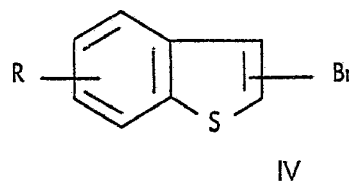
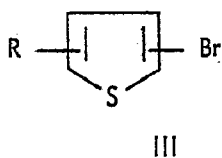
15

en las que X representa la cadena oxipropanolamínica $-O-CH_2-CHOH-CH_2-NH-R'$ y puede estar situada en cualquiera de las dos posiciones posibles 2 ó 3 del núcleo tiofénico y R, hidrógeno o cualquier otro sustituyente apropiado para este tipo de compuestos, pudiendo estar situado en cualquier posición de la molécula que no sea la ocupada por X. R' puede ser cualquier radical alquilo, aralquilo o ariloxialquilo, pero desde el punto de vista de la actividad, y aunque no debe limitar el alcance de la fórmula, se prefiere que sea un grupo isopropilo, terc. butilo, 3,4-dimetoxifenil-etilo ó 4-aceramidofenilo-xietilo.

20

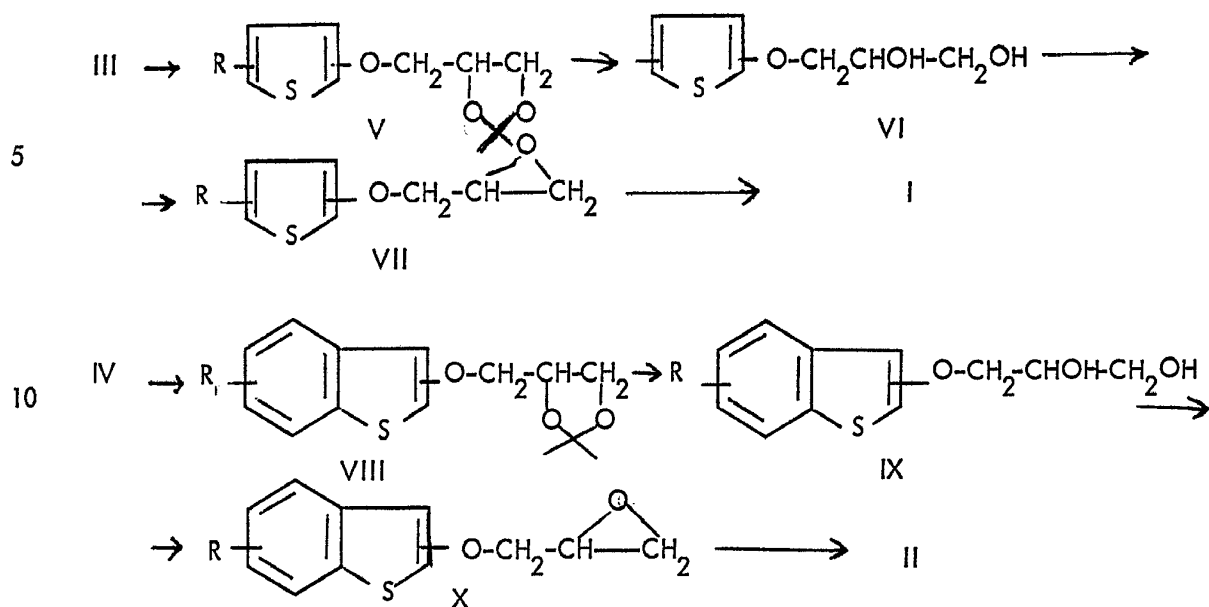
El procedimiento a que se refiere esta invención se caracteriza porque un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas generales III o IV

25



30

en las que R tiene la significación antes indicada, se someten a la secuencia ordenada de reacciones que se formulan a continuación, según que el producto de partida sea III o IV



15 y que supone las etapas siguientes.

- 1a.) Reacción entre los compuestos de fórmula general III o IV con la sal sódica de la isopropilidenglicerina en presencia de yoduro potásico y óxido cúprico, utilizando un exceso de isopropilidenglicerina como disolvente, para dar lugar a los compuestos V y VIII respectivamente.
- 20 2a.) Hidrólisis de los compuestos de fórmula general V u VIII por calefacción a 60-70°C, durante treinta a sesenta minutos y obtención de los compuestos VI y IX respectivamente.
- 25 3a.) Reacción de los compuestos VI o IX con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina a -10°C., y abandono en nevera durante 24 horas, para obtener los derivados monosilados correspondientes como aceites que, sin ser purificados, reaccionan con una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% en presencia de dimetilsulfóxido como disolvente, para dar lugar a los compuestos VII y X respectivamente
- 30 4a.) Tratamiento de los compuestos VII o X con la amina secundaria adecuada, para provocar la apertura del grupo epóxido de estos compuestos y la formación de los productos de fórmulas generales I y II, cuya preparación es el objeto de esta invención.

Se comprenderá que cada una de estas cuatro etapas de reacción, que ejecutadas del modo secuencial expuesto constituyen la esencialidad de la invención, pueden

llevarse a efecto utilizando disolventes, reactivos, condiciones experimentales de temperatura, tiempo, etc.. muy diversas pero que son obvias para cualquier especialista; y en consecuencia cualquier modificación lógica de estos factores ha de considerarse - incluida en la esencialidad de la invención.

5 Por ello las condiciones que se dan en los ejemplos ilustrativos, aunque preferidas por razones prácticas, no han de considerarse únicas utilizables ni reivindicables en la presente invención.

Ejemplo 1 (representativo de la etapa 1a.)

Preparación del isopropiliden derivado de la 1-(3-benzo - [b] -tienil) glicerina

10 Se añadieron 6.2 grs. de sodio (0.27 moles) a 139 ml. (1.129 moles) de isopropilidenglicerina y, una vez formada su sal sódica, se agregaron 21.3 grs. (0.1 mol) de 3 bromo-benzo - [b] -tiofeno, 0.09 grs. (0.00054 moles) de yoduro potásico y 4.05 grs. (0.051 moles) de óxido cúprico. La mezcla de reacción se calentó a 90°C. durante 3 días, al cabo de los cuales y una vez enfriada a temperatura ambiente, se eliminaron las sales por filtración. El líquido filtrado fue destilado obteniéndose una primera fracción a 15 80-81°C. y 11 mm. de presión de isopropilidenglicerina y una fracción principal a - 172°C. y 2 mm. de presión, que fue recristalizada de metanol dando un sólido incoloro de p.f. 63-64°C.

Otro método alternativo de aislamiento consistió en el tratamiento de la -
20 masa de reacción con agua y éter. La fase etérea se lavó repetidamente con agua hasta eliminar el exceso de isopropilidenglicerina presente en la reacción, se secó la solución etérea sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo fue recristalizado de metanol, obteniéndose un sólido incoloro de p.f. 63-64°C.

Análisis %

25 Calculado para $C_{14}H_{16}O_3S$: C, 63.62 ; H, 6.10 ; S, 12.10
Encontrado 63.69 5.90 12.23

Del mismo modo y usando como material de partida el 2-bromotiofeno se obtuvo el isopropiliden derivado de la 1-(2-tienil)glicerina como un líquido incoloro de p.eb. 140-141°C. a 15 mm. de presión.

30 Análisis %

Calculado para $C_{10}H_{14}O_3S$: C, 56.06 ; H, 6.58 ; S, 14.92
Encontrado 55.98 6.43 14.81

Cuando el producto de partida fue el 3-bromo-tiofeno se obtuvo el isopropiliden derivado de la 1-(3-tienil) glicerina como sólido incoloro de p.f. 46-47°C. (de éter de petróleo) y de p.eb. 122-123°C. a 0.5 mm. de presión.

Análisis %

5 Calculado para $C_{10}H_{14}O_3S$: C, 56.06 ; H, 6.58 ; S, 14.92
Encontrado 55.85 6.78 15.04

Ejemplo 2 (representativo de la etapa 2a)

Preparación de 1-(3-benzo-[b]-tienil) glicerina

10 La mezcla de 11 grs. del isopropiliden derivado de la 1-(3-benzo-[b]-tienil) glicerina (0.041 moles) y 50 ml. de una disolución de ácido acético al 80% se calentó durante 45 minutos a 60-70°C. y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo fue recristalizado de benceno, obteniéndose un sólido incoloro de p.t. 86-87°C.

Análisis %

15 Calculado para $C_{10}H_{12}O_3S$: C, 56.59 ; H, 5.70 ; S, 14.28
Encontrado 56.34 5.71 14.15

Del mismo modo y utilizando como material de partida el isopropiliden derivado de la 1-(2-tienil) glicerina se obtuvo la 1-(2-tienil) glicerina como aceite incoloro de p.eb. 174-175°C. a 0.5 mm. de presión.

Análisis %

20 Calculado para $C_7H_{10}O_3S$: C, 48.27 ; H, 5.78 ; S, 18.37
Encontrado 48.36 6.05 18.14

Cuando el producto de partida fue el isopropiliden derivado de la 1-(3-tienil) glicerina se obtuvo la 1-(3-tienil) glicerina como sólido incoloro de p.f. 65-66°C. (de acetato de etilo).

25 Análisis %

Calculado para $C_7H_{10}O_3S$: C, 48.27 ; H, 5.78 ; S, 18.36
Encontrado 48.38 5.84 18.59

Ejemplo 3 (representativo de la etapa 3a)

Preparación de 1-(3-benzo-[b]-tieniloxi)-2,3-epoxipropano

30 Se añadieron 1.905 grs. (0.01 mol) de cloruro de p-toluensulfonilo con - agitación a -10°C., a una disolución de 2.24 grs. (0.01 mol) de 1-(3-benzo-[b]-tienil) glicerina en 22.5 ml. de piridina seca.

La mezcla de reacción se abandonó en la nevera durante 24 horas. Se di-

luyó con 25 ml. de acetato de etilo y se añadió, enfriando con un baño de hielo, a una disolución de 8.75 ml. de ácido sulfúrico en 50 ml. de agua. La fase orgánica fue separada y se extrajo la fase acuosa por dos veces más con 25 ml. de acetato de etilo cada vez. Se unieron las capas orgánicas, se secaron y se evaporaron a sequedad, obteniéndose el derivado monotosilado como un aceite.

Para la obtención del compuesto deseado se añadieron 3.3 ml. de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% a una disolución de 3.3 grs. (0.0087 moles) del aceite anterior en 6.6 ml. de dimetilsulfóxido y se agitó durante diez a veinte minutos, al cabo de los cuales se añadieron 33 ml. de agua. La mezcla de reacción fue extraída tres veces con 25 ml. de acetato de etilo cada vez, y la fase orgánica, una vez secada, fue evaporada a sequedad obteniéndose un aceite, que fue utilizado sin purificar en la siguiente etapa.

Del mismo modo y usando como productos de partida la 1-(2-tienil) glicerina y la 1-(3-tienil) glicerina se obtuvieron respectivamente el 2,3-epoxi-1-(2-tieniloxi) propano y el 2,3-epoxi-1-(3-tieniloxi) propano como aceites que no fueron purificados.

Ejemplo 4 (representativo de la etapa 4a)

Preparación del hidrocloruro de 1-(3-benzo-[b]-tieniloxi)-3-isopropilamino-2-propanol

El tratamiento de 1.96 grs. (0.01 mol) de 1-(3-benzo-[b]-tieniloxi)-2,3-epoxipropano con un gran exceso de isopropilamina durante 3 días a temperatura ambiente condujo, después de la evaporación a sequedad de la mezcla de reacción, a un residuo que se disolvió en éter dietílico anhidro y se trató con un exceso de éter dietílico saturado de cloruro de hidrógeno, aislándose así un sólido incoloro de p.f. 169-171°C. (de etanol-éter).

Análisis %

Calculado para $C_{14}H_{20}ClNO_2S$	C, 55.72	H, 6.63	N, 4.64
Encontrado	55.45	6.48	4.59

Utilizando condiciones experimentales análogas a las que se describen en el ejemplo 4, se obtuvieron los productos 6 y 7 indicados en la Tabla I.

Ejemplo 5 (representativo de la etapa 4a)

Preparación de 3-isopropilamino-1-(2-tieniloxi)-2-propanol

El tratamiento de 5.0 grs. (0.032 moles) de 2,3-epoxi-1-(2-tieniloxi) pro

pano con un gran exceso de isopropilamina durante 3 días a temperatura ambiente, condujo, después de evaporación a sequedad, a un residuo siruposo que se extrajo con ácido acético 2N. La solución ácida se lavó con éter dietílico dos veces, se alcalinizó y se extrajo con éter dietílico. Por eliminación del éter, se obtuvo un sólido incoloro de p.f. 79-80°C. (de éter de petróleo).

5

Análisis %

Calculado para $C_{11}H_{19}NO_2S$: C, 55.79 ; H, 7.96 ; N, 6.50

Encontrado 56.06 8.12 6.47

Utilizando las condiciones experimentales descritas en el ejemplo 5, se obtuvieron los productos 8, 9, 10, 11 y 12 indicados en la Tabla I.

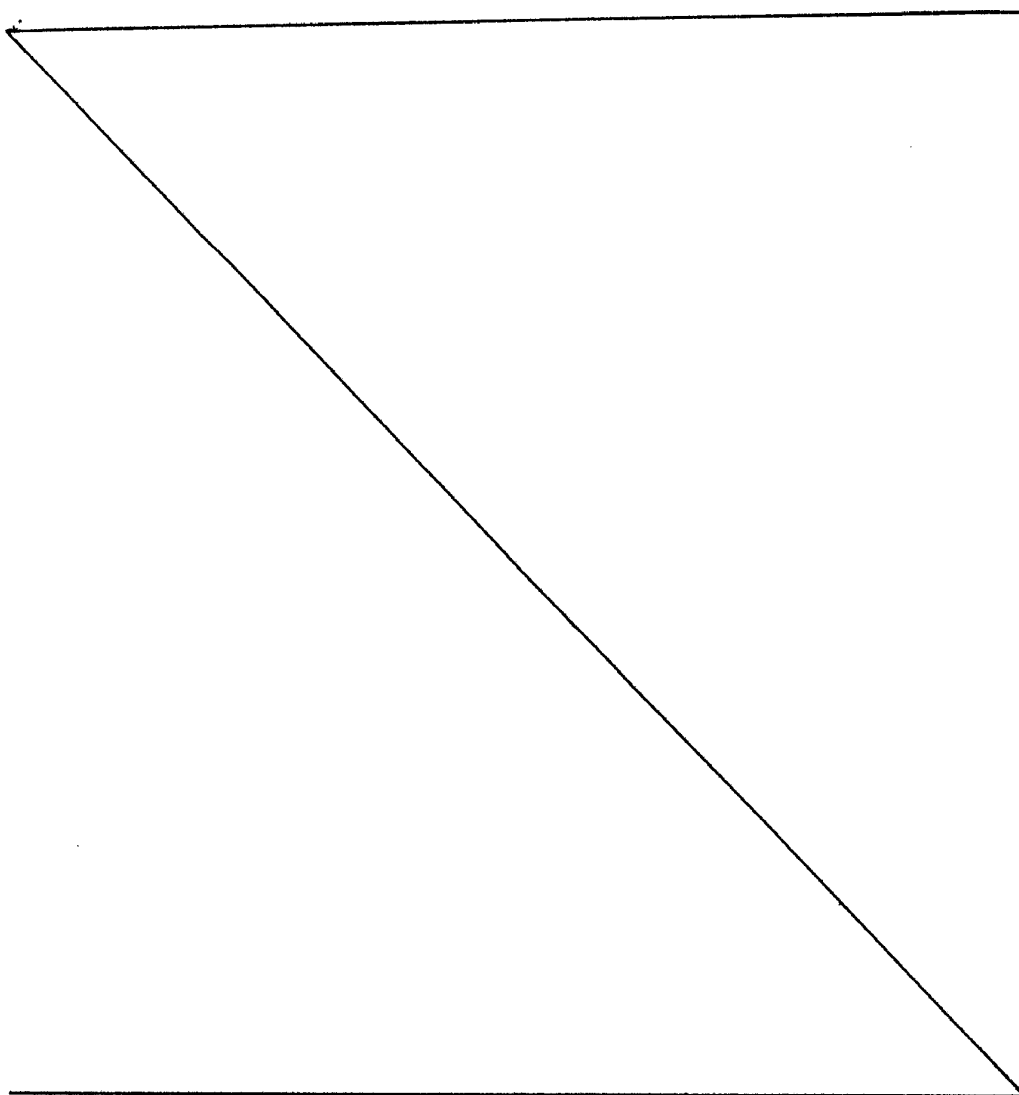
10

15

20

25

30



T A B L A I

Ej. n.º.	Producto de partida	Producto obtenido	P. f. (disolvente)	Análisis		
				%C	%H	%N
6	1-(3-benzo-[b]tieniloxi)- 2,3-epoxipropano.	Hidrocloruro de 1-(3-benzo- [b]tieniloxi)-3-terc.butila- mino-2-propanol.	159-160 (Etanol-éter)	Calc. 57.07 Enc. 56.74	6.97 7.17	4.43 4.62
7 ^a	1-(3-benzo-[b]tieniloxi)- 2,3-epoxipropano.	Hidrocloruro de 1-(3-benzo- [b]tieniloxi)-3-(3,4-dimetoxi- feniletilamino)-2-propanol.	187-189 (etanol-éter)	Calc. 59.51 Enc. 59.47	6.14 6.43	3.30 3.28
8	2,3-epoxi-1-(2-tieniloxi)- propano.	3-terc.butilamino-1-(2-tienil- oxi)-2-propanol.	93-94 (éter de pe- tróleo)	Calc. 57.62 Enc. 57.45	8.35 8.19	6.10 5.93
9 ^a	2,3-epoxi-1-(2-tieniloxi)- propano.	3-(3,4 dimetoxifeniletila- mino)-1-(2-tieniloxi)-2-pro- panol.	108-109 (heptano)	Calc. 60.51 Enc. 60.75	6.87 6.65	4.15 4.05
10	2,3-epoxi-1-(3-tieniloxi)- propano.	3-isopropilamino-1-(3-tie- niloxi)-2-propanol.	90-91 (éter de petró- leo)	Calc. 55.79 Enc. 55.49	7.96 7.92	6.50 6.26
11	2,3-epoxi-1-(3-tieniloxi)- propano.	3-terc.butilamino-1-(3-tie- niloxi)-2-propanol.	94-95 (éter de petróleo)	Calc. 57.62 Enc. 57.36	8.35 8.21	6.10 6.28
12 ^a	2,3-epoxi-1-(3-tieniloxi)- propano.	3-(3,4-dimetoxifeniletil- amino)-1-(3-tieniloxi)-2- propanol.	113-114 (heptano)	Calc. 60.51 Enc. 60.75	6.87 7.05	4,15 4,32

a) La reacción con 3,4-dimetoxifeniletilamina se llevó a cabo de modo similar a la descrita en los ejemplos 4 y 5, salvo en lo que se refiere al uso de alcohol isopropílico como disolvente y una cantidad equimolar de la amina, con el fin de evitar las dificultades en el aislamiento de los productos de reacción, originadas por el elevado punto de ebullición de esta amina.

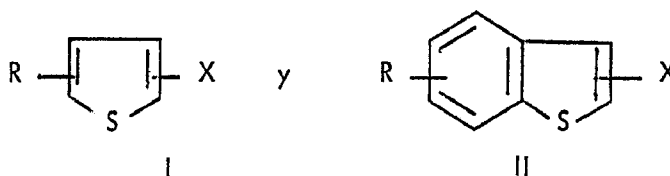
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

5

1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-AMINO-1-(2 o 3-TIENILOXI)-2-PROPANOLES Y 3-AMINO-1-(2 o 3-BENZO- [B] -TIENILOXI)-2-PROPANOLES" de fórmulas generales

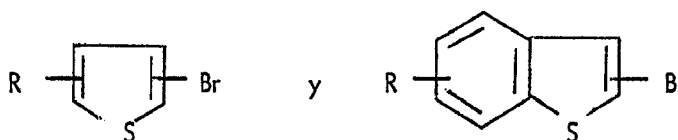
10



15

en las que X representa la cadena oxipropanolamínica $O-CH_2-CHOH-CH_2-NH-R'$ y puede estar situada en cualquiera de las dos posiciones posibles, 2 o 3 del núcleo tiorfénico y R, hidrógeno o cualquier otro sustituyente apropiado para este tipo de compuestos, pudiendo estar colocado en cualquier posición de la molécula que no sea la ocupada por X. R' puede ser cualquier radical alquilo, aralquilo o ariloxialquilo, caracterizado porque un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas generales siguientes

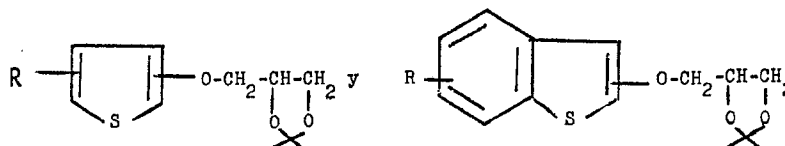
20



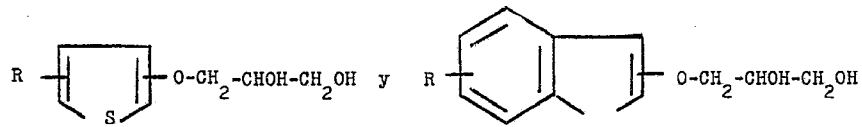
25

en las que R tiene la significación antes indicada se trata con la sal sódica de la isopropilidenglicerina en presencia de yoduro potásico y óxido cúprico, utilizando un exceso de isopropilidenglicerina como disolvente para dar lugar a los compuestos de fórmulas generales

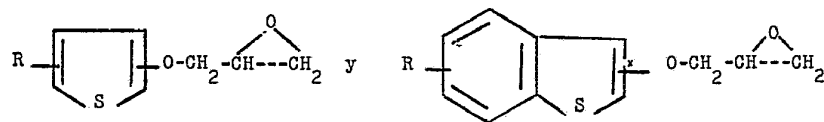
30



cuyas hidrólisis, por calefacción a 60-70°C, durante treinta a sesenta minutos permiten la obtención de los compuestos de fórmulas generales



que por reacción con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina a -10°C. y reposo en nevera durante 24 horas dan lugar a los correspondientes derivados monotosilados en forma de aceites, no aislados en estado de pureza, los cuales, por reacción con solución acuosa de hidróxido sódico al 20% en presencia de dimetilsulfóxido como disolvente, dan lugar a los compuestos de fórmulas generales



15

no aislados en estado de pureza, que por tratamiento con las aminas secundarias adecuadas, dan lugar a los compuestos de fórmulas generales I y II, en los que X y R tienen la significación antes indicada.

20

2) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por usar 3-bromo-benzo- [b] -tiofeno como material de partida.

3) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por usar 2-bromotiofeno como material de partida.

4) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por usar 3-bromotiofeno como material de partida.

25

5) Un procedimiento según reivindicación 1 en que la amina es isopropilamina.

6) Un procedimiento según reivindicación 1 en que la amina es terc. butilamina.

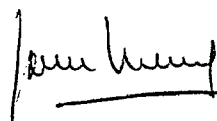
30

7) Un procedimiento según reivindicación 1 en que la amina es (3,4-dimetoxi) feniletilamina.

8) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-AMINO-1-(2 o 3 TIENILOXI)-2-PROPANOLES Y 3-AMINO-1-(2 o 3 BENZO- [B] -TIENILOXI)-2-

PROPANOLES", tal y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 11 páginas escritas por una sola cara.

Madrid, 26 de Julio de 1979

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Juan Luis", written over a horizontal line.