

279237

P.- 23.139

Case ES/B136

279237

24 SEP 1962



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el dia 14 de Julio de 1.962, con el nº 279.237

en

E S P A Ñ A

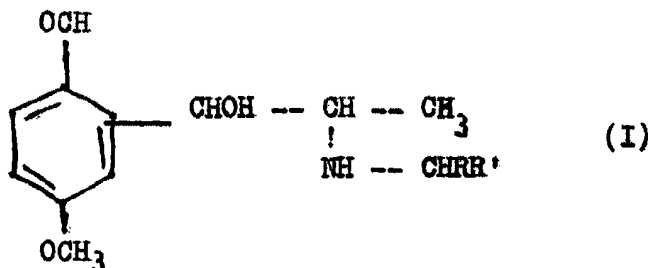
por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UNA AMINA"

Este invento se refiere a aminas biológicamente activas de fórmula I.

5



10

En esta fórmula, el radical CHRR' es un radical hidrocarbonado saturado secundario. Por ejemplo, los grupos R y R'

279237

24 SEP



pueden ser grupos alcoholo que tienen en conjunto un total de 2 a 8 átomos de carbono, o el radical CHRR' puede ser un grupo cicloalcoholo (tal como ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo) que tiene de 5 a 8 átomos de carbono.

5           Estas aminas son derivados N-sustituídos de 2-amino-1-(2,5-dimetoxifenil) propan-1-ol, que, en su forma eritro, es la droga de utilidad clínica metoxamina, que tiene una actividad presora bastante pura, causando vasoconstricción periférica y por tanto un aumento de la presión sanguínea.  
10 Sin embargo, las aminas de fórmula I, tienen propiedades farmacológicas marcadamente diferentes. En un principio, se consideraron como bloqueadores del mecanismo receptor beta-adrenérgico; pero, desde que empieza a verse que la división en mecanismo alfa -receptor y beta-receptor es  
15 una simplificación excesiva, la caracterización mencionada no es útil para los fines presentes.

Las aminas de la fórmula I tienen la propiedad de bloquear arritmias cardíacas de origen simpático. Así, pues, si se administrata una de ellas a un animal experi-  
20 mental en el que se ha inducido fibrilación por exceso de digital o por estimulación nerviosa, se restaura un ritmo de seno normal. Esta propiedad haría a estas aminas útiles durante operaciones quirúrgicas que se complican algunas veces por tales arritmias.

25           Las aminas de fórmula I tienen también tendencia a interferir con los efectos de drogas adrenérgicas típicas, tal como aminas simpaticomiméticas (catecolaminas, metamfetamina y análogas), en particular, bloquean la movi-  
lización de glucosa por estas drogas. La mayoría de ellas  
30 interfiere también con la movilización de ácidos grasos li-

27923724S



bres por catecolaminas. Se cree que la liberación de ácidos grasos libres es una característica importante del metabolismo lípido en la conversión de grasas de reserva en colesterol a través del acetato como producto inter-

5

Otros efectos de las aminas simpatomimétricas son también bloqueados por ciertas aminas de fórmula I. Así, por ejemplo, la vasodilatación causada por catecolaminas, tal como adrenalina, isoprenalina y 2-amino-1-(3,4-dihidroxi-fenil) butan-1-ol, es inhibida por las aminas de fórmula I en las que el grupo R es metilo y el grupo R' es un grupo alcohol que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. Varias de estas aminas, particularmente aquellas en las que los grupos R y R' son ambos metilo, tienen actividad tranquilizante marcada, probablemente por inhibición del efecto estimulante central de las catecolaminas normalmente liberadas en el organismo.

10

15

Hay algunas indicaciones de que la amina en que CHRR' es pent-2-ilo puede tener propiedades especialmente convenientes.

20

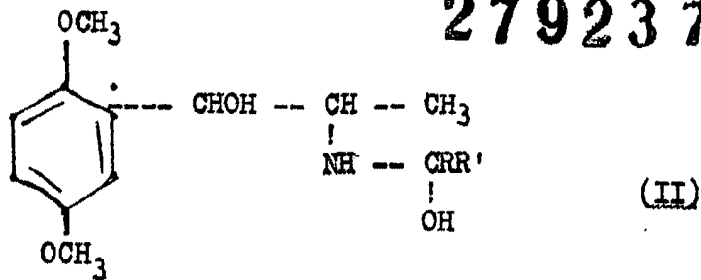
Las aminas de fórmula I pueden obtenerse por procedimientos químicos conocidos para la producción de compuestos análogos. Se obtienen fácilmente por hidrogenación en una solución que contenga 2-amino-1-(2,5-dimetoxifenil) propan-1-ol como base libre, junto con una cetona de fórmula O: CRR'. La sustancia realmente reducida es probablemente una alquilolamina de fórmula II, formada reversiblemente por adición de la amina primaria a la cetona.

25

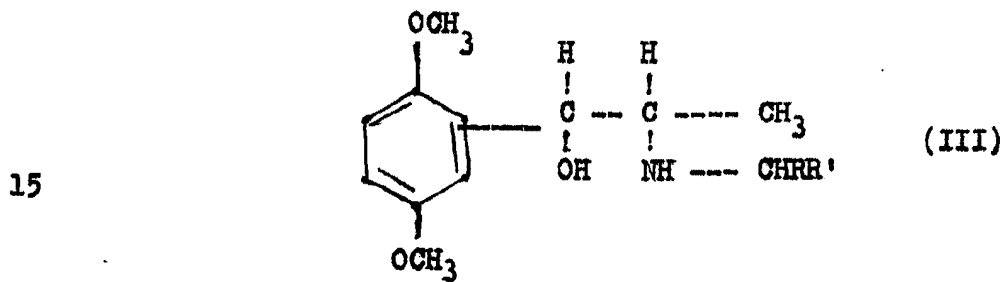
30



279237



10 El material de partida amina primaria puede ser metoxamina, cuando los productos de fórmula I obtenidos por alcoholación reductiva tienen también la configuración eritro, de la que se representa un anantiomero en la fórmula III.



20 Con la mayoría de las cetonas, la formación de la alquilolamina es relativamente lenta y controlada de velocidad de alcoholación reductiva. Es conveniente mezclar los reaccionantes en solución en un alcohol bajo (preferiblemente metanol) con la cetona en exceso y dejar en reposo durante la noche o durante un periodo mayor. Se cree entonces que la hidrogenación rápida al principio de la reducción es debida a la presencia en ese momento

25 de una proporción considerable de alquilolamina preformada. una vez se ha hidrogenado esta cantidad, la absorción de hidrógeno es bastante lenta.

30 Este procedimiento no es muy conveniente con ciclohexanona. Probablemente esto se debe a que la ciclohexano-

279237



na es una cetona excepcionalmente reactiva, que forma  
la alquilolamina mas rápidamente, pero, en condiciones  
alcalinas, se condensa facilmente consigo misma. Por tan-  
to, con ciclohexanona, los reaccionantes se reducen pre-  
5 feriblemente inmediatamente después de mezclar.

Como catalizadores para la hidrogenación, pueden em-  
plearse níquel Raney, platino, paladio y otros metales  
nobles. El carbón platinado y el carbón paladiado tienen  
la ventaja especial de que tienen poca tendencia a redu-  
10 cir cetonas alifáticas y la absorción total de hidrógeno  
puede atribuirse a la alcoholación reductiva.

El catalizador se separa cuando se ha terminado la  
reducción y la solución se acidifica y se evapora a se-  
quedad, preferiblemente en vacío. Cuando se usa ácido clor-  
15 hídrico, las aminas de fórmula I se obtienen en forma de  
hidrocloruros; las que derivan de las eritro-aminas de fór-  
mula III son escasamente solubles en agua y se purifican  
facilmente por recristalización de agua. Si se necesitan  
otras sales, puede dejarse en libertad la amina como base  
20 libre y recombinarse con otros ácidos. Los citratos y lac-  
tatos son muy solubles en agua y ofrecen algunas ventajas  
cuando interesa la administración por vía intravenosa. Pero  
para la mayoría de las aplicaciones, los hidrocloruros dan  
resultado satisfactorio porque se absorben perfectamente  
25 por vía oral. También pueden usarse otras sales que con-  
tienen aniones farmacéuticamente aceptables, tal como sulfatos,  
fosfatos, succinatos, malatos y acetatos.

La fórmula I tiene dos puntos de asimetría, sin te-  
ner en cuenta el caso en que R y R' son diferentes y, por  
30 tanto, permite la existencia de cuatro estereoisómeros,

279237



así, pues, tanto la configuración eritro como la treo pueden existir en dos formas ópticamente enantioméricas. Cuando R y R' son diferentes, se cree que la alcoholación reductiva tiene lugar de modo estereoespecífico.

5           La eritro-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-isopropilamino-  
propan-1-ol(N-isopropilmetoxamina) racémica se ha desdo-  
blado a través de los tartratos ácidos. El (+)-tartra-  
to de (+)-N-isopropilmetoxamina y el (-)-tartrato de (-)-  
N-isopropilmetoxamina son las sales menos solubles. Los  
10 productos del desdoblamiento se reconvirtieron en los  
hidrocloruros, el(-)-enantiómero parece que posee la ma-  
yor parte de la actividad característica de la N-isopropil-  
metoxamina racémica, pero el (+)-enantiómero retiene una  
actividad tranquilizante marcada. Así, pues, existe la  
15 posibilidad de empleando (+)-N-isopropilmetoxamina, incluir  
en el sistema nervioso central sin afectar al sistema car-  
diovascular.

Las eritro-aminas de fórmula III pueden convertirse  
en las correspondientes treo-aminas calentando un N-acil-  
20 derivado (por ejemplo el derivado acetilado o un deriva-  
do de arilo) con ácido acuoso diluido. Se supone que el  
eritro-N-acilderivado se isomeriza pasando a un treo -O-  
acilderivado transitorio que luego se hidroliza. De este  
modo se ha preparado treo-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-isopro-  
25 pilaminopropan-1-ol racémico y su(+)-enantiómero a partir  
de N-isopropilmetoxamina racémica y (-)-N-isopropilmetoxi-  
mina, respectivamente. El hidrocloruro de la treo-amina  
racémica es mucho mas soluble que el eritro-isómero.

30 Este invento, en otro aspecto, proporciona formula-  
ciones farmacéuticas que contienen una amina de fórmula I,

279237

24



preferiblemente como una sal por adición de ácido que contiene aniones terapéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse convenientemente en unidades separados, tal como tabletas, cápsulas, "sellos ampollas o supositorios, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del compuesto. También pueden presentarse en forma de polvo o de gránulos, en solución o suspensión en un líquido acuoso, no acuoso o emulsificado, o en forma de unguento. Para uso parenteral, las formulaciones tienen que ser estériles y se presentan en recipientes cerrados. Las formulaciones de este invento pueden prepararse por cualquiera de los métodos usuales en farmacia, pudiendo incluir uno o más de los siguientes ingredientes accesorios: diluyentes, solutos, tampones, agentes saporíferos, aglutinantes, dispersantes, surfactantes, espesantes, lubricantes, y materiales de revestimiento, sustancias conservadoras, antioxidantes, bacteriostáticos, bases de ungüentos y supositorios, y cualquier otro excipiente aceptable.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento. Las temperaturas se dan en grados Celsius.

#### EJEMPLO 1

Una solución de hidrocloreuro de metoxamina (10gr. 0,040 moles) en metanol (50 ml.) se mezcló con una solución de hidróxido potásico (2,5 gr. 0,044 moles) en metanol (20 ml.). Se añadió acetona (20 ml., 0,27 moles.) y se dejó la mezcla en reposo durante la noche. El cloruro potásico precipitado se separó luego por filtración y el filtrado se añadió a una vasija de reducción que tenía carbón paladiado al 10%(6 gr.). La mezcla se hidrogenó en un

278237

24



aparato de reducción de Adams-Durgess-Parr. El hidrógeno se absorbió rápidamente al principio y luego con bastante lentitud, pero, en total se absorbieron 0,04 moles de hidrógeno. La solución se separó del catalizador y se acidificó con ácido clorhídrico, y el disolvente se eliminó en vacío. El sólido residual se cristalizó de agua caliente para dar hidrocloreto de N-isopropilmetoxamina racémica puro (9,5 gr., 0,033 moles), p.f. 246-247° (desc.). Los líquidos-madre contenían algo más de producto (2,5 gr.) ligeramente menos puro.

El hidrocloreto de N-isopropilmetoxamina racémico es muy poco soluble en agua fría, siendo una solución saturada, la que contiene aproximadamente 0,4% (peso/volumen) a 30°. Cuando se necesitan soluciones más concentradas, puede ser conveniente el uso de otras sales, tal como acetato, citrato, lactato o malato. Por ejemplo, las soluciones del lactato y el citrato que contienen 4% (peso/volumen) de base son estables a 4°. El hidrocloreto de (+)-N-isopropilmetoxamina y el hidrocloreto de (-)-N-isopropilmetoxamina forman prismas grandes, p.f. 237° (desc.), por cristalización lenta de agua, y son mucho más solubles en agua (aproximadamente 5% peso/volumen) que el hidrocloreto racémico. Los (+) y (-)-hidrocloretos tienen rotaciones positivas y negativas respectivamente de la misma magnitud:  $[\alpha]_D = 22,8^\circ \pm 0,4^\circ$  a 2% (peso/volumen) en agua.

La base racémica es un sólido, p.f. 114-115° después de cristalización de éter-hexano. Las bases (+) y (-) son algo más solubles y tienen p. de f. de 85° aproximadamente.

279237

24 SEP



Las siguientes metoxaminas N-sustituidas racémicas se prepararon de una manera análoga a partir de base metoxamina y una cetona.

	Cetona de partida	N-sustituyente en el producto	Hidrocloruro, p.f.
5	butanona	n-butilo	222-224 <sup>a</sup>
	3-metilbutanona	3-metilbut-2-ilo	221-223 <sup>a</sup>
	pentano-2-ona	pent-2-ilo	204-206 <sup>a</sup>
	4-metilpentano-2-ona	4-metilpent-2-ilo	225-228 <sup>a</sup>
10	hexan-2-ona	hex-2-ilo	189-191 <sup>a</sup>
	heptan-2-ona	hept-2-ilo	172-173 <sup>a</sup>
	octan-2-ona	oct-2-ilo	160-161 <sup>a</sup>
	nonan-2-ona	non-2-ilo	148-151 <sup>a</sup>
	pentan-3-ona	pent-3-ilo	199-200 <sup>a</sup>
15	heptano-4-ona	hept-4-ilo	185-186 <sup>a</sup>
	nonan-5-ona	non-5-ilo	147-148 <sup>a</sup>
	ciclopentanona	ciclopentilo	239-241 <sup>a</sup>
	2-metilciclohexanona	2-metilciclohexilo	243-244 <sup>a</sup>
	3-metilciclohexanona	3-metilciclohexilo	239-240 <sup>a</sup>
20	4-metilciclohexanona	4-metilciclohexilo	222-223 <sup>a</sup>
	cicloheptanona	cicloheptilo	249-250 <sup>a</sup>
	ciclooctanona	ciclooctilo	227-228 <sup>a</sup>

#### EJEMPLO 2

25 Una solución de metoxamina base (5,3 gr., 0,02 moles) y ciclohexanona recién destinada (9,8 gr., 0,10 moles) en metanol (40 ml.) se hidrogenó sobre carbón platinado (100 mg. de platino sobre 1 mg. de carbón). Se absorbió la cantidad calculada de hidrógeno en 25 minutos, después de lo  
30 cual no hubo nuevo descenso de presión. La solución se re-

279237

249



tiró del catalizador y se acidificó con ácido clorhídrico y el fisolvente se eliminó en vacío a 100°. El residuo se lavó con éter y los líquidos de lavado se tiraron. El sólido residual, hidrocloreto de N-ciclohexilmetoxamina, se recristalizó de agua caliente, después de lo cual tenía p.f. 241-242°. El rendimiento fue 85%.

### EJEMPLO 3

Se añadió anhídrido acético (5 ml.) sobre una solución de N-isopropilmetoxamina racémica base (5 gr.) en una mezcla de trietilamina (15 ml.) y acetonitrilo (15 ml.). La solución se dejó en reposo durante la noche. La mayor parte del material volátil se evaporó en vacío a 40° y el residuo se repartió entre éter y agua. La capa etérea se lavó con ácido clorhídrico diluido y se secó brevemente sobre cloruro cálcico. Por concentración y adición de hexano resultó N-acetil-N-isopropilmetoxamina racémica, p.f. 121°.

Este N-acetilderivado (2,5 gr.) se suspendió en ácido clorhídrico al 5% (100 ml.) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución clara se evaporó después en vacío y el residuo se disolvió en metanol (50 ml.) conteniendo ácido clorhídrico (2 gr.). (Este tratamiento es una metanolisis catalizada por ácido). La solución se dejó en reposo durante 18 horas. El disolvente se evaporó en vacío y el residuo se redisolvió en agua caliente (aproximadamente 10 ml.). Por enfriamiento, se separó hidrocloreto de N-isopropilmetoxamina (1 gr.), idéntico al producto racémico del Ejemplo 1. El filtrado se evaporó otra vez en vacío y el residuo se disolvió ahora en acetona caliente

278227

24 SEP



(20 ml.) y se dejó en reposo durante dos horas. Se separó por filtración una pequeña cantidad de hidrocioruro de N-isopropilmetoxamina y el filtrado se diluyó con éter anhidro hasta comienzo de turbidez. Ahora se se separó hidrocioruro de treo-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-isopropilaminopropan-1-ol racémico en forma de agujas grandes de p.f. 130<sup>o</sup> aproximadamente, 133-134 <sup>o</sup> después de recristalización de acetona-éter.

Se preparó el mismo producto de modo algo menos conveniente pasando por la N-benzoil-N-isopropilmetoxamina y la N-o-clorobenzoil-N-isopropilmetoxamina.

Se acetiló de manera análoga (-)-N-isopropilmetoxamina para dar (-)-N-acetil-N-isopropilmetoxamina, p.f. 80<sup>o</sup>,  $[\alpha]_D = -9,33^{\circ}$  a 4% en acetona. Este derivado acetilado se reajustó análogamente por ebullición con ácido clorhídrico diluido. El hidrocioruro se separó de modo análogo por cristalización fraccionada y el material soluble en acetona fría se recristalizó dos veces de acetona-éter para dar (+)-treo-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-isopropilaminopropan-1-ol, p.f. 167-168<sup>o</sup>,  $[\alpha]_D = +51,2^{\circ}$ .

#### EJEMPLO 4

Se mezcló hidrocioruro de N-isopropilmetoxamina racémica (200 partes) en polvo muy fino, con fécula de patata (20 partes). Los polvos mezclador se granularon con un mucílago de fécula de patata al 2%. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz de 8 mallas/cm y se secó a una temperatura no mayor de 50<sup>o</sup>. Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de 8 mallas/cm. Se pasaron a través de un tamiz de 40 mallas/cm. suficiente fécula de patata para

279237

24 SEP 1961



que la cantidad total usada alcanzara 30 partes, y estearato magnésico (2 partes), y se mezclaron con los gránulos secados tamizados. La mezcla se comprimió en forma de tabletas de 232 mg., conteniendo cada una 200 mg. de hidroclo-  
5 ruro de N-isopropilmetoxamina racémico en un molde adecuado.

Pueden prepararse análogamente tabletas a partir de cada uno de los otros hidroclo-  
10 ruros de metoxamina N-sustituidos racémicos descritos en los ejemplos 1 y 2.

10

EJEMPLO 5

Se disolvió hidroclo-  
15 ruro de (-)-N-isopropilmetoxamina (2 partes) en agua destilada exenta de pirógenos (90 partes con el auxilio del calor. Se añadió una cantidad adicional de agua destilada exenta de pirógenos (10 partes). La solución se filtró y se llenaron lotes de 1,0 ml. en  
20 ampollas de 1, 1 ml. en una atmósfera de dióxido de carbono. Las ampollas llenadas se esterilizaron en autoclave a 121° durante 30 minutos.

20 Se preparó de modo análogo una solución inyectable estéril que contenía hidroclo-  
ruro de (+)-N-isopropilmetoxamina al 2%.

Puede prepararse una solución inyectable análoga a partir de hidroclo-  
25 ruro de *trans*-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-isopropilaminopropan-1-ol.

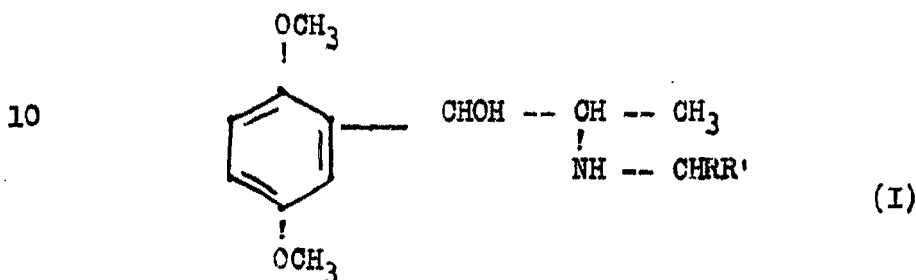
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña con fecha 21 de julio de 1.961, bajo el número 26.628/61, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30



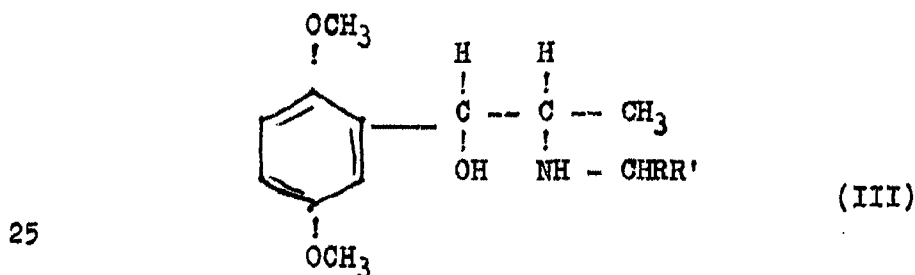
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, por VEINTE años, son los siguientes:

1º. - Un procedimiento para producir una amina de la fórmula I:



en la cual el radical CHRR' es un radical secundario de hidrocarburo saturado, en el cual se hidrogena catalíticamente una solución que contiene 2-amino-1-(2,5-dimetoxifenil) propan-1-ol como base juntamente con una cetona de la fórmula O:CRR'.

2º. - Un procedimiento para producir una eritro amina de la fórmula III:



en el cual se hidrogena catalíticamente una solución que contiene metoxamina como base, juntamente con una cetona de la fórmula O:CRR'.

3º. - Un procedimiento para producir N-isopropil-

279237

-200



metoxamina, en el cual se hidrogena cataliticamente una  
solución que contiene metoxamina como base, juntamente  
con acetona.

5 4º. - Un procedimiento para producir formulaciones  
farmaceuticas, en el cual una amina de la fórmula I, pre-  
feriblemente como una sal por adición de ácido que contie-  
ne aniones farmaceuticamente aceptables, se combina con  
un excipiente farmaceuticamente aceptable.

10 5º. - Un procedimiento para producir formulaciones  
farmaceuticas, en el cual se combina N-isopropilmetoxa-  
mina, preferiblemente como una sal por adición de ácido  
que contiene aniones farmaceuticamente aceptables, con  
un excipiente farmaceuticamente aceptable.

15 6º. - Un procedimiento para producir una amina.  
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede, y con los fines que se han especificado.

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

20

Madrid,

2 OCT. 1962

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Firma