



286956

286956

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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormals Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ESTERES DE ACIDO MANDELICO".

-----  
Memoria descriptiva

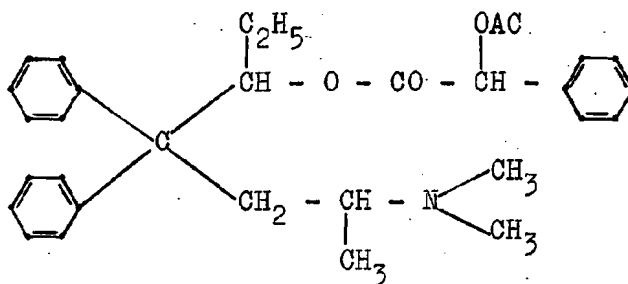
La presente invención concierne a un procedimiento para la obtención de ésteres de ácido mandélico que se distinguen por sus favorables efectos fisiológicos, especialmente sobre el corazón y la circulación, y que se pueden emplear como medicamentos para el corazón y la circulación. La invención concierne además a un  
5 procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos que actúan sobre el corazón y la circulación y que contienen, como elementos activos, los ésteres de ácido mandélico.

Se ha descubierto un procedimiento para la obtención de ésteres de ácido mandélico de la fórmula general I  
10



286956

15



20

donde AC representa el resto de formilo, de acetilo o de propioni-  
 lo, así como de sus sales de adición con ácidos fisiológicamente  
 tolerables, caracterizado por el hecho de acilarse una de las cua-  
 tro formas estereoisómeras del 4,4-difenil-6-dimetil-amino-hepta-  
 nol-(3) con un derivado capaz de reacción del ácido mandélico, cu-  
 yo grupo hidroxilo libre es transformado, antes o después de esta  
 reacción, en un grupo formiloxi- acetiloxi- o propioniloxi.

25

Como derivados capaces de reacción del ácido mandélico, se  
 emplean preferiblemente halogenuros, especialmente cloruros del  
 ácido mandélico, cuyo grupo hidroxilo libre está esterificado con  
 ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico. Como materias  
 iniciales, son de considerar preferiblemente:

30

El cloruro de ácido formilmandélico, el cloruro de ácido ace-  
 tilmandélico y el cloruro de ácido propionilmandélico, cuya obten-  
 ción se describe por ejemplo en Beilstein, 4ª edición, tomo 10,  
 página 203.

35

- La acilación de
- alfa-D-4,4-difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3)
  - alfa-L-4,4-difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3)
  - beta-D-4,4-difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3)
  - beta-L-4,4-difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3)

40

con, por ejemplo, un cloruro de ácido acilmandélico se verifica  
 en general espontáneamente y es ejecutada ventajosamente en un  
 disolvente indiferente, por ejemplo en benzol, toluol, éter, clo-  
 roformo y acetato de etilo. Como los difenilalcanoles empleados



286956

45 contienen un grupo básico, el ácido clorhídrico liberado durante la transformación es empleado para la formación de la sal con el producto básico de reacción. Se obtienen así directamente los clorhidratos de los productos básicos del procedimiento, de los cuales pueden obtenerse las bases libres de manera corriente, por ejemplo mediante adición de lejías alcalinas y sucesiva extracción con éter.

50 Los productos básicos del procedimiento pueden ser transformados en las sales correspondientes mediante ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables. Como ácidos inorgánicos son de considerar, por ejemplo: los ácidos hidrohalogénicos, como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el 55 ácidos fosfórico y el ácido amidosulfónico. Como ácidos orgánicos mencionense, por ejemplo: ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido acetúrico, ácido oxietansulfónico y ácido tetra 60 acético de etilendiamina.

Los productos del procedimiento ejercen un efecto muy favorable sobre el corazón y la circulación, provocando especialmente una dilatación de los vasos coronarios del corazón, como es posible demostrar con ensayos farmacológicos. Así, por ejemplo, la administración del clorhidrato del éster de ácido acetilmandélico 65 de beta-D-4,4-difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3), conduce en el ensayo de Langendorff con corazón de cobaya aislado, con una sola inyección de 5 microgramos, a una gran dilatación de los vasos coronarios, que, en comparación con el corazón normal sin tratar, 70 corresponde a un aumento de un promedio del 33% del riego coronario. En el mismo ensayo, el clorhidrato del éster de ácido acetilmandélico del alfa-L-4,4-difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3),



286956

75 con una dosis de 5 microgramos, provoca un aumento del riego coro-  
nario de un promedio del 30%. La inyección de 5 microgramos del  
clorhidrato del éster de ácido acetilmandélico de alfa-D-4,4-dife-  
nil-6-dimetil-amino-heptanol-(3) conduce a un aumento del riego  
coronario de un promedio del 34%. El clorhidrato del éster de áci-  
do acetilmandélico del beta-L-4,4-difenil-6-dimetil-amino-hepta-  
nol-(3) provoca, con inyección de 5 microgramos, un aumento del  
80 riego coronario de un promedio del 32%. Además, con perros en nar-  
cosis, se midió localmente el efecto de la materia mencionada so-  
bre el riego del Ramus circumflexus de la arteria coronaria iz-  
quierda. En un ensayo típico, una inyección de 0,2 miligramos au-  
mentó el riego en esta rama arterial en los valores medios si-  
85 guientes:

	- éster de ácido acetilmandélico del beta-D-4,4-	
	difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3).....	105%
	- éster de ácido acetilmandélico del alfa-L-4,4-	
	difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3).....	60%
90	- éster de ácido acetilmandélico del alfa-D-4,4-	
	difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3).....	112%
	- éster de ácido acetilmandélico del beta-L-4,4-	
	difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3).....	90%

95 Es particularmente notable la larga duración del efecto de  
los compuestos mencionados después de una sola inyección, dura-  
ción que está comprendida, en promedio, entre 6 y 9 minutos.

Los productos del procedimiento son bien tolerables en las  
dosis que son de considerar para fines terapéuticos. En ensayos  
de toxicidad realizados con ratones, se comprobaron, para inyec-  
100 ción intravenosa, los valores siguientes en Dosis Letalis 50(LD<sub>50</sub>)  
para el compuesto beta-D anteriormente mencionado, 30 mg/kg de ra-  
tón; para el compuesto alfa-L anteriormente mencionado, 30 mg/kg



286956

de ratón; para el compuesto alfa-D anteriormente mencionado, 20 mg/kg de ratón; y para el compuesto beta-L anteriormente mencionado, 20 mg/kg de ratón.

Además de los efectos fisiológicos anteriormente descritos, los ésteres de ácido acetilmandélico del alfa-D- y del beta-L-4, 4-difenil-6-dimetilamino-heptanol-(3) poseen propiedades intensamente analgésicas, como quedó demostrado en el ensayo de analgesia de Wolff y Hardy.

Los productos del procedimiento pueden ser aplicados por vía parenteral u oral en forma de compuestos básicos, o en la forma de sus sales de adición con ácidos fisiológicamente tolerables, eventualmente también en mezcla con vehículos corrientes en Farmacia. En el caso de la aplicación oral son de considerar preferiblemente, como formas de administración, tabletas o grageas, que se obtienen empleando los productos del procedimiento como materias activas y mezclándolos con los vehículos corrientes, como azúcar de leche, almidón, tragacanto y estearato de magnesio.

Como dosis individual, se administran, según la clase y el grado de la dolencia, de 5 a 30 mg de la correspondiente materia activa.

Ejemplo 1

Se transforman, con 1,6 g de cloruro de ácido acetilmandélico, 2,3 g de beta-D-4,4-difenil-6-dimetilamino-heptanol-(3), de punto de fusión 105-106° C, disueltos en 10 cm<sup>3</sup> de benzol, subiendo la temperatura de la reacción hasta aproximadamente 40° C. Después de dejar reposar una hora, se añade tanto éter que no se manifieste precisamente enturbiamiento alguno de la solución. Después de un calentamiento de varias horas, se filtra. Se obtienen 0,7 g del clorhidrato del éster de ácido acetilmandélico del beta-D-4,4-difenil-6-dimetil-amino-heptanol-(3), de punto de fusión



286956

180-181º C.

Ejemplo 2

135 Partiendo de 4 g de alfa-L-4,4-difenil-6-dimetilamino-hepta  
nol-(3), de punto de fusión 80-82º C, disueltos en 10 cm<sup>3</sup> de ben  
zol y 2,75 g de cloruro de ácido acetilmandélico, se obtienen,  
procediendo de la manera indicada en el Ejemplo 1, 4,6 g del clor  
hídrido del éster de ácido acetilmandélico del alfa-L-4,4-difenil-  
140 6-dimetil-amino-heptanol-(3), de punto de fusión 180-181º C.

Punto de fusión mixto con el compuesto del Ejemplo 1: 165 -  
170º C.

Ejemplo 3

Se transforman con 1,35 g de cloruro de ácido acetilmandéli  
145 co 2 g de alfa-D-4,4-difenil-6-dimetilamino-heptanol-(3), disuel  
tos en 6 cm<sup>3</sup> de benzol, subiendo la temperatura de la reacción a  
40º C aproximadamente. Después de dejar reposar una hora, se aña  
de tanto éter que precisamente no se manifieste enturbiamiento al  
guno de la solución. Después de calentar varias horas, se filtra  
150 por aspiración. Se obtienen 1,8 g de clorhidrato del éster de áci  
do acetilmandélico del alfa-D-4,4-difenil-6-dimetilamino-heptanol-  
(3), de punto de fusión 180-181º C.

Ejemplo 4

Partiendo de 3,1 g de beta-L-4,4-difenil-6-dimetilamino-hep  
155 tanol-(3), de punto de fusión 104-105º C, disueltos en 10 cm<sup>3</sup> de  
benzol, y de 2,1 g de cloruro de ácido acetilmandélico, se obtie  
nen, procediendo de la manera indicada en el Ejemplo 3, 1 g del  
clorhidrato del éster de ácido acetilmandélico del beta-L-4,4-di  
fenil-6-dimetilamino-heptanol-(3), de punto de fusión 180-181º C.

160 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Alemania  
el 14 de Abril de 1962, bajo el número F 36 552 IVb/12qu y el 14  
de Abril de 1962, bajo el número F 36 554 IVb/12qu, se acoge a





286956

194 donde AC representa el resto de formilo, de acetilo o de propioni  
lo, o su sal de adición con un ácido fisiológicamente tolerable,  
eventualmente mezclado con vehículos y/o estabilizadores corrien  
tes en Farmacia.

3). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ACIDO MANDELICO.

Esta Memoria consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas  
por un solo lado de sus hojas.

Madrid, a 10 de Abril de 1963

*haw*