

34 1647



MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de In-  
vención, que por veinte años, se solicita para España y sus  
Colonias, a favor de Don Roland-Yves MAUVERNAY, de nacionali-  
dad francesa, residente en Riom (Francia), Route de Marsat -  
63 Riom, con prioridad de la Patente inglesa Nº 28.801 de fe-  
cha 27 de Junio de 1.966. -----

P O R

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOALCOHOLES  
DE ACTIVIDAD ESPASMOLITICA BRONQUIAL".

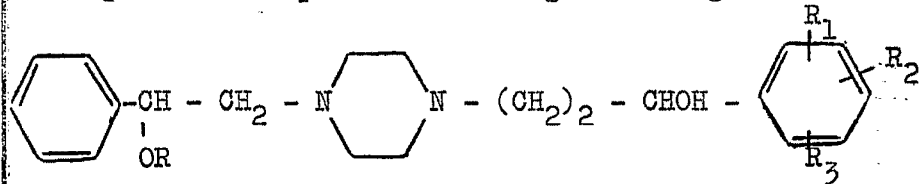
=====

La presente invención se refiere a una nueva clase de com-  
puestos químicos, notables especialmente por sus propiedades  
fisiológicas, utilizables en Medicina Humana, y a sus aplica-  
ciones en el campo médico, así como a un procedimiento para  
su preparación.



341647

Dichos compuestos son productos nuevos en si y pueden estar representados por la fórmula general siguiente:



donde:

10 R representa un radical alquilo inferior, lineal o ramificado, y especialmente metilo, etilo, propilo, isobutilo e isopentilo,

15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> son idénticos o distintos y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, especialmente flúor y cloro, un radical alquilo, especialmente butilo, un radical alcoxi, especialmente metoxi, un radical alqueni-  
loxi, especialmente aliloxi, o un radical 2-amino-alcoxi, y especialmente 2-amino-etoxi.

20 Todos éstos compuestos presentan la particularidad de poseer una elevada actividad espasmólitica bronquial, que puede ser aprovechada especialmente en el tratamiento de la bronquitis crónica con efisema y de la enfermedad asmática en todas sus formas.

25 El procedimiento según la invención para la obtención de éstos compuestos a partir del estireno comprende cuatro etapas, y precisamente:

Etapa 1ª: Preparación del (2-fenil, 2-alcoxi)-etilbromuro por alcoxibromuración del estireno mediante hipobromito de terciobutilo en el alcohol correspondiente a R.

30 Etapa 2ª: Preparación de la 1-(2-fenil, 2-alcoxi)-etilpiperacina por acción de la piperacina sobre el producto de la etapa 1ª.

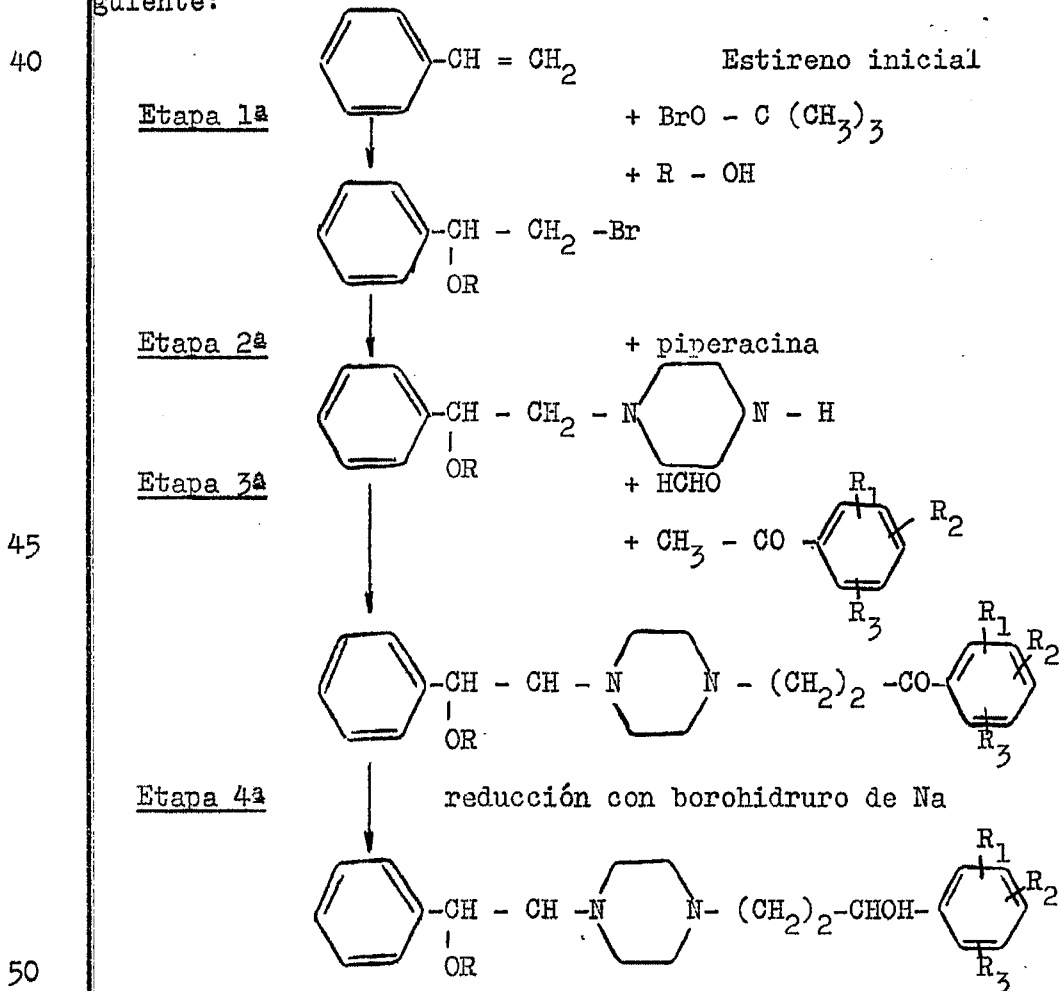
Etapa 3ª: Reacción de Mannich entre el producto de la etapa 2ª, el formaldehído y la acetofenona que lleva los susti-



35 tuyenentes correspondientes a R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>.

Etapa 4a: Reducción del producto de la etapa 3a mediante borohidruro de sodio.

Este procedimiento puede ser ilustrado por el esquema siguiente:



A título de ejemplo de los compuestos según la invención, se han reunido en las Tables siguientes, para cierto número de significado de los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> las propiedades farmacodinámicas más interesantes.

55 En la Tabla I se encuentra así la identificación de 14 -- compuestos y en la Tabla II se encuentran los resultados de los ensayos farmacodinámicos siguientes:

A.- Toxicidad aguda. - D.L. 50: Método de Behrens y C. Karper (Arch. f. exp. pharm. 177: 379 - 1.935) en el ratón, por



341647

60 vía oral; se expresa en mg/kg.

B.- Actividad analgésica: Ha sido demostrada por dos métodos.

a) estímulo calórico: método de Eddy N.B. y Leimbach D. - (J. Pharmacol. Exp, Ther. 107: 385 - 393, 1.953);

65 b) estímulo químico: método de Koster modificado por Witkin. (Koster R., Anderson M. y De Beer E.J. Fed. Proc 18:412 (1.959) Witkin L.B., Heubner C.F., Galdi F., O'Keefe E., Spitaletta P. y Plummer A.J.

J. Pharmacol. Exp. Ther 133: 400 - 408 (1.961).

70 C.- Acción bronco-espasmolítica:

Ha sido investigada por el método de protección contra el espasmo bronquial creado con aerosol de histamina en el cobaya.

D.- Sedación general:

75 Se ha determinado:

- estudiando la intensificación de la narcosis a los barbitúricos.

- estudiando la acción anticónvulsiva frente al Cardiazol y a la estriknina,

80 - estudiando la movilidad espontanea,

- estudiando el comportamiento de los animales (ensayo de la chimenea, ensayo de evasión).

E.- Efecto antitusuivo: Método de Domenjoz R.

(Arch. Exp. Pathol. u. Pharmacol, 215: 19 (1951)

85 Los resultados obtenidos con éstos distintos ensayos están indicados de acuerdo con la clasificación siguiente:

++++: muy activo.

+++ : activo.

++ : medianamente activo.

90 + : ligeramente activo.

341647



O: inactivo.

F.- Efécito antiinflamatorio: Ensayo al Kaolín.

Se ha estudiado mediante el ensayo del edema del Kaolín -  
en la rata (Wilhelmi G. y Domenjoz R., Arzneimittel Forsch.  
95 1 : 151 (1.951).

Los resultados son expresados con el porcentaje de inhibi-  
ción del edema en los animales tratados en comparación con -  
los testigos.

G.- Los efectos generales: son estudiados en el perro y -  
100 en el conejo narcotizados:

- por registros de la presión arterial, del ritmo respira-  
torio, de la movilidad intestinal.

- por el estudio de la hipertensión adrenalínica y nora--  
drenalínica y de la cardiomoderación provocada por la ex-  
105 citación del externo periférico del nervio neumo-gástri-  
co,

-por el estudio de la hipotensión histamínica.

Los resultados son expresados de la siguiente manera:

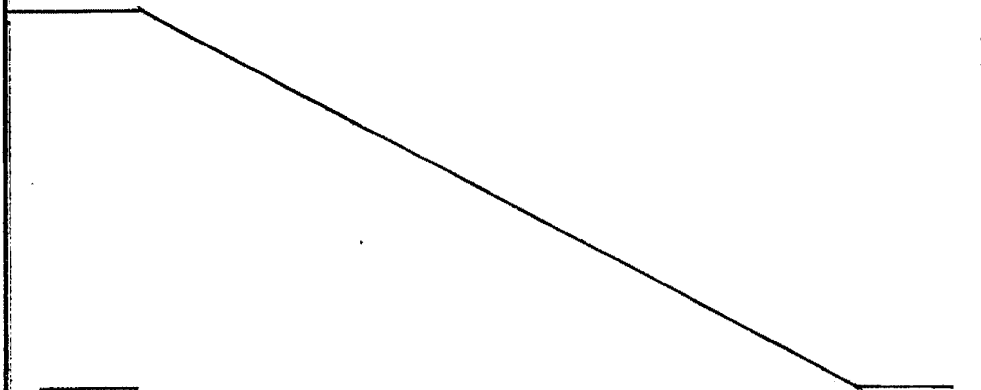
TA = tensión arterial.

110 A = hipertensión adrenalínica.

NA = hipertensión noradrenalínica.

X = cardiomoderación provocada por la exáitación del ex-  
tremo periférico del nervio neumo gástrico.

HIST = por el estudio de la hipotensión histamínica.



341647



115

TABLA I


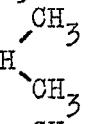
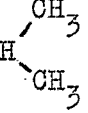
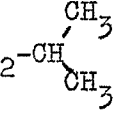
Com- ques- to nº	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	F. o C.- diclor-- hidrato.
1	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2	167
2	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p.F	H	H	2	189
120 3	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p.O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	2	170
4	-CH <sub>3</sub>	p.O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	H	H	2	198 (tricl)
5	-CH <sub>2</sub> -CH 	p.Cl	H	H	2	156
6	-CH <sub>2</sub> -CH 	p.F	H	H	2	168
125 7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH 	p.OCH <sub>3</sub>	o.OCH <sub>3</sub>	H	2	185 (dima- leato)
8	-CH <sub>3</sub>	p.OCH <sub>3</sub>	m.OCH <sub>3</sub>	m.OCH <sub>3</sub>	2	173
9	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	2	168
10	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p.OCH <sub>3</sub>	H	H	2	183
11	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p.(n)C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	2	175
130 12	-CH <sub>3</sub>	p.(n)C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	2	173
13	-CH <sub>3</sub>	p.COCH <sub>3</sub>	H	H	2	169
14	-CH <sub>3</sub>	p.Cl	H	H	2	183



TABLA II

Com- pues- to nº	Analgesia		Efecto bronco espas- moliti co. DE 50 (mg/kg)	Efecto antitu sivo.-	Efecto antiin flama- torio, ensayo al kao lín.--	Efectos genera- les. --	Seda--- ción ge neral - efecto SNC
	DL 50 p.o. en mg/kg	Placa Acido ED 50 ED 50 (mg/kg)(mg/kg)					
135	1	438 I.	I.	10	I.	↓A.	I.
	2	430 S.A.	I.	25	0	22% ↓A.	++
	3	435 S.A.	S.A.	4	0	R.A.S.	+
140	4	1750 I.	I.	~75	++++	24% R.A.S.	+
	5	709 S.A.	125	10	I.	R.A.S.	I.
	6	1500 60	100	~15	+++	66% R.A.S.	++
	7	>3000 I.	I.	S.A.	+++	35% ↓A-NA.	+++
145	8	709 S.A.	S.A.	8'5	0	30% R.A.S.	+
	9	500 I.	S.A.	3'5	++	↓HIST.	++
	10	552 I.	S.A.	10	++++	↓HIST-↓A	++
	11	~1000 S.A.	150	~8		40'5% ↓HIST-↓A ↓NA-X	0
150	12	1000 S.A.	100	4	0	34% ↓HIST-X	++
	13	656 S.A.	S.A.	5	I.	TA-NA-A	+++
	14	718		2'5	I.	R.A.S.	



En la Tabla II, las indicaciones I y S.A. tienen los significados arbitrarios siguientes:

I. = inactivo.

S.A. = subactivo.

155 Para comprender la diferencia entre éstos dos significados, conviene considerar que un producto es juzgado inactivo cuando cualquiera que sea el número de animales tratados, no se comprueba diferencia alguna entre los animales tratados y los animales testigo, cualquiera que sea la dosis mientras -

160 que se considera que un producto es subactivo cuando la DE 50 es muy alta, pero algunos animales manifiestan de todos modos cierta reacción. Así en el caso de la analgesia, se considera subactivo el producto si la DE 50 es superior a 500 mg/kg, pero existe una DE 25; así mismo, para el bronco

165 espasmo se considera que el producto es subactivo si su DE 50 es superior a la décima parte de su DL 50.

Se ilustrará ahora el procedimiento según la invención con la descripción detallada del modo de operar utilizado para la preparación de algunos de los compuestos anteriores.

170 Ejemplo 1º.- Preparación de la 1-(2-fenil-2-metoxi)-etil-4-(3-fenil-3-hidroxi)-propil-piperacina (diclorhidrato)-(Compuesto nº 9).-

Etapas 1ª.- Preparación del 2-fenil, 2-metoxi-7-etil-bromuro.

175 Se añaden lentamente y con agitación 1'3 M de hipobromito de terbutilo a una mezcla de 107 g (1M) de vinilbenceno y 250 ml de metanol (99%), mantenida a -10º C. Cuando ha concluido la adición del reactivo, se deja volver la mezcla a temperatura ambiente, se lava con agua, se seca sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhidro.

180

Se rectifica bajo vacío para obtener un líquido incoloro,





soluble en agua y en alcohol.

P.f. (inst.)= 168° C. con descomposición. Rendimiento 77%

215 Etapa 4ª: Obtención del 1-2-fenil, 2 metoxi-7-etil-4-3-fenil-3-hidroxi-7-propil-piperacina-diclorhidrato.

En un matraz de dos cuellos, provisto de un termómetro y de un agitador mecánico, se pone en suspensión en 800 ml de metanol 233 g de 1-2-fenil, 2 metoxi-7-etil-4-3-fenil-propa  
220 no-3-ona-7-piperacina-diclorhidrato (0'55 M).

Se enfría a 5°, se añaden 46 g de NaOH en pastillas, di--  
suelto en 80 ml de H<sub>2</sub>O.

Una vez próxima a 5° la temperatura, se añaden de una vez  
225 29'2 g de borhidruro de sodio en 40 ml de H<sub>2</sub>O.

Se quita luego el baño de hielo y se agita a temperatura  
ambiente durante 6 horas.

Se enfría con baño de hielo añadiendo lentamente HCl con-  
centrado manteniendo la temperatura alrededor de 5° hasta un  
230 pH 2.

Se filtra, se añade un volumen igual de H<sub>2</sub>O. Si la solu--  
ción se enturbia, se lava con éter.

Se alcaliniza con NaOH acuoso ~40%, se extrae el aceite -  
formado con éter.

235 Se lava la fase eteréa con agua saturada en ClNa, luego -  
se seca sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhidro.

Una vez evaporado el disolvente, se obtiene un aceite muy  
denso e incoloro. Se absorbe ésta masa con 200 ml de etanol  
absoluto y se añade la cantidad de HCl para obtener el diclor  
hidrato.

240 Se deja algunas horas en nevera, se ventila, se lava con  
~100 ml de éter anhidro para obtener 190 - 195 g de 1-2-fe  
nil-2-metoxi-7-etil-4-3-fenil-3-hidroxi-7-propil-piperacina--  
diclorhidrato, previo secado a 60° en vacío. Rendimiento=80%

341647



Se recristaliza en etanol absoluto.

245 El producto se presenta en forma de polvo cristalino blanco soluble en agua, poco soluble en alcohol e insoluble en acetato de etilo.

Ejemplo 2º.- Preparación del 1-(2-fenil-2-isobutoxi)-etil-4-3-(4-flúo)-3-hidroxi7-propil-piperacina-(diclorhidrato).

250 (Compuesto nº 6).

Se sigue el mismo procedimiento del Ejemplo 1º.

Primera etapa: Preparación del 2-fenil, 2-isobutoxi7-etilbromuro.

255 A una mezcla de 130 g de vinilbenceno y de 300 ml de isobutanol, se le añaden lentamente, manteniendo la temperatura próxima a 10º, 1'6 M de hipobromito de terbutilo.

Se concentra bajo un vacío de 15 mm Hg. Se lava varias veces con agua el residuo y se seca sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhidro.

Se rectifica en vacío obteniendo un líquido incoloro.

260 E<sub>0'5</sub> = 83º C.      n<sub>D</sub><sup>20'2º</sup> = 1'5222      Rendimiento = 66%.

Segunda etapa: Preparación de la 1-2-fenil, 2-isobutoxi7-etil-piperacina.

265 Se sigue exactamente el mismo procedimiento que en la segunda etapa del ejemplo 1º, haciendo reaccionar el (2-fenil-2-isobutoxi)-etil-bromuro con la piperacina.

Tercera y cuarta etapas:

Se ejecuta luego la reacción de Mannich y por fin la reducción en las mismas condiciones de operación que en el ejemplo 1º, obteniendo el compuesto nº 6 con un p.f. = 168º C.

270 Ejemplo 3º: Preparación de la 1-(2-fenil-2-etoxi)-etil-4-3-(4-flúo)-fenil-3-hidroxi7-propil-piperacina (diclorhidrato) (Compuesto nº 2).

Etapa 1ª: Se repite la etapa 1ª del ejemplo 1º substituyendo el metanol con etanol.



341647

275 Etapa 2ª: Se ejecuta la reacción con la piperacina como -  
en el ejemplo 1º para obtener la 1-(2-fenil-2-etoxi)-etil-pi-  
peracina.

280 Etapa 3ª: Se hace reaccionar 23'4 g del producto de la --  
etapa 2ª con 15'2 g de p-flúo-acetofenona y 3'3 g de trioxi-  
metileno. Previa recristalización en etanol, se obtienen 32  
g de aminocetona, (diclorhidrato), p.f. = 164º C.

285 Etapa 4ª: Se reducen entonces 22'87 g de ésta aminocetona  
con 39 g de borohidruro de sodio en metanol acuoso alcalino,  
siempre en las mismas condiciones del ejemplo 1º. Se obtie--  
nen así 19'5 g de producto final, en forma de diclorhidrato  
(p.f.= 189º C.)

Ejemplo 4º.- Preparación de la 1-(2-fenil-2-etoxi)-etil-4-  
3-(4-metoxi)-fenil-3-hidroxi-7-propil-piperacina(diclorhidra-  
to)- (Compuesto nº 10).

290 Etapas 1ª y 2ª: Identicas a las etapas 1ª y 2ª del ejemplo  
3º.

295 Etapa 3ª: Se prepara como antes la cetona correspondiente  
por reacción de 23'4 g de la 1-(2-fenil-2-etoxi)-etilpiper-  
acina obtenida en la etapa 2 con 16'5 g de p-metoxi-acetofeno  
na y 3'3 g de trimetoximetileno. Previa recristalización, se  
obtienen 29'5 g de aminocetona en forma de diclorhidrato (p.  
f. = 162º C.).

300 Etapa 4ª: Se reducen 23'45 g de la 1-(2-fenil-2-etoxi) --  
etil-4-3-(4-metoxi)-fenil-propano-3-ona-7-piperacina así pre-  
parada mediante 2'9 g de borohidruro de sodio en las mismas  
condiciones del ejemplo 1º. Se obtienen 18 g del producto fi-  
nal en forma de diclorhidrato (p.f. = 183º C.).

305 Como se ha dicho y como resulta de los elementos farmaco-  
dinámicos anteriores, todos los productos pertenecientes a -  
la familia según la invención poseen propiedades broncoespas-



341647

310 molíticas" y son por éste mismo hecho utilizables en Terapeu-  
tica humana en distintas formas de administración, es decir  
en ampollas inyectables, comprimidos supositorios, aerosoles  
en cuya preparación se utilizan los excipientes farmaceuti--  
cos corrientes.

Las dosis administradas al ser humano son extremadamente  
variables, siendo muy pequeña la toxicidad de éstos compues-  
tos, lo cual permite utilizarlos en cantidades correspondien-  
tes al grado de acción que se trata de obtener.

315 Así pueden prepararse ampollas inyectables cada una de las  
cuales contiene 5 o 10 mg del compuesto activo, comprimidos  
que contienen 25; 50 o 100 mg del compuesto activo, suposito-  
rios que contienen 50 o 100 mg del compuesto activo; en forma  
de aerosoles, pueden utilizarse cantidades que aseguren -  
320 la inhalación de 4 a 10 mg por dosis.

N O T A

325 EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años,  
se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la  
Patente inglesa Nº 28.801 de fecha 27 de Junio de 1.966, ha  
de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

330 1a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOAL-  
COHOLES DE ACTIVIDAD ESPASMOLITICA BRONQUIAL", caracterizado  
por haberse previsto, en una primera etapa a la preparación  
del (2-fenil, 2-alcoxi)-etilbromuro por alcoxibromuración --  
del extireno, mediante hipobromito de terciobutilo, en un al-  
canol correspondiente al radical alquilo inferior, lineal o  
ramificado, o metilo, etilo, propil isobutilo o isopentilo,  
preferentemente éstos últimos.

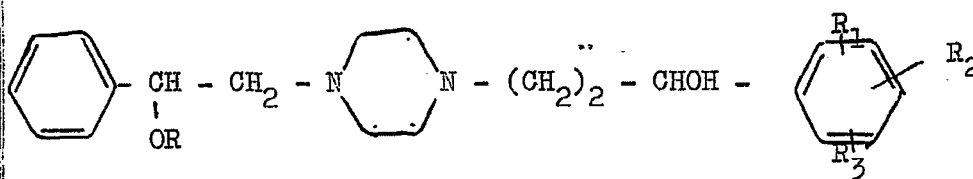
335 2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOAL-  
COHOLES DE ACTIVIDAD ESPASMOLITICA BRONQUIAL", según la rei-  
vindicación 1a, caracterizado por procederse con el producto



obtenido en la 1ª etapa, a una acción de la piperacina sobre el mismo, para obtener la 1-(2-fenil, 2-alcoxi)-etil-piperacina.

340 3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOALCOHOLES DE ACTIVIDAD ESPASMOLITICA BRONQUIAL", según las anteriores reivindicaciones caracterizado porque como tercera fase del procedimiento, se ha previsto el someter al producto de la etapa anterior, a una reacción de Mannich con un al  
345 dehído y la acetofenona que lleve sustituyentes correspondientes a radicales que presenten cada uno un átomo de hidrógeno un átomo de halógeno especialmente flúor y cloro, un radical alquilo especialmente butilo, un radical alcoxi, especialmente metoxi, un radical alqueniloxi especialmente aliloxi, o  
350 un radical 2-amino-alcoxi especialmente 2-amino-etoxi.

4ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOALCOHOLES DE ACTIVIDAD ESPASMOLITICA BRONQUIAL", según anteriores reivindicaciones, caracterizado por procederse en una última etapa a la reducción del producto obtenido en la etapa  
355 anterior mediante borohidruro de sodio, obteniendo un producto de la fórmula general:



en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son respectivamente los radicales  
360 del alcohol empleado en la primera etapa, y de la acetofenona utilizada en la tercera etapa, con el fin de que los compuestos obtenidos, presenten una elevada actividad espasmolítica bronquial.

5ª.- Por último se reivindica como objeto sobre el que ha  
365 de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, -----

10 JUN

341647



P O R

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOALCOHOLES DE ACTIVIDAD ESPASMOLITICA BRONQUIAL".

370

Todo conforme queda expresado en la Presente Memoria descriptiva que consta de quince páginas escritas a máquina por una sola cara.y

Madrid, 10 de Junio de 1.967

P.A.  
ANTONIO ARICHA  
P.F.

Firmado: JUAN GUERRERO