

22



Case 33 + 38 - 0/5227

344345

344345

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETERO-
CICLICOS DERIVADOS DEL ARILAMINOPROPAN-2-OL", a favor de la
firma francesa Societé Anonyme dite: SOCIETE D'ETUDES DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ET MEDICALES -
E.R.A.S.M.E., residente en 67, Avenue de Wagram, PARIS
(Francia).

= =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos hete-
rocíclicos derivados del arilaminopropan-2-ol.

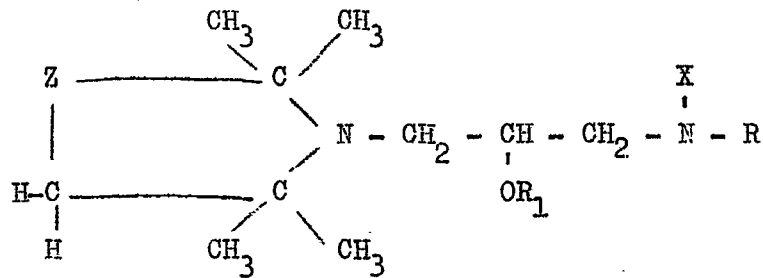
Los compuestos de este invento tienen la fórmula
general siguiente:

**POOR
QUALITY**



= 2 =

344345



5.

en la que

Z representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R es un radical fenílico, sustituido o no sustituido;

un radical bencílico, sustituido o no sustituido; o un

10. radical fenético, sustituido o no sustituido, y

R₁ es un átomo de hidrógeno (en cuyo caso X es un átomo de hidrógeno o un radical CH₃) o un grupo COR₂ (siendo COR₂ un núcleo de un ácido fenoxiacético o aromático, sustituido o no sustituido, o un núcleo de un ácido fenoxi-

15. tioacético, sustituido o no sustituido en el núcleo),

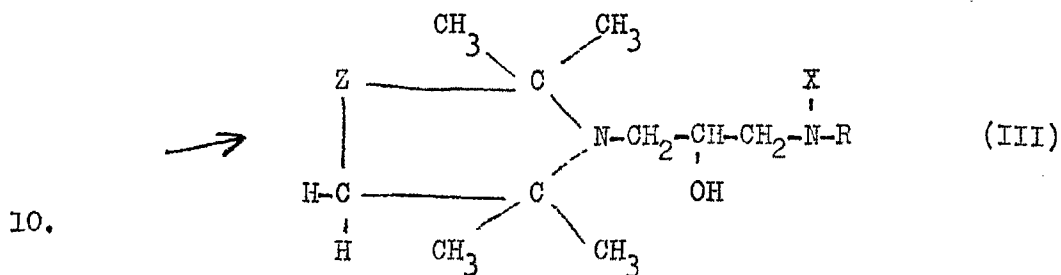
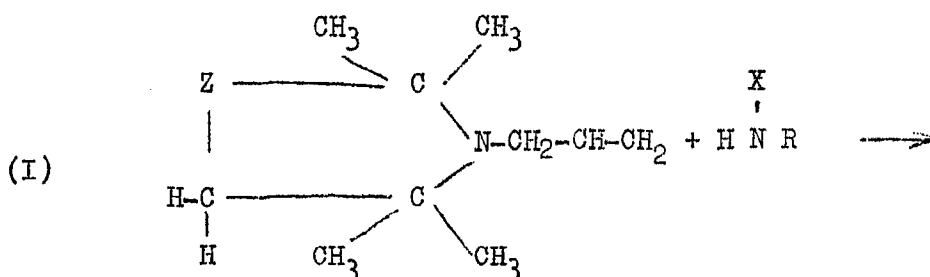
en cuyo caso X es un radical CH₃.

El invento se refiere además a las sales útiles desde el punto de vista farmacéutico, de estos productos con ácidos orgánicos o inorgánicos.

20. El procedimiento para preparar los productos según este invento para los cuales R₁ es un átomo de hidrógeno puede representarse por el esquema de reacción siguiente:



344345



donde Z es un átomo de hidrógeno o un radical metílico.

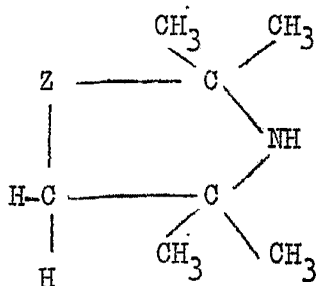
Así, se parte de un derivado heterocíclico del 2,3-epoxipropano, que se hace reaccionar con una amina R N H X, en presencia o no de disolventes polares o no polares, por ebullición durante períodos variables entre 5 y 72 horas. El producto de partida (I), que no está descrito en la literatura, se obtiene por reacción de:



= 4 =

344345

5.



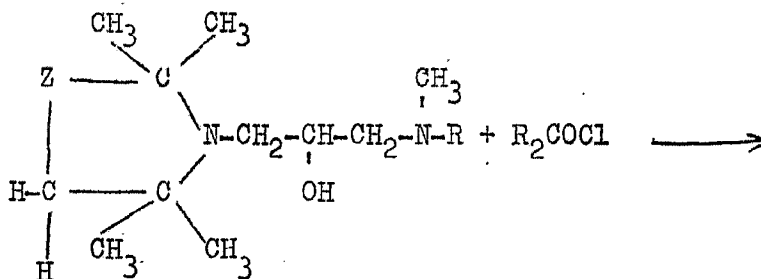
(o sea la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina o la 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametilpiridina)

10.

con epiclorhidrina, mediante ebullición en un disolvente inerte (como tolueno o xileno) por períodos variables entre 12 y 72 horas, tratando luego la masa enfriada con hidróxidos alcalinos anhidros pulverizados y destilando el producto de reacción obtenido.

Cuando en el producto III X es un radical metílico, este compuesto puede tratarse con un cloruro de ácido, para formar esteros correspondientes, según el esquema siguiente:

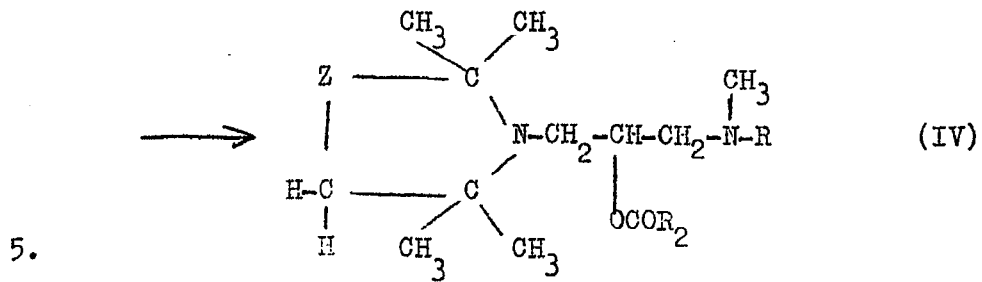
15.



(III)



344345



El producto III, disuelto en un disolvente orgánico inerte (como el benceno, el tolueno, el xileno, el tetrahydrofurano o la dimetilformamida) puede esterificarse por reacción con un haluro de un ácido (de preferencia, un cloruro como R₂COCl), en presencia o no de un aceptor de hidrógeno básico, como las aminas terciarias (triethylamina, piridina y dimetil-anilina), para formar los ésteres IV correspondientes; la reacción se produce a la temperatura ambiente, pero es preferible completarla calentando en reflujo durante algunas horas. Al final de la reacción de esterificación, los productos obtenidos pueden separarse del medio reaccional en estado de bases o de sales, como clorhidratos, sulfatos, fosfatos, citratos, etc.

Los productos de este invento son estables a la luz y al calor, presentan escasa toxicidad y tienen notable actividad farmacológica como antihistamínicos, miolíticos, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, psicotropos,



= 6 =

344345

tranquilizadores y anestésicos locales.

En general, los compuestos de este invento manifiestan excelente actividad anestésica local de conducción, de superficie y de infiltración. Esta acción ha sido evaluada

5. basándose en los ensayos siguientes:

a) anestesia de conducción en la rata:

(Setnikar I.- Arzneimittel-Forschung 16, 1025, 1966)

b) anestesia de conducción en el ratón

(Bianchi C. - Br. J. Pharmacol, 11, 104, 1956)

10. c) anestesia de superficie en el ojo de conejo

(Régnier T. - Bull Sci. Pharmacol, 30, 580 y 646, 1923)

d) anestesia de infiltración en el cobaya

(Bulbring E. - Wajde I. - J. Pharmacol. 85, 78, 1945).

15. Algunos de los compuestos el invento presentan también actividad analgésica general, miolítica y anticonvulsivante.

Los compuestos de este invento están en general dotados de toxicidad aguda inferior o análoga a la de los anestésicos locales que se utilizan ordinariamente (lidocaina, 20. novocaina).

Incluso los efectos sobre la presión y sobre la respiración en gatos anestesiados con Nembutal no difieren de los causados por las mismas dosis de lidocaina.

Los compuestos de este invento más activos y mejor 25. tolerados podrán utilizarse como anestésicos locales en intervenciones de cirugía general, en ginecología, en otorinola-

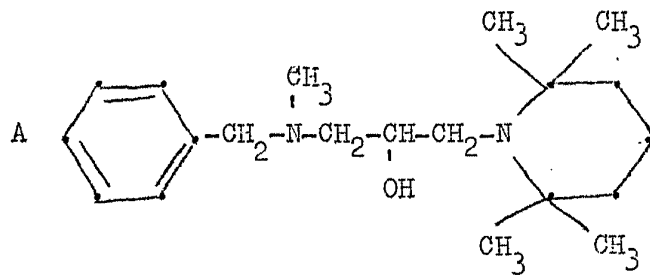


344345

ringología, en odontoestomatología, en dermatología, etc.

A título de ejemplos particulares, se indican a continuación las acciones anestésicas obtenidas con los compuestos A y B, de las fórmulas respectivas:

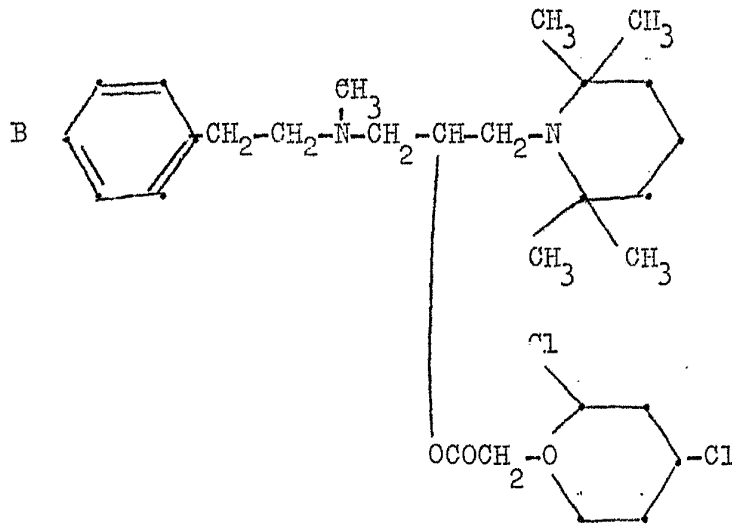
5.



10.

y

15.



20.



= 8 =

344345

Com- pues- to Nº	DL ₅₀ en el ratón, per os, en mg/ kg	Concen- tración utiliza- da, %	Acción anestésica local en el co- baya: % de animales anestesiados localmente a seguida de la adminis- tración subcutánea del medicamento						
			5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'
A	600	0,50	100	100	100	80	60	60	60
5. B	1000	0,75	100	100	100	100	80	60	60

Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin por ello limitarlo.

EJEMPLO 1

10. Diclorhidrato de 1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperidil-1'-il)-
-3-(N-metil-N-bencilamino)-propan-2-ol

Se prepara el 1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperid-1'-il)-2,3-epoxipropano por reacción en ebullición, durante 48 horas, de una mezcla de 141 g de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, 94 g de epiclorohidrina y 200 cc de tolueno anhidro. A la solución, enfriada a 10°C, se añaden, en tomas de ensayo y con agitación, 30 g de hidrato potásico anhidro, fundido y pulverizado. Se prosigue la agitación durante 24 horas y luego se lava con agua, se seca, se concentra y se destila en vacío. Se obtienen 108 g de

15.

20.

344345



1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperid-1'-il)-2,3-epoxipropano, hirvierte a 91-93°C y 1,5 mm de Hg.

- Se calienta en reflujo durante 20 horas una mezcla de 39,4 g de 1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperid-1'-il)-2,3-
5. -epoxipropano y 26,62 g de N-metil-N-bencilamina. Por destilación, se obtienen 51 g de base que hierve a 173-177°C y 0,4 mm de Hg. Esta base, tratada con isopropanol y ácido clorhídrico gaseoso, da, por adición de éster isopropílico, 49 g de producto bruto; después de cristalización en isopropanol,
10. se obtienen 45 g de producto puro, de punto de fusión 228-230°C.

EJEMPLO 2

Diclorhidrato de 1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperid-1'-il)-3-(2'',3''-dimetil-anilin)-propan-2-ol

15. Se calienta en reflujo durante 72 horas una solución de 39,4 g de 1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperid-1'-il)-2,3-epoxipropano, 24,62 g de 2,3-dimetilanilina y 100 cc de n-butanol. Por concentración y destilación, se obtienen 31 g de 1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperid-1'-il)-3-(2'',3''-
20. -dimetil-anilin)-propan-2-ol, que hierve a 210-213°C y 0,4 mm de Hg. Esta base, cristalizada en isopropanol, presenta un punto de fusión de 85-86,5°C.

Por tratamiento con ácido clorhídrico en isopropa-

344345



nol, se obtiene el diclorhidrato, de punto de fusión 228-230°C.

EJEMPLO 3

5. Clorhidrato de 1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperid-1'-il)-3-(N-metil-m-cloroanilin)-2-(m-cloro-benzoiloxi)-propano

10. A una solución de 32,3 g de 1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperid-1'-il)-3-(N-metil-m-cloroanilin)-propan-2-ol en 150 cc de benceno anhidro, se añade despacio y a la temperatura ambiente una solución de 17,1 g de cloruro de m-clorobenzoilo en 150 cc de benceno anhidro y, poco después, una solución de 11,1 g de trietilamina en 50 cc de benceno anhidro. Terminada la adición, se calienta durante 2 horas a 100°C, se enfría, se filtra y se lava el filtrado con agua, con una solución diluida de bicarbonato sódico y una vez más con agua.

15. Después de secar, se concentra y el aceite residual, disuelto en éter isopropílico, se trata con ácido clorhídrico gaseoso. El sólido obtenido se cristaliza en isopropanol hasta obtener 36 g de clorhidrato del 1-(2',2',6',6'-tetrametil-piperid-1'-il)-3-(N-metil-m-cloroanilin)-2-

20. -(m-clorobenzoiloxi)-propano, de punto de fusión 205-206°C.



344345

EJEMPLO 4

1-(1',2',3',6'-tetrahidro-2',2',6',6'-tetrametil-piridil-1')-
-3[N-(alfa-fenetil)-amino]-propan-2-ol

- Se prepara 1-(1',2',3',6'-tetrahidro-2',2',6',6'-
5. -tetrametil-piridil-1')-2,3-epoxi-propano por reacción en ebullición, durante 48 horas, de una mezcla de 139 g de 1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridina, 94 g de epiclorohidrina y 200 cc de xileno anhidro. A la solución enfriada a 10°C, se añaden a gota a gota y con agitación
 10. 80 g de hidróxido potásico anhidro, pulverizado. Se prosigue la agitación durante 24 horas, a la temperatura ambiente, y luego se filtra, se concentra y se destila en vacío. Se obtienen 118 g de 1-(1',2',3',6'-tetrahidro-2',2',6',6'-
 15. -tetrametil-piridil-1')-2,3-epoxi-propano, hirviendo a 125°C y 18 mm de Hg.

- Se calienta en reflujo durante 48 horas una mezcla de 39 g de 1-(1,2,3,6-tetrahidro-2,2,6,6-tetrametil-piridil-1')-2,3-epoxi-propano y 26,6 g de alfa-fenetil-amina con 50 cc de alcohol n-amílico. Por destilación se obtienen
20. 48 g de una base que hierve a 191-193°C y 0,6 mm de Hg.



= 12 =

344345

EJEMPLO 5

Diclorhidrato de 1-(1',2',3',6'-tetrahidro-2',2',6',6'-tetrametil-piridil-1')-3-(2'',6''-N-trimetil-anilin)-propan-2-ol

5. Se calienta en reflujo durante 72 horas una mezcla de 39 g de 1-(1',2',3',6'-tetrahidro-2',2',6',6'-tetrametil-piridil-1')-2,3-epoxi-propano, 25 g de 2,6-N-trimetilanilina y 40 cc de alcohol n-amílico. Por destilación, se obtienen 51 g de una base que hierve a 163-168°C y 0,3 mm de Hg. Esta base, tratada en frío con isopropanol y ácido clorhídrico gaseoso, da el clorhidrato bruto. Después de acristalización en etanol, se obtiene el producto puro, de punto de fusión 220-222°C (con descomposición).
- 10.

EJEMPLO 6

15. Diclorhidrato de 1-(1',2',3',6'-tetrahidro-2',2',6',6'-tetrametil-piridil-1')-2-(2'',4''-diclorofenoxi-acetoxi)-3-(N-metil-bencilamin)-propan-2-ol.

20. A una solución de 31,6 g de 1-(1',2',3',6'-tetrahidro-2',2',6',6'-tetrametil)-3-(N-metil-bencilamin)-propan-2-ol en 100 cc de benceno anhidro, se añade despacio y a la temperatura ambiente una solución de 24 g de cloruro de 2,4-diclorofenoxi-acetilo en 200 cc de benceno anhidro y,



344345

- poco después, una solución de 11,1 g de trietilamina en 50 cc de benceno anhidro. Terminada la adición, se calienta durante 2 horas en ebullición, se enfría, se filtra y se lava el filtrado con agua, luego con una solución de bicarbonato
5. sódico y una vez más con agua. Después de secar, se concentra y el aceite obtenido, disuelto en éter isopropílico, se trata con ácido clorhídrico gaseoso. El sólido obtenido funde a 210-212°C. Después de cristalización en etanol anhidro, se obtienen 27 g de clorhidrato, de punto de fusión
 10. 212-214°C.

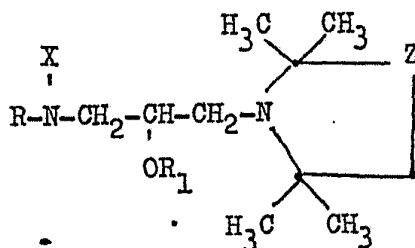
Los principales compuestos preparados según este invento están compendiados en la tabla I que sigue.

344345

= 14 =

TABLA I

FORMULA GENERAL



22 AGO 1934



Composición Nº	R	R ₁	X	Z	Fórmula bruta del pro- ducto obteni- do	Temperatura de fusión (en °C) o temperatura de ebullición a presión parcial (mm de Hg)
10. 1		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₀ H ₃₄ NO.2HCl	228-230°
2		H	CH ₃	CH=CH	C ₂₀ H ₃₂ NO.2HCl	235-237°
15. 3		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O.2HCl	224-226°
4		H	CH ₃	CH=CH	C ₂₁ H ₃₄ NO.2HCl	224-227°
20. 5		H	H	CH-CH	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O	191-193° (0,6)
6		H	CH ₃	CH=CH	C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O	180-183° (0,3)
25. 7		H	H	CH ₂ -CH ₂	C ₁₉ H ₃₂ NO.2HCl	222-225°
8		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O.2HCl	213-215°

344345

22 AG



Com- po- si- ción Nº	R	R ₁	X	Z	Fórmula bruta del pro- ducto obteni- do	Temperatura de fusión (en °C) p temperatura de ebullición a presión parcial (mm de Hg)
10. 9		H	H	CH ₂ -CH ₂	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O.2HCl	242-245°
10		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O.2HCl	209-211°
15. 11		H		CH ₃ CH=CH	C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O.2HCl	220-222° (d)
12		H	H	CH ₂ -CH ₂	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O.2HCl	228-230°
13		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₁ H ₃₆ N ₂ O.2HCl	203-205°
20. 14		H	H	CH ₂ -CH ₂	C ₁₈ H ₂₉ ClN ₂ O.2HCl	210-211°
15		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₁₉ H ₃₁ ClN ₂ O.2HCl	232-234°
25. 16		H	H	CH ₂ -CH ₂	C ₁₈ H ₂₉ ClN ₂ O.2HCl	218-223°
17		H	H	CH ₂ -CH ₂	C ₁₉ H ₂₉ F ₃ N ₂ O.2HCl	197-200°

344345

22 AGO.



Composición Nº	R	R ₁	X	Z	Fórmula bruta del pro- ducto obteni- do	Temperatura de fusión (en °C) o temperatura de ebullición a presión parcial (mm de Hg)
5. 18		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₀ H ₃₁ F ₃ N ₂ O. .2HCl	245-247°
19		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₀ H ₃₃ ClN ₂ O	190-193° (0,3)
10. 20		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₀ H ₃₃ ClN ₂ O	195-200° (0,3)
21		H	CH ₃	CH=CH	C ₂₀ H ₃₁ ClN ₂ O. .HCl	206-208°
15. 22		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₀ H ₃₃ ClN ₂ O	190-193° (0,3)
23		H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₀ H ₃₃ ClN ₂ O	198-200° (0,2)
20. 24			CH ₃	CH=CH	C ₂₈ H ₃₆ Cl ₂ N ₂ O ₃ . .2HCl	212-214°
25			CH ₃	CH ₂ -CH ₂	C ₂₉ H ₄₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ . .2HCl	178-181°



344345

Com- po- si- ción Nº	R	R ₁	X	Z	Fórmula bruta del pro- ducto obteni- do	Temperatura de fusión (en °C) o temperatura de ebullición a presión par- cial (mm de Hg)
5. 26			CH ₃	-CH=CH-	C ₂₉ H ₃₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ . .2HCl	196-198°
27			CH ₃	-CH=CH-	C ₂₈ H ₃₇ ClN ₂ O ₂ . .HCl	211-213°
10. 28			CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₈ H ₃₉ ClN ₂ O ₂ . .2HCl.C ₃ H ₈ O (*)	149-152°
15. 29			CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₉ H ₄₁ ClN ₂ O ₃ .HCl	204-206°
30			CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₆ H ₃₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ . .HCl	205-206°
31			CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂₇ H ₃₆ Cl ₂ N ₂ O ₃	98-99,5°

(*) Cristaliza con media molécula de isopropanol



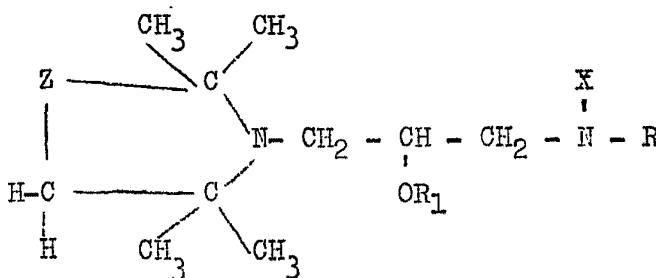
REIVINDICACIONES

Descripto el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes británicas núms. 37 826 del 23.8.66 y 52.073 del 21.11.66, existiendo en ellas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos heterociclicos derivados del arilaminopropan-2-ol de la fórmula general

10.



15.

en la que:

- Z representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ o el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 R es un radical fenílico, sustituido o no sustituido;
 un radical bencílico, sustituido o no sustituido;
 o un radical fenético, sustituido o no sustituido,



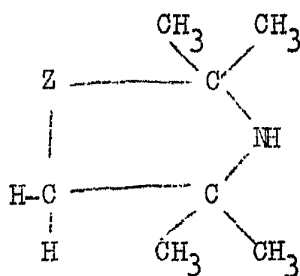
344345

y

R₁ se elige entre un átomo de hidrógeno (en cuyo caso X es un átomo de hidrógeno o un radical metílico) o un radical del tipo -COR₂ (siendo COR₂ un núcleo de un ácido aromático, substituido o no substituido, o un núcleo de un ácido fenoxiacético o fenoxitioacético, substituido o no substituido en el núcleo,, en cuyo caso X es un radical metílico,

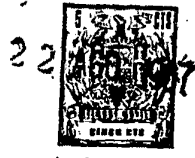
caracterizado por hacerse reaccionar un producto de la fórmula:

10.



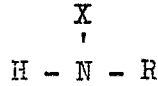
15.

son epiclorohidrina, hacerse reaccionar el producto obtenido con una amina de la fórmula:



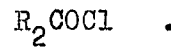
= 20 =

344345



donde X y R son substituyentes de la misma
definición que se ha expuesto antes,

5. y, eventualmente, hacerse reaccionar el producto obtenido con un cloruro de ácido de la fórmula:



2. Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos derivados del arilaminopropan-2-ol.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Agosto de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERD

S. P.

Firmado ROQUE SANZ HERRERO