

L. 1969

**361433**

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

a favor de:

DRACO LUNDS FARMACEUTISKA AKTIEBOLAG, de nacionalidad sueca, residente en Dag Hammarskjöls väg 7, Lund/Suecia, por:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES BRONCOSPASTICAS".

- - - - -

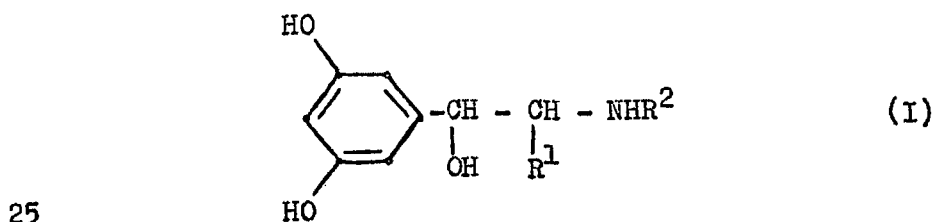
Memoria descriptiva

El presente invento se refiere a compuestos eficaces para el tratamiento de estados broncoespásticos de diversas génesis, particularmente estados asmáticos, a la preparación de tales compuestos, a composiciones que los contienen y al uso de dichos compuestos para fines tera -



péuticos. En particular, el presente invento se refiere a 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-alcohol-aminoetanoles broncoes pasmolíticamente activos.

Se conoce un gran número de 1-(3<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-dihidroxife  
10 nil)-2-aminoetanoles con actividad broncoespasmodítica,  
pero los compuestos de este tipo con los dos grupos hidro  
xilo en posiciones 3,4 del anillo de benceno son atacados  
en el organismo por ciertas enzimas, es decir, catecol-O-  
metil-transferasa, COMT, encontrada en el hígado y en  
15 otros lugares. Por este ataque, los compuestos serán inac  
tivados y, por tanto, las sustancias de este tipo tienen  
escasa duración. Los compuestos que tienen los dos grupos  
hidroxilo en posiciones 3,5 del anillo bencénico, sin em  
bargo, no son atacados por la COMT. Se conocen escasos  
20 compuestos de este tipo últimamente mencionado, cuyos com  
puestos pueden resumirse por la fórmula general I:

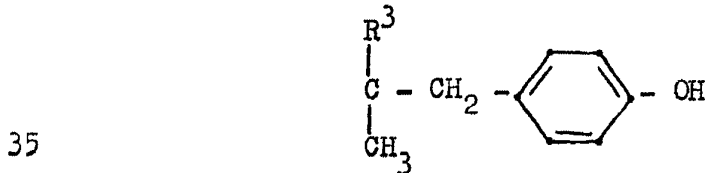


Un compuesto de la fórmula I en la que R<sup>1</sup> es hi  
drógeno y R<sup>2</sup> es un grupo metilo, se ha descrito en la pa  
tente alemana número 865.315. Los compuestos de la fórmula  
I en que R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es un grupo 2-hexilo, 2-hep  
30 tilo, 2-octilo o n-butilo se han descrito en la patente



1369

belga número 635.889, los compuestos en los que R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es el grupo

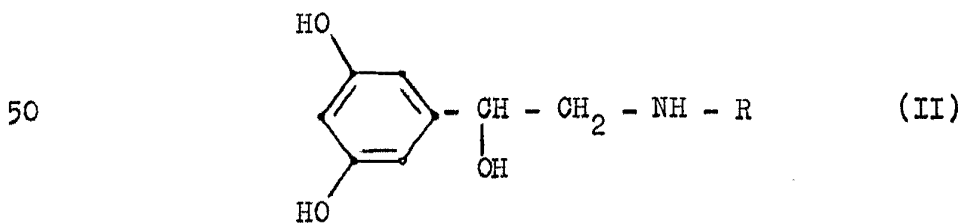


en que R<sup>3</sup> es hidrógeno o un grupo metilo, se han descrito en la solicitud de patente irlandesa número 1167/63 y los compuestos en los cuales R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo metilo y R<sup>2</sup> es un grupo isopropilo, han sido descritos en la

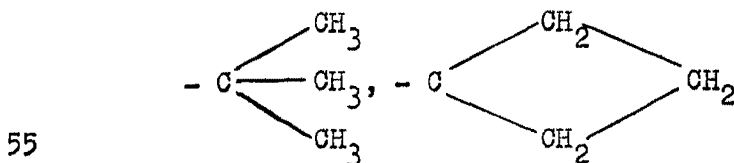
40 patente británica número 920.623. Estos compuestos conocidos de la fórmula I son los compuestos broncoespasmolíticamente activos de duración relativamente larga pero, según se ha visto, determinan un aumento en el ritmo cardíaco y, por ello, este efecto reducirá marcadamente el uso

45 terapéutico de estos compuestos.

De acuerdo con el presente invento, creamos nuevos 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-alcoholaminoetanoles de la fórmula



en que R es un miembro de la clase consistente en



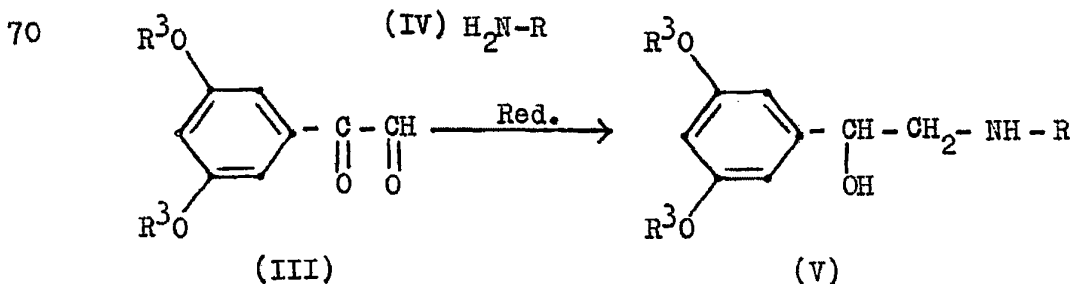


JUL. 1960

60 los cuales poseen larga duración de acción y que sorprendentemente causan sólo un efecto muy débil sobre el corazón. Ello quiere decir que estas sustancias muestran una afinidad diferente para los beta-receptores de los músculos del corazón y de los bronquios, dependiendo probablemente del hecho de que los beta-receptores de estos dos órganos no son idénticos.

65 Estas ventajas se obtienen de acuerdo con el presente invento preparando compuestos de la citada fórmula II y sales por adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos por métodos conocidos, tales como:

A. Reducción de un diceto-compuesto de la fórmula III en presencia de una amina de la fórmula IV según el siguiente esquema de reacción.

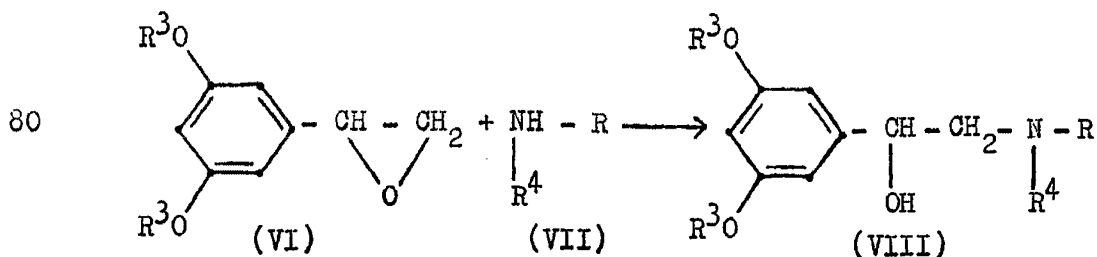


75 después de lo cual, si es necesario,  $\text{R}^3$  es reemplazado por hidrógeno.

B. Reacción de compuesto de las fórmulas VI y VII según el esquema de reacción siguiente:

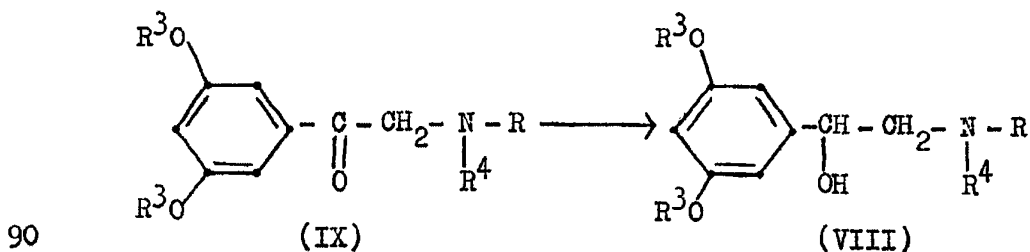


JUL. 1969



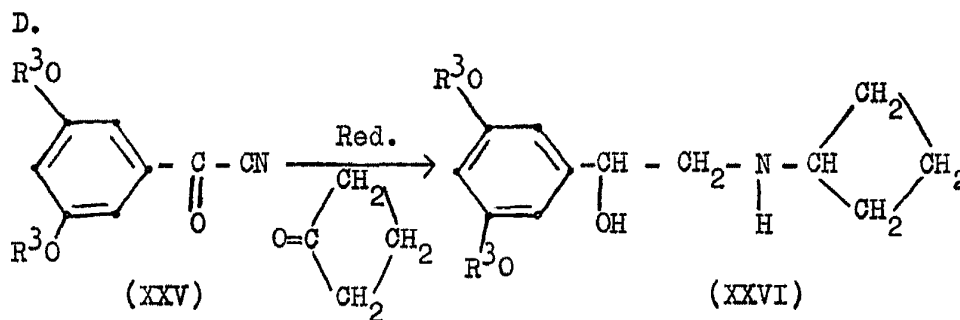
después de lo cual, si es necesario,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son reemplazados por hidrógeno.

85 C. Reducción de un compuesto de la fórmula IX de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



después de lo cual, si es necesario,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son reemplazados por hidrógeno, en cuyas fórmulas R es un grupo del tipo antes mencionado,  $\text{R}^3$  es hidrógeno o un grupo fácilmente sustituible por hidrógeno, tal como por ejemplo, un grupo alcohol o ácido de no más de 5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo mono o bi-cíclico con no más de 11 átomos de carbono, tales como bencilo o naftilmetilo y  $\text{R}^4$  es hidrógeno o un grupo aralcoholo mono-o bi-cíclico de no más de 11 átomos de carbono.

100





105 donde R<sup>3</sup> tiene el significado antes mencionado.

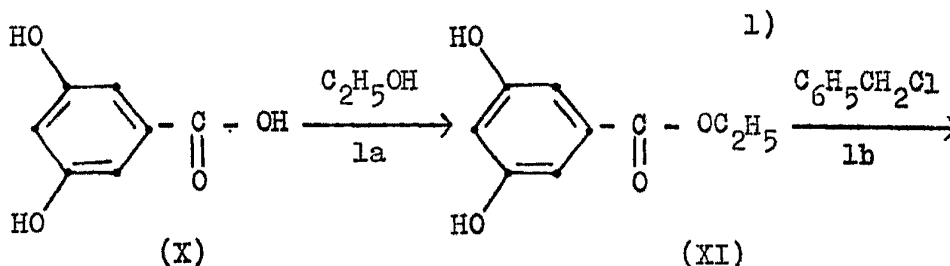
No es necesario siempre reemplazar el grupo pro-  
tecto R<sup>3</sup> por hidrógeno. Así, cuando R<sup>3</sup> es un grupo acilo,  
se obtienen compuestos que, en su aspecto farmacológico,  
son tan potentes como los compuestos correspondientes en  
110 que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

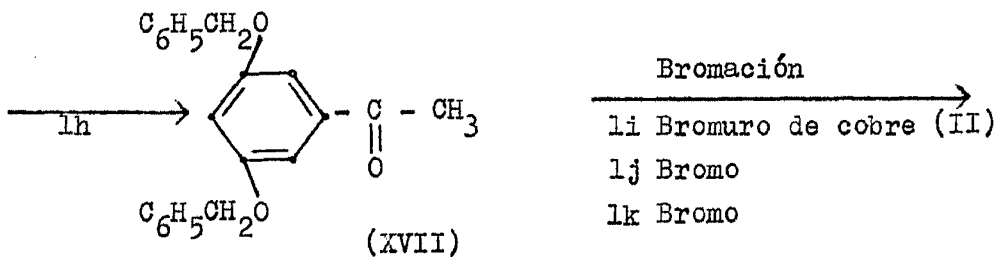
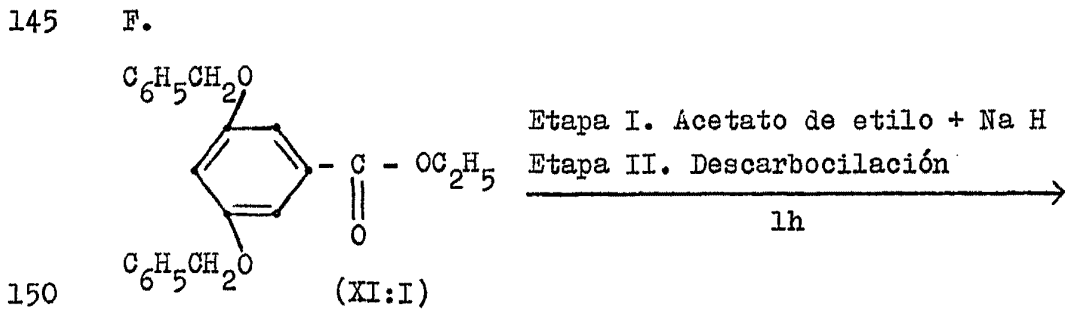
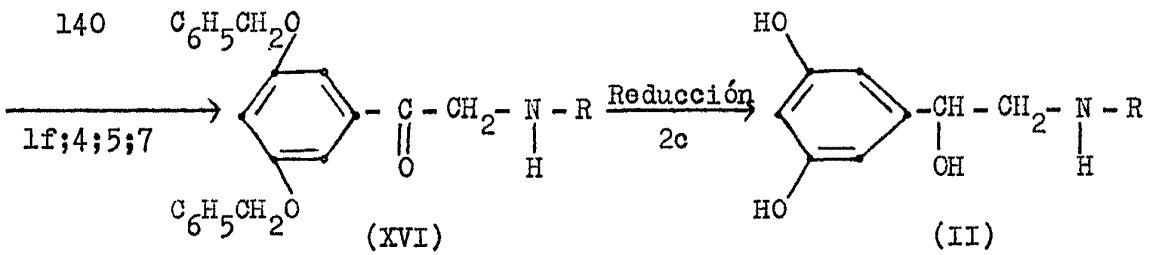
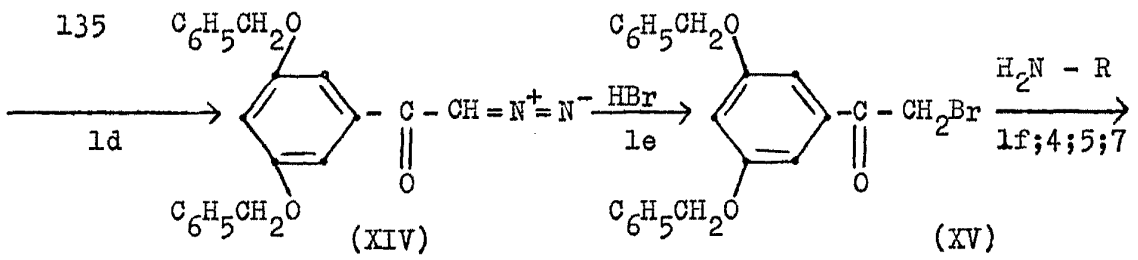
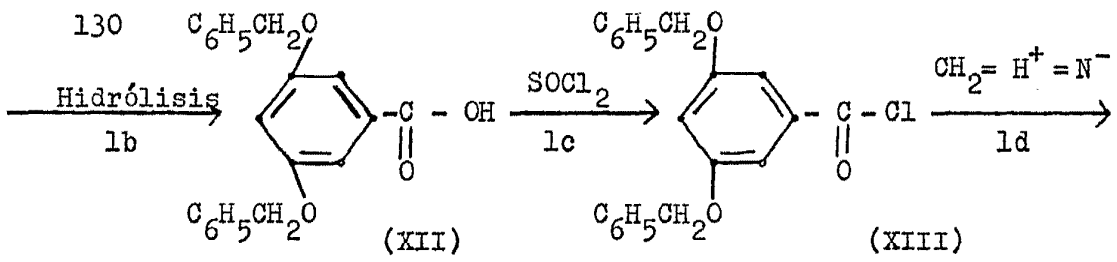
Se apreciará que los compuestos de acuerdo con  
el invento existen en forma de isómeros ópticamente acti-  
vos, que pueden ser aislados de cualquier forma conocida  
en principio para la resolución de una amina y se entende  
115 rá que ello queda incluido dentro del alcance del presen-  
te invento.

El método preferido para la preparación de los  
compuestos de fórmula II es el método C anterior. Pueden  
obtenerse materiales de partida de fórmula IX de cualquier  
120 modo deseado. Algunas de las posibles formas se bosquejan  
en los siguientes esquemas de reacción en que los números  
y las letras que están debajo de las flechas indican el  
ejemplo y la subsección en que se dan los detalles.

E.

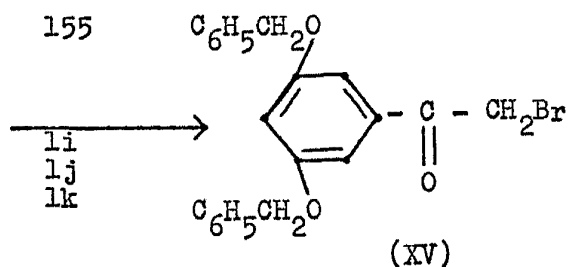
125





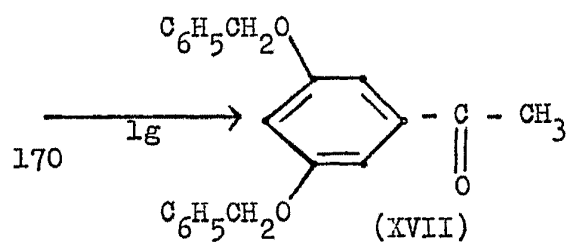
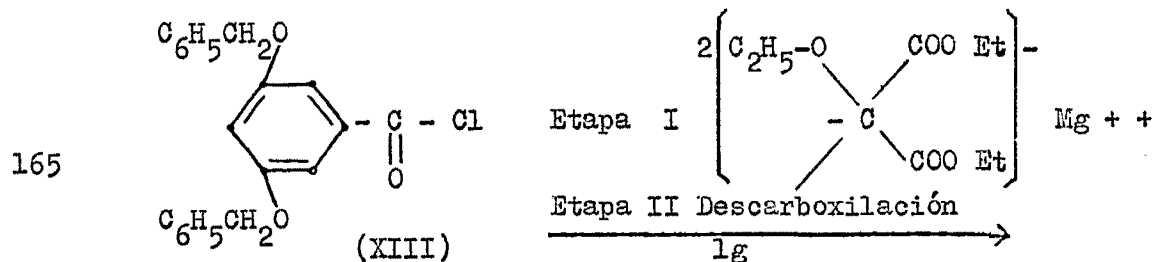


1969



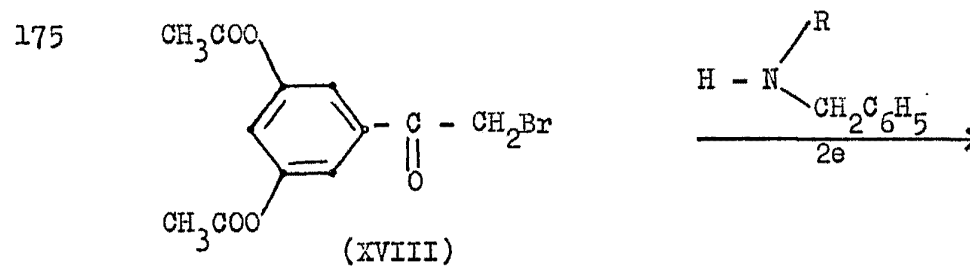
160 Este compuesto se sigue tratando como se indica en E antes.

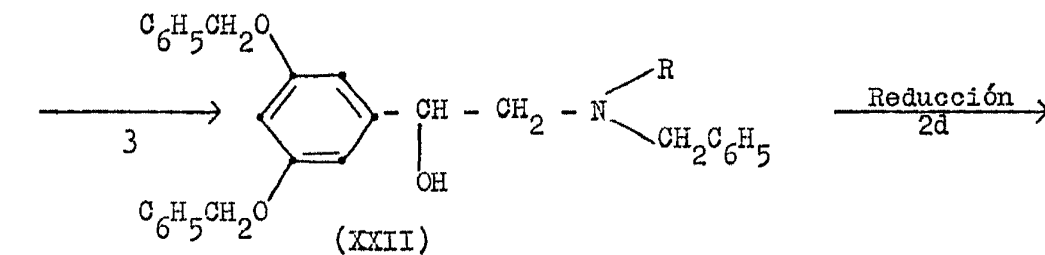
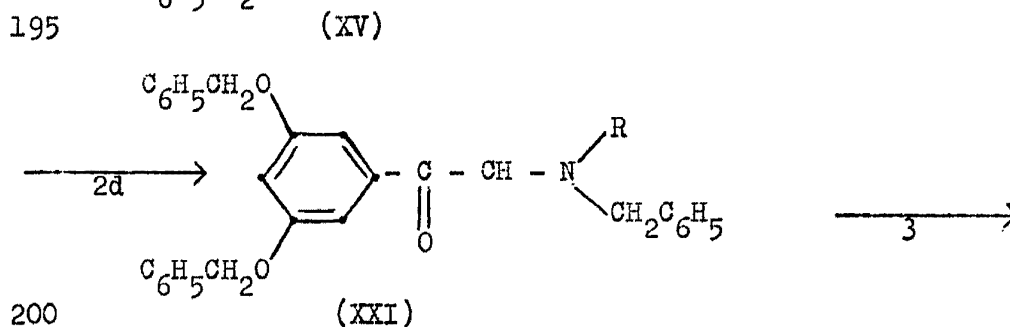
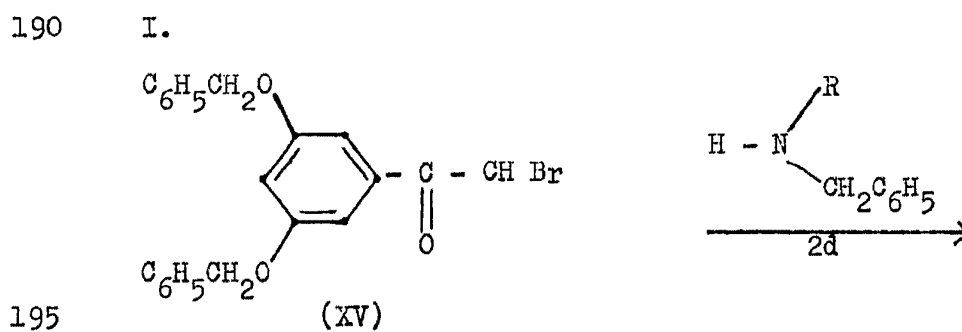
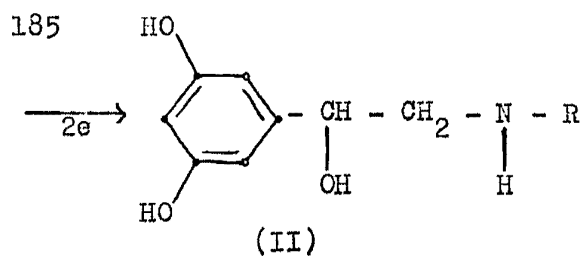
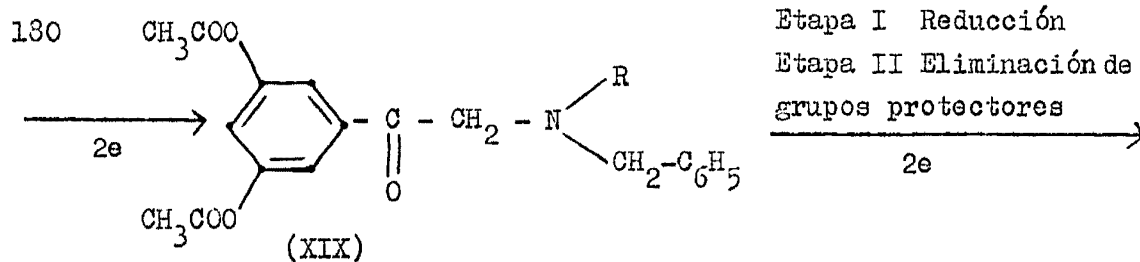
G.

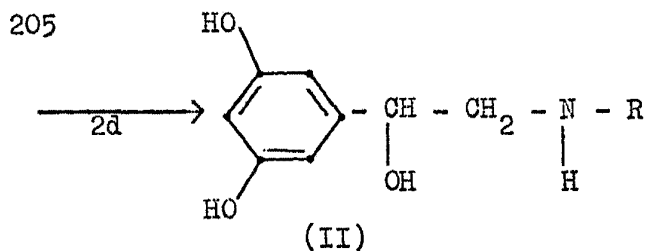


Este compuesto se sigue tratando como se indica en F antes.

H.

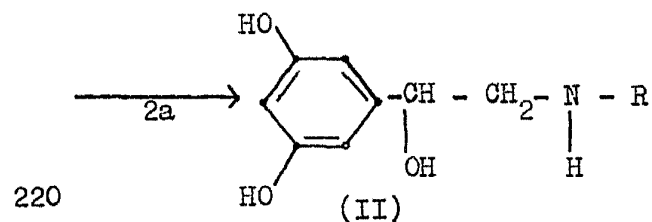
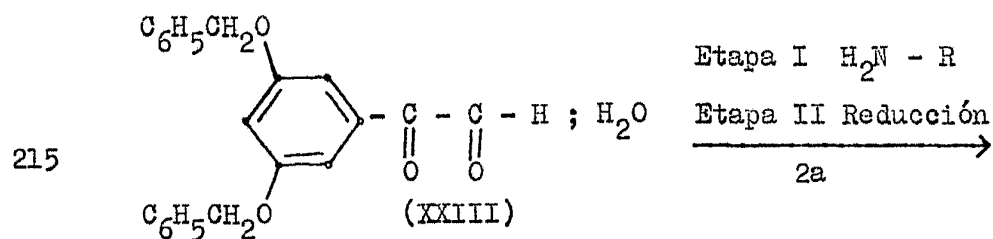




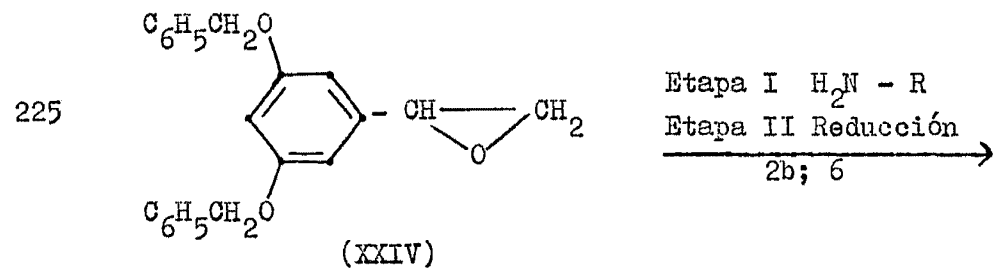


210 Este esquema es una ilustración adicional del mé  
todo A.

J.

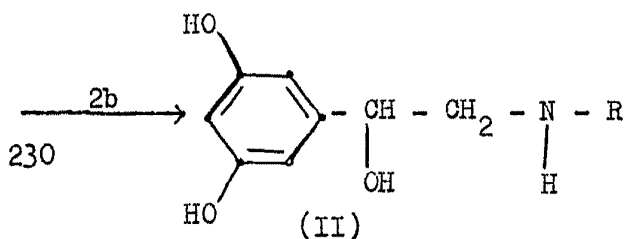


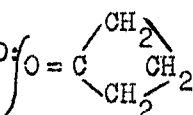
K. Este esquema de reducción es una ilustración más del me  
todo B.



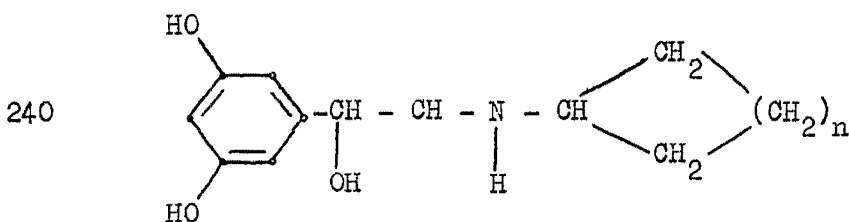
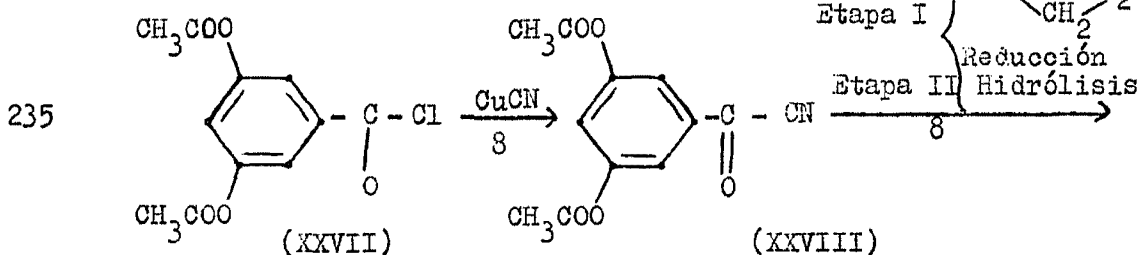


L. 1969



Esta es una ilustración más del método D: 

Etapa I }  
Etapa II } Reducción  
Hidrólisis



Este método de preparación es aplicable solamente a la preparación de compuestos ciclobutílicos.

245 La reducción del compuesto de fórmula IX puede realizarse por ejemplo

- a) mediante reducción catalítica, por ejemplo con níquel de Raney o con paladio sobre carbón o con óxido de platino, o
- 250 b) mediante reducción química, por ejemplo, con hidruro de litio y aluminio o con borohidruro de sodio, en cuyo caso R<sup>3</sup> es un grupo hidroxiprotector, o



255 c) mediante reducción química del grupo carbonilo, por ejemplo, con hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio, después de lo cual se eliminan los grupos protectores  $R^3$  y  $R^4$  por reducción catalítica, por ejemplo, con paladio sobre carbón o con óxido de platino.

260 Si en la fórmula VIII  $R^3$  es un grupo alcoholilo, éste puede reemplazarse por hidrógeno por agentes de disociación de éter, por ejemplo, usando tribromuro de boro, a baja temperatura, o por calentamiento con haluros de hidrógeno; en este caso, el grupo hidroxilo alcohólico es  
265 ventajosamente protegido por acetilación, y la disociación es realizada usando ácido bromhídrico en ácido acético glacial anhidro o ácido acético glacial/anhídrido acético, y luego hidrolizado. Si en la fórmula VIII  $R^3$  es un residuo acilo, éste puede disociarse por tratamiento con ácidos.  
270 Si en la fórmula VIII  $R^3$  y  $R^4$  significan aralcoholilo, éste puede eliminarse por hidrogenolisis.

Los nuevos 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-alcoholamino-etanoles del presente invento son broncodilatadores muy buenos y tienen un efecto acelerador cardíaco sólo muy débil. Así, tanto in vitro como in vivo el compuesto 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(terc.butil-amino)-etanol ha demostrado ser un broncodilatador más potente que el 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(isopropilamino)-etanol y la duración del efec-



280 to es mayor que la de este agente conocido y, cuando se  
ensaya en el corazón aislado del conejo, el efecto cardio  
acelerador es sólo de 1/15 del compuesto de isopropilami-  
no. La relación entre el efecto estimulador del corazón y  
el efecto broncodilatador ha sido demostrada también en  
la preparación de latido espontáneo de la aurícula del co  
285 baya y en la preparación de la tráquea cortada en espiral  
cuando ambas preparaciones se añadieron al mismo baño.  
Cuando el compuesto de acuerdo con el invento fue lenta -  
mente infundido en la solución del baño, se obtuvo una  
broncodilatación sin efecto alguno sobre la preparación  
290 del músculo cardíaco. El reducido efecto cardioacelerador  
del compuesto de terc. butil-amino de acuerdo con el in -  
vento, ha sido verificado asimismo en estudios circulatorios  
del compuesto en el gato anestesiado.

Se obtiene así la debilitación del efecto car -  
295 dioacelerador reemplazando un átomo de carbono secundario  
de cadena abierta por uno terciario o haciéndole formar  
parte de un grupo cicloalcohilo. Aunque el compuesto de  
fórmula II específicamente descrito en esta memoria es  
uno en el cual el grupo R es butilo terciario, quedan tam  
300 bién incluidos dentro del alcance del presente invento  
aquellos compuestos en los cuales el grupo R es ciclobuti  
lo. La característica esencial es que el átomo de carbono  
terciario o el grupo cicloalcohilo esté unido directamen-



te al átomo de nitrógeno.

305 Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pueden ser administrados en forma de sus sales con ácidos fisiológicamente aceptables. Acidos adecuados que pueden usarse son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido cítrico,  
310 ácido tartárico, ácido maleico o ácido succínico.

El invento proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos uno de los compuestos de acuerdo con el invento, en asociación con un excipiente farmacéutico. Tales composi-  
315 ciones pueden estar destinadas a administración oral, bronquial, rectal o parenteral.

Para obtener preparaciones farmacéuticas en forma de unidades dosificadas para aplicación oral que contienen un compuesto del invento en forma de la base libre,  
320 o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el ingrediente activo puede mezclarse con un vehículo sólido pulverizado, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbita, manita, un almidón tal como fécula de patata, fécula de maíz, almidón de trigo o amilopectina, un derivado de celulosa, o gelatina, pudiendo incluirse también lubrican-  
325 tes como estearato de magnesio o de calcio o una Carbowax (M<sup>a</sup> Reg<sup>a</sup>) u otras ceras de polietilenaglicol, y comprimirse en forma de tabletas o de centros de grageas. Si se ne



cesitan grageas, los centros pueden recubrirse, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar que pueden contener goma arábica, talco y/o dióxido de titanio o, alternativamente, con una laca disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles o mezclas de disolventes orgánicos. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos.

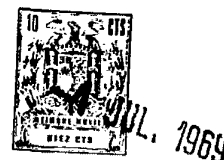
335 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda (cápsulas cerradas en forma de perla), consistentes en gelatina y, por ejemplo, glicerol, o cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede mezclarse con una Carbowax (Ma Reg<sup>a</sup>). Las cápsulas de gelatina dura pueden contener granulados de la sustancia activa con excipientes sólidos

340 pulverizados, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones (por ejemplo, fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina y pueden incluir también estearato de magnesio o ácido esteárico. Las unidades dosificadas para la administración

345 rectal pueden estar en forma de supositorios que comprenden la sustancia activa en mezcla con una base grasa neutra, o en cápsulas rectales de gelatina que comprenden la sustancia activa en mezcla con una Carbowax (Ma Reg<sup>a</sup>) u

350 otra cera de polietilenglicol. Cada unidad de dosificación contiene de preferencia 0,5 a 50 mg. de ingrediente activo.

Las preparaciones líquidas para administración



355 oral pueden estar en la forma de jarabes, suspensiones o emulsiones, conteniendo, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 % a 20 % en peso de sustancia activa y también, si se desea, coadyuvantes tales como agentes estabilizadores, agentes de suspensión, agentes de dispersión, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes.

360 Las preparaciones líquidas para administración rectal pueden estar en la forma de soluciones acuosas que contienen desde aproximadamente 0,1 % a 2 % en peso de sustancia activa y también, si se desea, agentes estabilizadores y/o sustancias tamponadoras.

365 Para la aplicación parenteral por inyección, el vehículo puede ser un líquido estéril parenteralmente aceptable, por ejemplo, agua exenta de pirógenos o una solución acuosa de polivinilpirrolidona, o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, aceite de cacahuete y, opcionalmente, agentes estabilizadores y/o sustancias tamponadoras. Las unidades de dosificación de la solución pueden encerrarse ventajosamente en ampollas, conteniendo de preferencia cada unidad de dosificación desde 0,05 a 5 mg. de ingrediente activo.

375 Para su administración a los bronquios, las composiciones están ventajosamente en forma de una solución para su administración a gotas o en forma de aerosol. La solución contiene ventajosamente de 0,1 a 10 % en peso del



ingrediente activo.

380 El presente invento queda ilustrado por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de 3,5 dibenciloxi-omega-(butilo terc.-amino)-acetofenona empleada como material de partida.

385 a) 3,5-dihidroxibenzoato de etilo.

390 308 g. de ácido alfa-resorcíclico se disolvieron en 1.000 ml. de etanol absoluto y se añadieron 25 ml. de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción fue hervida durante 20 horas a reflujo. El etanol fue evaporado y el residuo fue vertido en agua y extraído en éter. La fase etérica se lavó con solución de bicarbonato sódico y agua y se secó con sulfato de magnesio. Cuando se evaporó el éter se obtuvo un residuo cristalizado. El éster se recristalizó desde agua. P. de f. 128-130°.

395 b) Acido 3,5-dibenciloxibenzoico.

400 En un matraz de tres cuellos, de dos litros, provisto de agitador y condensador de reflujo, se introdujeron 221 g. de 3,5-dihidroxibenzoato de etilo, 750 ml. de etanol absoluto, 360 ml. de cloruro de bencilo y 210 g. de carbonato potásico. La mezcla de reacción fue hervida a reflujo, agitada durante 20 horas y filtrada en caliente. El etanol fue evaporado y al residuo se le añadieron agua e hidróxido sódico hasta reacción alcalina. La fase



acuosa fue extraída con éter y la fase etérica se secó so  
405 bre sulfato magnésico. El éter fue evaporado y el cloruro  
de bencilo restante fue expulsado por destilación a pre -  
sión reducida. El aceite restante se calentó a reflujo du  
rante 3 horas sobre el baño de maría con 150 g. de hidró-  
xido potásico en 750 ml. de etanol y 50 ml. de agua. El  
410 etanol fue evaporado y se añadieron 250 ml. de agua. Al  
acidificar la solución con ácido clorhídrico 5N, cristali  
zó el ácido 3,50 dibenciloxibenzoico. Recristalizado en  
acetato de etilo, el p.de f. fue de 214-216°.

c) Cloruro de 3,5-dibenciloxi-benzoílo.

415 167 g. de ácido 3,5-dibenciloxibenzoico y 400  
ml. de cloruro de tionilo redestilado se calentaron a re-  
flujo sobre el baño de aceite durante 1 hora. El cloruro  
de tionilo en exceso fue expulsado por destilación a pre-  
sión reducida y quedó una masa de cristales. Recristaliza  
420 do en éter de petróleo (p. de eb. 60-85°) el p. de f. fue  
de 73-74°.

d) 3,5-dibenciloxi-diazo-acetofenona.

Se preparó diazometano según métodos conocidos,  
86 g. de N-nitroso-p-toluenosulfo-metil-amida en éter, se  
425 añadieron lentamente a una solución de 24 g. de hidróxido  
potásico en 40 ml. de agua y 100 ml. de éter monoetílico  
de dietilenglicol en 40 ml. de éter. El matraz de reacción  
fue calentado a 55-65° sobre el baño de maría y el diazo-



1969

430 metanol formado se destiló con éter dentro del receptor que contenía 71 g. de cloruro de 3,5-dibenciloxi-benzoílo en 250 ml. de éter absoluto a  $-25^{\circ}$ . La mezcla de reacción se dejó llegar lentamente a la temperatura ambiente. La solución etérica se usó directamente en la siguiente reacción.

435 e) 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona.

A la solución etérica procedente de la reacción anterior se añadieron 300 ml. de benceno y éter saturado con bromuro de hidrógeno hasta que cesó el desarrollo de nitrógeno. Cuando la solución fue evaporada, cristalizó el residuo. Los cristales eran solubles en xileno y podían precipitarse con éter de petróleo (p. de eb.  $40-60^{\circ}$ ) y la varse con éter absoluto; p. de f.  $82-84^{\circ}$ . Se preparó de manera similar la 3,5-dibenciloxi-omega-cloroacetofenona; p. de f.  $78-80^{\circ}$ .

445 f) 3,5-dibenxicloxi-omega(butilo terc.-amino)-acetofenona.

450 1,5 g. de t-butilamina y 85 ml. de etanol absoluto se dispusieron en un matraz de 250 ml. provisto de condensador de reflujo y la mezcla fue calentada a reflujo. La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. A la temperatura de reflujo, se añadieron 4,1 g. de 3,5-dibencilosi-omega-bromoacetofenona en 15 ml. de benceno. La mezcla fue calentada a reflujo durante veinte horas y después de evaporar se obtuvo un aceite amarillo.



Este aceite fue sacudido con éter absoluto y se formaron  
455 cristales blancos (de bromhidrato de t-butilamina). Los  
cristales fueron separados por filtración y lavados con  
éter. A las fases etéricas combinadas se les añadió ácido  
bromhídrico al 10 % y se formó un precipitado blanco. Es-  
te precipitado fue separado por filtración y lavado a fon  
460 do con agua y éter. Recristalizado en etanol, el p. de f.  
fue 196-198°.

Las operaciones según d) y e) pueden reemplazarse  
se por las siguientes operaciones:

g) 3,5-dibenciloxiacetofenona.

465 70 g. de cloruro de 3,5-dibenciloxi-benzóilo en  
bencino seco se añadieron lentamente a una solución de ma  
lonato de dietil-etoxi-magnesio preparado de manera cono-  
cida. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo duran  
te la noche y, después de enfriar, se añadieron 300 ml.  
470 de benceno y 200 ml. de ácido sulfúrico 5N para hidroliz-  
zar la mezcla. La fase bencénica fue lavada tres veces  
con agua y secada con sulfato de magnesio. Se evaporó el  
benceno y se expulsó por destilación a presión reducida  
el exceso de malonato de dietilo. Al residuo se le añadie  
475 ron 400 ml. de dioxano, 80 ml. de agua y 40 ml. de ácido  
clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción fue calen-  
tada durante 24 horas sobre el baño de aceite a 130°. Des-  
pués de evaporar, quedó un aceite pardo que cristalizó al



480 reposar. Recristalizado en etanol, el p. de f. fue de 60-61°.

h) 3,5-dibencicloxi-acetofenona.

485 5,0 g. de suspensión de hidruro sódico al 50 % y unos pocos ml. de benceno, se introdujeron en un matraz de tres bocas, de 500 ml., provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo. Se añadieron 18,1 g. de 3,5-dibencicloxi-benzoato de etilo en 150 ml. de benceno anhidro. La mezcla de reacción fue agitada y calentada en un baño de aceite (90-100°) y se añadieron, lentamente, 4,5 g. de acetato de etilo en 25 ml. de benceno anhidro y  
490 luego se calentó y agitó durante siete horas. La mezcla de reacción fue enfriada y se añadieron unos pocos ml. de etanol y el conjunto se vertió entonces en 150 ml. de solución al 50 % de ácido acético. La fase acuosa ácida se extrajo con éter. La fase etérica fue lavada con agua, solución de bicarbonato sódico y agua, y luego se secó con  
495 sulfato de magnesio. Después de evaporar, se obtuvo un aceite. Este aceite fue tratado con 80 ml. de dioxano, 16 ml. de agua y 8 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla fue calentada en un baño de aceite a 130-140° durante 15 horas. Después de la evaporación, se añadió éter y la fase etérica se lavó con agua, solución de hidróxido sódico 2N y agua. La fase etérica fue evaporada entonces  
500 y el residuo fue disuelto en etanol caliente y se añadió



ron 200 ml. de solución de hidróxido sódico 1N. La mezcla  
505 fue calentada a reflujo durante 5 horas a fin de hidrolizar el 3,5-dibenciloxibenzoato de etilo restante. Se evaporó el etanol y la fase acuosa fue extraída con éter. La fase etérica fue lavada con agua, secada con sulfato de magnesio y evaporada. El aceite residual cristalizó en  
510 éter de petróleo (p. de eb. 80-110°). P. de f. 61,5-62,0°.  
i) 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona.

11,2 g. de bromuro de cobre (II) se colocaron en un matraz de tres bocas, provisto de agitador y condensador de reflujo. Se añadieron 25 ml. de acetato de etilo  
515 y la mezcla fue calentada a reflujo con agitación. Se añadieron 10 g. de 3,5-dibencicloxiacetofenona en 30 ml. de cloroformo caliente y el reflujo se continuó hasta que el color verde negruzco cambió a pardo claro. Se separó por filtración el bromuro de cobre (I) formado y, después de  
520 evaporar el filtrado, se obtuvo un aceite pardo que cristalizó rápidamente. Recristalizado en etanol, p. de f. 82-84°. Alternativamente, esta operación i) puede sustituirse por la operación j) o la k).

j) 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona.

525 En un matraz de tres bocas, de 250 ml., provisto de agitador y condensador de reflujo y de embudo de goteo, se introdujeron 5,0 g. de 3,5-dibenciloxiacetofenona en 90 ml. de cloroformo. Luego, se añadieron a la solu -



JUL. 1969

530 ción 15 gotas de ácido acético glacial saturado a 0° con  
bromuro de hidrógeno. Se añadieron 4 ml. de una solución  
preparada con 2,4 g. de bromo y 25 ml. de cloroformo. La  
mezcla de reacción fue calentada a reflujo y luego se en-  
frió rápidamente a 0°. La solución de bromo restante se  
añadió lentamente con agitación y enfriamiento, y luego  
535 se agitó durante otra hora a temperatura ambiente y, fi-  
nalmente, se calentó durante media hora a temperatura de  
reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se in-  
trodujo nitrógeno para eliminar el bromuro de hidrógeno  
restante. Se añadió éter de petróleo (p. de eb. 60-85°) y  
540 la mezcla de reacción fue lavada con solución fría de bi-  
carbonato sódico y agua saturada con cloruro sódico. La  
fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio y se eva-  
poró. El aceite restante cristalizó al reposar. Recrista-  
lizado en etanol, el p. de f. fue de 82-84°.

545 k) 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona.

20,0 g. de 3,5-dibenciloxiacetofenona se disol-  
vieron en 460 ml. de éter seco y se enfriaron a 0°. Se  
añadieron lentamente 9,7 g. de bromo disueltos en 30 ml.  
de cloroformo seco y exento de etanol. Durante la adición,  
550 la temperatura fue mantenida a 0°. La temperatura de la  
mezcla de reacción se dejó entonces subir al valor ambien-  
te y se mantuvo en él durante 2,5 horas con agitación. El  
éter fue evaporado, entonces, a temperatura ambiente, y



1969

555 se obtuvo un aceite que cristalizó rápidamente. El producto es idéntico al obtenido en el ejemplo 1j).

Ejemplo 2

Preparación de 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(butilo terc.-amino)-etanol y sus sales.

560 a) A una solución de 6,8 g. de hidrato de 1-glioxiloil-3,5-dibencicloxi-benceno en 50 ml. de metanol, se añadieron 7,0 g. de t-butilamina y 30 ml. de benceno. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 3 horas y se evaporó. El aceite que quedó recristalizó cuando se añadió etanol. P. de f. 78,5-79,5°. 2,5 g. de este compuesto  
565 en 75 ml. de etanol absoluto se hidrogenaron en condiciones normales con níquel de Raney. Después de separar por filtración el catalizador y de evaporar, el aceite que quedó se secó con etanol/benceno. La base en etanol fue  
570 El residuo puede cristalizarse en ácido acético glacial/cloroformo.

El espectro IR de este producto es idéntico al del producto del ejemplo 2c).

575 b) A una solución de 3,5 g. de 3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dibenciloxifenil-epoxietano en 100 ml. de etanol se añadieron 2,7 g. de t-butilamina en 20 ml. de etanol. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante cuatro horas y luego fue evaporada. El residuo cristalizado puede recristalizarse en



L. 1969

580 éter absoluto. El punto de fusión del 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dibenciloxi  
fenil)-2-(t-butilamino)-etanol es de 119-122°. La prepara  
ción de la sal y la reducción pueden realizarse del mismo  
modo descrito en 2a).

585 c) 2,4 g. de bromhidrato de 3,5-dibenciloxi-omega-(t-bu-  
tilamino)-acetofenona en 200 ml. de ácido acético glacial,  
se hidrogenaron en presencia de 0,3 g. de carbón paladia-  
do al 10 % a temperatura ambiente y presión normal. Se  
añadió etanol para disolver el producto de reacción preci-  
pitado. El catalizador fue separado por filtración y el  
residuo fue evaporado a sequedad, se añadieron 50 ml. de  
590 etanol absoluto y la solución fue hidrogenada en presencia  
de 0,3 g. de carbón paladiado al 10 %, a 35° y 5 atmósferas  
de presión. El catalizador fue separado por filtración y  
el residuo fue evaporado a sequedad. Se recristalizó en  
ácido acético glacial/cloroformo y dió un p. de f. de 93-  
595 97° para el monohidrato. El compuesto no hidratado tiene  
un p. de fusión de 205-206° (desc.)

600 d) A una solución de 32 g. de bencil-t-butilamina en 300  
ml. de etanol absoluto a temperatura de reflujo se añadie  
ron 32 g. de 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona en  
100 ml. de benceno seco. La mezcla fue calentada a reflujo  
durante 20 horas y luego se evaporó. Cuando se añadió éter  
absoluto al residuo, precipitó el bromhidrato de bencil-t-  
butilamina. El compuesto precipitado fue separado por fil-



U.S. 1969

605 tración, y al filtrado se le añadió un exceso de ácido  
sulfúrico 2N. Al realizar esta adición, precipitó el bi -  
sulfato de 3,5-dibenciloxi-omega-(bencil-t-butilamino)-ace-  
tufenona. Recristalizado en acetona/éter. Como el produc-  
to cristaliza con diferentes disolventes orgánicos, el  
610 punto de fusión variará con el tipo y la cantidad de di-  
solvente de los cristales, pero el producto puede usarse  
directamente para la hidrogenación.

15 g. de bisulfonato de 3,5-dibenciloxi-omega-  
(bencil-t-butilamino)-acetufenona en 200 ml. de ácido acé-  
tico glacial se hidrogenaron en presencia de 1,5 g. de  
615 carbón paladiado al 10 % a 50° y 5 atmósferas de presión  
en un autoclave de Parr. El tiempo de reacción fue de 5  
horas. El catalizador fue separado por filtración, el fil-  
trado fue evaporado a sequedad y se obtuvo el bisulfato de  
1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol. Este  
620 compuesto es higroscópico, pero puede transformarse en el  
sulfato no higroscópico del modo siguiente:

El bisulfato fue disuelto en agua y el pH de la  
solución se ajustó a 5,6 (medidor de pH) con solución 0,1N  
de hidróxido sódico. La solución acuosa fue evaporada a  
625 sequedad y el residuo fue secado con etanol absoluto/ben-  
ceno y evaporado una vez más a sequedad. La mezcla crista-  
lizada restante fue extraída en un aparato de extracción  
de Soxhlet con metanol absoluto. Desde la fase metanólica



1969

630 cristalizó el sulfato de 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol. P. de f. 246-248°.

635 El sulfato puede prepararse también del modo siguiente: después de la hidrogenación con carbón paladiado en ácido acético glacial, el catalizador fue separado por filtración. A temperatura elevada, se añadió la cantidad teórica de acetato sódico anhidro, la solución fue agitada durante cinco minutos, momento en que precipitó el sulfato sódico y luego se separó por filtración de la solución caliente. Desde el filtrado, se aisló el sulfato de 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol.

640 e) A 6,3 g. de 3,5-diacetoxi-omega-bromoacetofenona disueltos en 100 ml. de benceno anhidro, se añadieron 7,0 g. de bencil-t-butilamina en 50 ml. de benceno seco. La mezcla fue sometida a reflujo durante tres horas y luego fue evaporada. Cuando se añadió éter absoluto al residuo, precipitó el bromhidrato de bencil-t-butilamina, que se separó por filtración. La fase etérica fue tratada con bromuro de hidrógeno en éter hasta que la solución era ligeramente ácida.

650 La mezcla de sales precipitada fue tratada con agua a fin de disolver el bromhidrato de bencil-t-butilamina. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con agua y recristalizados disolviéndolos en etanol y precipitando con éter absoluto. El bromhidrato de (3,5-



JUL. 1969

655 diacetoxi)-omega-(bencil-t-butilamino)-acetofenona tiene un p. de f. de 171-173°.

660 1,1 g. de esta sal se disolvieron con etanol absoluto caliente y se añadieron 0,1 g. de carbón paladiado al 10 %. La solución fue hidrogenada entonces a 50° y 5 atmósferas de presión, durante la noche. El catalizador fue separado por filtración y el volumen de la solución fue reducido por evaporación. El bromhidrato de 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-diacetoxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol con un mol de agua de cristalización fue precipitado al añadir éter. P. de f. 108-111°. Los grupos acetilo protectores pueden separarse hirviendo el bromhidrato de 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-diacetoxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol con ácido bromhídrico al 1 % durante 3 horas. Después de evaporar y de secar, el producto se recristalizó como se describe en 2c.

Ejemplo 3

670 Preparación de 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dibenciloxifenil)-2-(bencil-t-butilamino)-etanol.

675 A 18,3 g. de 3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dibenciloxi-omega-(bencil-t-butilamino)-acetofenona en etanol, se añadieron 2 g. de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción fue dejada reposar durante la noche. Se añadió algo de metanol y la solución fue evaporada. Al residuo se le añadió agua y solución de hidróxido sódico 2N y la fase acuosa fue extraída con éter. La fase etérica fue secada con sulfato de magne



UL. 1969

680      sio. El éter fue evaporado y se recogió un aceite, que cristali-  
zo al reposar. P. de f. 78-79°. El producto recristalizado puede  
ser convertido de una manera conocida en una sal adecuada de 1-  
(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol. Los grupos ben-  
cil protectores pueden ser removidos por hidrogenación catalíti-  
ca. (Para condiciones experimentales, véase ejemplo 2c).

685      Ejemplo 4

Preparación del bromhidrato de 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(ci-  
clobutilamino)-etanol.

690      5,5 g. de bencil-ciclobutilamina se disolvieron en 100  
ml. de etanol absoluto y se añadieron a esta solución, 7,0 g de  
3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona en 30 ml. de benceno seco.  
La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante la noche y  
luego fue evaporada. Cuando se añadió éter absoluto, precipitó  
el bromhidrato de bencil-ciclobutilamina, que se separó por fil-  
tración. Al añadir ácido bromhídrico al 10 %, al filtrado, preci-  
695      pitó el bromhidrato de 3,5-dibenciloxi-omega-(bencil-ciclobutila-  
mino)-acetofenona. Recristalizado en acetona/éter, el p. de f.  
fue de 65-68°.

700      4,2 g. del producto recristalizado se disolvieron en  
etanol y se añadieron 0,5 gramos de carbón paladiado al 10 %.

La hidrogenación se realizó en un autoclave de Parr  
a, aproximadamente, 50° y 5 atmósferas de presión.

El tiempo de reacción fue de unas 15 horas. El cata-  
lizador fue separado por filtración y al evaporar cristalizó el



L. 1969

705 producto. Recristalizado en etanol/éter, el p. de f. del bromhidrato de 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol es de 227-228°.

Ejemplo 5

Ensayos farmacológicos.

a) Efecto broncoespasmodítico.

710 El efecto broncoespasmodítico del 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol fue comparado con el de los compuestos conocidos adrenalina y 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(i-propilamino)-etanol sobre la tráquea, cortada en espiral, del cobaya, según un método descrito originariamente por Castillo y Beer [J. Pharmacol. Exptl. The rap. 90 (1947), 1047 y modificado posteriormente por Constantine [J. Pharm. Pharmacol. 17 (1965), 3847. En este ensayo, el compuesto del presente invento resultó unas dos veces más activo que el compuesto isopropílico y la mitad de potente que la adrenalina.

715

720

725 Cuando fue ensayado in vivo de acuerdo con Konzett y Rössler, Arch. Exp. Path. Pharmacol 195 (1940), 71, el efecto broncoespasmodítico después de la administración i.v. fue también el doble que el del compuesto isopropílico.

La duración del efecto resultó ser más prolongada que la del conocido derivado isopropílico (fig. 1 DTE = 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol; DIE =



1969

1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(i-propilamino)-etanol.

730

Se obtuvieron los resultados similares cuando se ensayaron los compuestos cicloalcohólicos. El efecto broncoespasmolítico del 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol, cuando se midió como se ha descrito, resultó ser aproximadamente 1,2 veces el del conocido compuesto isopropílico y aproximadamente 0,4 veces tan activo como la adrenalina.

735

b) Efecto sobre el corazón

La relación entre el efecto estimulante del corazón y el efecto broncodilatador fue estudiada in vitro sobre la preparación aurícula-tráquea del cobaya. A fin de comparar el efecto sobre el corazón y el efecto sobre los músculos bronquiales, en condiciones experimentales idénticas, la aurícula espontáneamente batiente y la tráquea cortada en espiral fueron dispuestas en el mismo baño en solución de Krebs. Ambas preparaciones fueron tomadas del mismo animal. El compuesto a ensayar fue infundido lentamente en la solución del baño. De esta manera, la concentración del compuesto fue lentamente elevada y resultó fácil observar sobre qué músculo era más efectivo el compuesto. Se usó adrenalina como referencia. Este agente causa broncodilatación y estimulación del músculo cardíaco en la misma gama de concentración. Se hizo la infusión durante 10 minutos. Después de lavar y recuperar, la

740

745

750



1969

755 solución de ensayo fue infundida del mismo modo que se describió para la adrenalina y pudo compararse fácilmente con el de la adrenalina el efecto sobre las dos preparaciones de este agente.

En el dibujo adjunto:

760 La fig. 1 ilustra la duración del efecto del DTE y del DIE contra broncoestricción inducida por histamina (cobaya de 0,95 kg.). El efecto broncoespasmodítico fue determinado según el método de Konzett y Rössler.

765 La fig. 2 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR) y del DTE sobre la tráquea cortada en espiral y sobre la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones han sido disecadas del mismo animal y ensayadas en condiciones experimentales idénticas.

770 La fig. 3 muestra el efecto de la adrenalina (ADR), noradrenalina (NA) e isoprenalina (IPR) sobre la tráquea cortada en espiral y sobre la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones han sido disecadas del mismo animal y ensayadas en condiciones experimentales idénticas.

775 La fig. 4 muestra el efecto de la adrenalina (ADR) y del DIE sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones han sido disecadas del mismo animal y ensayadas en condiciones experimentales idénticas.



1969

780 La fig. 5 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR) y del DTE sobre el ritmo y la fuerza del corazón aislado del conejo.

La fig. 6 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR), DIE y DTE sobre el ritmo y la fuerza del corazón aislado del conejo.

785 Como puede verse por la fig. 2, el 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-di-  
hidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol (DTE) resultó produ-  
cir broncodilatación sin estimulación cardíaca. Para fi-  
nes de comparación, se da en las figs. 3 y 4 el efecto de  
la noradrenalina (NA), de la isoprenalina (IPR) y del 1-  
790 (3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(1-propilamino)-etanol (DIE) so-  
bre esta preparación. La noradrenalina, que es un defi-  
ciente broncodilatador, estimula el músculo cardíaco sin  
afectar a los músculos bronquiales. Como puede verse en  
la fig. 4, tanto la isoprenalina como el DIE son fuertes  
795 estimulantes cardíacos en relación con su efecto broncodi-  
latador.

El efecto de estimulación cardíaca fue también  
estudiado sobre el corazón aislado del conejo (preparación  
de Langendorff). Como puede verse por la fig. 5, el efec-  
800 to cardioacelerador del compuesto del invento es débil y  
sólo de 1/50 del de la adrenalina. El efecto del DIE so-  
bre esta preparación se da en la fig. 6. El efecto cardio-  
acelerador de este agente fue en este experimento, aproxi-



1968

madamente el 1/4 del de la adrenalina.

805 El efecto cardioestimulador de los compuestos sustituidos con cicloalcoholo, del presente invento, fue de la misma magnitud que el observado para los sustituidos con alcoholo. Así, el 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxi-fenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol tuvo un efecto estimulador del corazón que fue menor de 0,1 del de la adrenalina.

Ejemplo 6

Ensayos de toxicidad

815 La toxicidad del 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol (DTE) para los ratones después de administración i.v., s.c. y oral, se da en la tabla 1. Para fines de comparación, se dan los valores LD<sub>50</sub> correspondientes para el 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihidroxifenil)-2-(i-propilamino)-etanol (DIE).

T A B L A I

820 Toxicidad aguda en ratones

Compuesto	Adm.	LD <sub>50</sub> mg/kg.de ratón base	Número de animales
DTE	i.v.	47	25
"	s.c.	240	25
"	oral	3200	20
DIE	i.v.	80	25
"	s.c.	295	25
"	oral	4800 <sup>x)</sup>	-

825

x) Según Engelhardt y Col; Arzneimittelforschung 11 (1961) 521-525.



L. 1969

830 Las mediciones de la toxicidad de los compues -  
tos cicloalcohólicos del presente invento han sido también  
realizadas y muestran que estos compuestos, asimismo en  
este aspecto, son comparables con los derivados alcohóli-  
cos de cadena abierta. La LD<sub>50</sub> (i.v.) para el 1-(3<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-di  
835 hidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol en el ratón es  
de 54 mg/kg. de peso corporal.

Los compuestos del presente invento tienen una  
relación muy favorable de estimulación cardíaca a activi-  
dad broncoespasmolítica. Esta inesperada propiedad los ha  
840 ce particularmente adecuados para el tratamiento de esta-  
dos broncoespásticos, tales como asma y otras enfermeda -  
des afines que afectan al sistema respiratorio.

Los siguientes ejemplos ilustran cómo los com -  
puestos del presente invento pueden ser incorporados en  
845 composiciones farmacéuticas.

Ejemplo 7

Aerosol para inhalaciones.

Sustancia activa	1,00 g.
Miglyol (M <sup>a</sup> Reg <sup>a</sup> )	0,20 g.
850 Frigen (M <sup>a</sup> Reg <sup>a</sup> ) 11/12/113/114 hasta	100,0 g.

Ejemplo 8

Tabletas

Cada tableta contiene:

Sustancia activa	20,00 mg.
------------------	-----------



JUL. 1969

855	(Anterior)	20,00 mg.
	Fécula de maíz	25,00 mg.
	Lactosa	190,00 mg.
	Gelatina	1,5 mg.
	Talco	12,00 mg.
860	Estearato de magnesio	1,5 mg.
		<hr/>
		250,00 mg.

Ejemplo 9

Supositorios

Cada supositorio contiene:

865	Sustancia activa	20,00 mg.
	Palmitato de ascorbilo	1,0 mg.
	Base para supositorios (Imhausen H) hasta	2000,0 mg.

Ejemplo 10

Jarabe

870	Sustancia activa	0,200 g.
	Glucosa líquida	30,00 g.
	Sacarosa	50,00 g.
	Acido ascórbico	0,1 g.
	Pirosulfito sódico	0,01 g.
875	Edetato disódico.	0,01 g.
	Esencia de naranja	0,025 g.
	Color certificado	0,015 g.
	Agua purificada	hasta 100,0 g.



UL. 1969

Ejemplo 11

880 Solución para inyecciones

Sustancia activa 0,500 mg.

Pirosulfito sódico 0,500 mg.

Edetato disódico 0,100 mg.

Cloruro sódico 8,500 mg.

885 Agua estéril para inyección hasta 1,00 mg.

Ejemplo 12

Solución para inhalaciones

Sustancia activa 5,00 g.

Pirosulfito sódico 0,10 g.

890 Edetato disódico 0,10 g.

Cloruro sódico 0,85 g.

Agua purificada hasta 100 ml.

Ejemplo 13

Solución para administración rectal

895 Sustancia activa 20,0 mg.

Pirosulfito sódico 1,5 mg.

Edetato disódico 0,3 mg.

Agua estéril hasta 3,0 ml.

Ejemplo 14

900 Tabletas sublinguales

Cada tableta contiene:

Sustancia activa 5,0 mg.

Lactosa 85,0 mg.



1966

	( Suma anterior )	90,0 mg.
905	Agar	5,0 mg.
	Talco	5,0 mg.
		<hr/>
		100,0 mg.

Ejemplo 15

Gotas

910	Sustancia activa	2,00 g.
	Acido ascórbico	1,00 g.
	Pirosulfito sódico	0,10 g.
	Edetato disódico	0,10 g.
	Glucosa líquida	50,00 g.
915	Alcohol absoluto	10,00 g.
	Agua purificada hasta	100,00 ml.

Esta solicitud, que corresponde a la depositada en Suecia el día 19 de octubre de 1966, con el número 14.182/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º. del Convenio de la Unión.

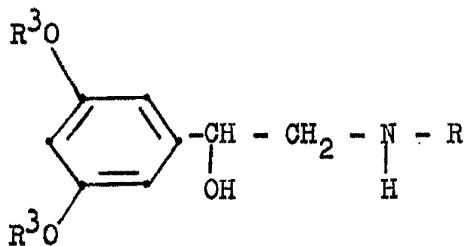
R E I V I N D I C A C I O N E S  
=====

1). Procedimiento de obtención de preparados farmacéuticos para el tratamiento de condiciones broncospásticas, caracterizado porque contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula



JUL. 1963

930



935

donde R es un miembro de la clase consistente en butilo terciario y ciclobutil y R<sup>3</sup> es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y acilo alifático, teniendo no más de 5 átomos de carbono, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, en combinación con un excipiente farmacéutico.

940

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque el excipiente incluye un coadyuvante para tabletas, agentes de aromatización o suspensión o dispersión, agentes estabilizadores, agua estéril exenta de pirógenos, aceite o emulsiones oleosas o bases para supositorios.

945

3). PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES BRONCOSPASTICAS.

Esta memoria consta de treinta y nueve hojas, foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 14 Diciembre 1.968

361433

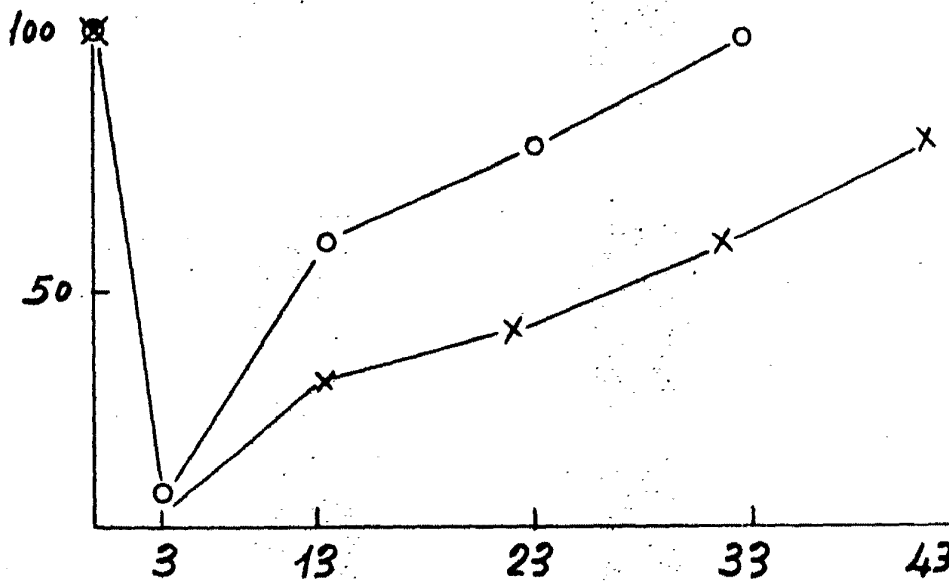
DRACO. LUNDS FARMACEUTISKA ÅRTIEBOLAG

6 Hojas-Hoja 1



1 JUL

FIG. 1



Escala variable  
Madrid: 14 Diciembre 1968

POOR  
QUALITY

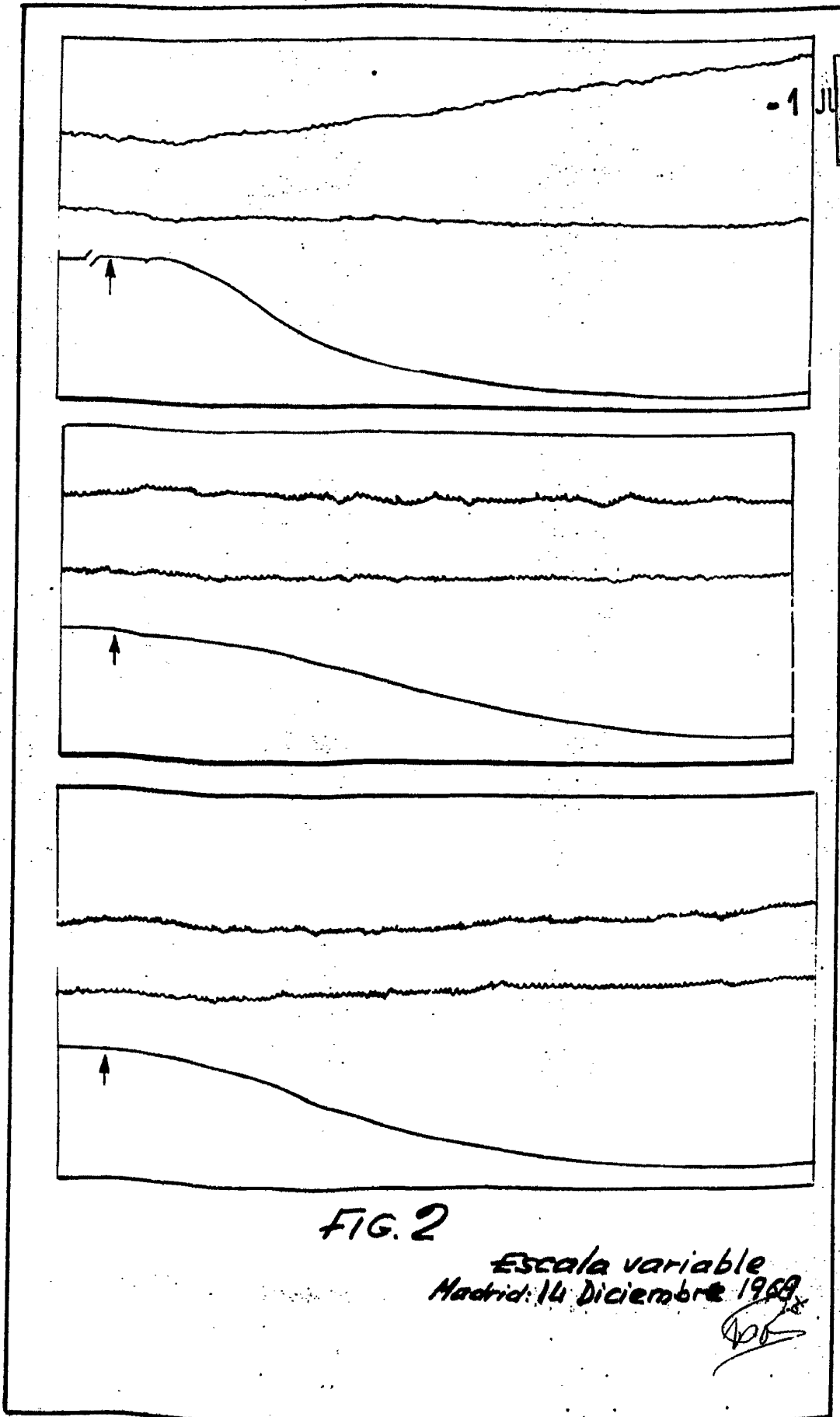
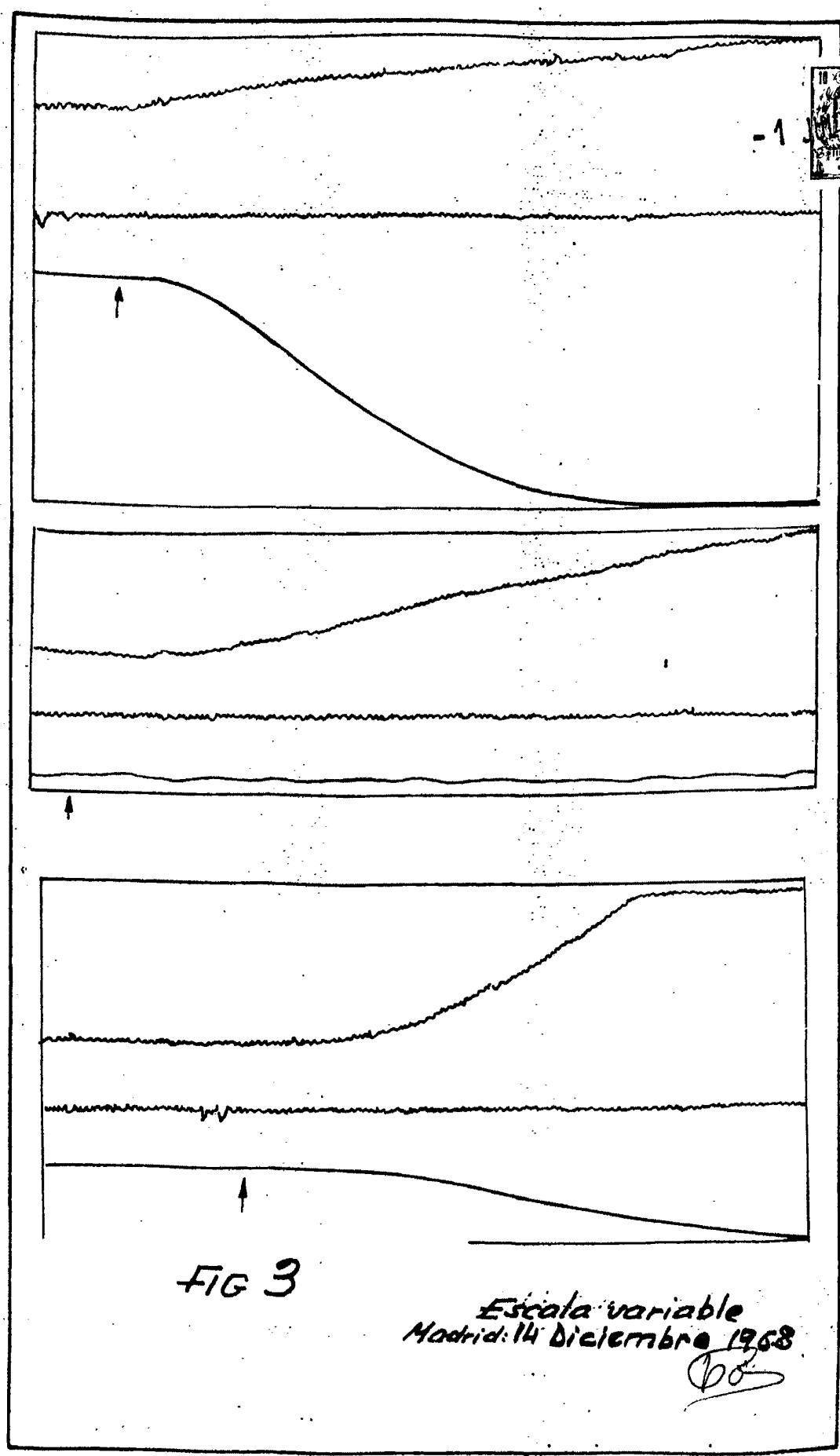


FIG. 2

Escala variable  
Madrid: 14 Diciembre 1969

POOR  
QUALITY



POOR  
QUALITY

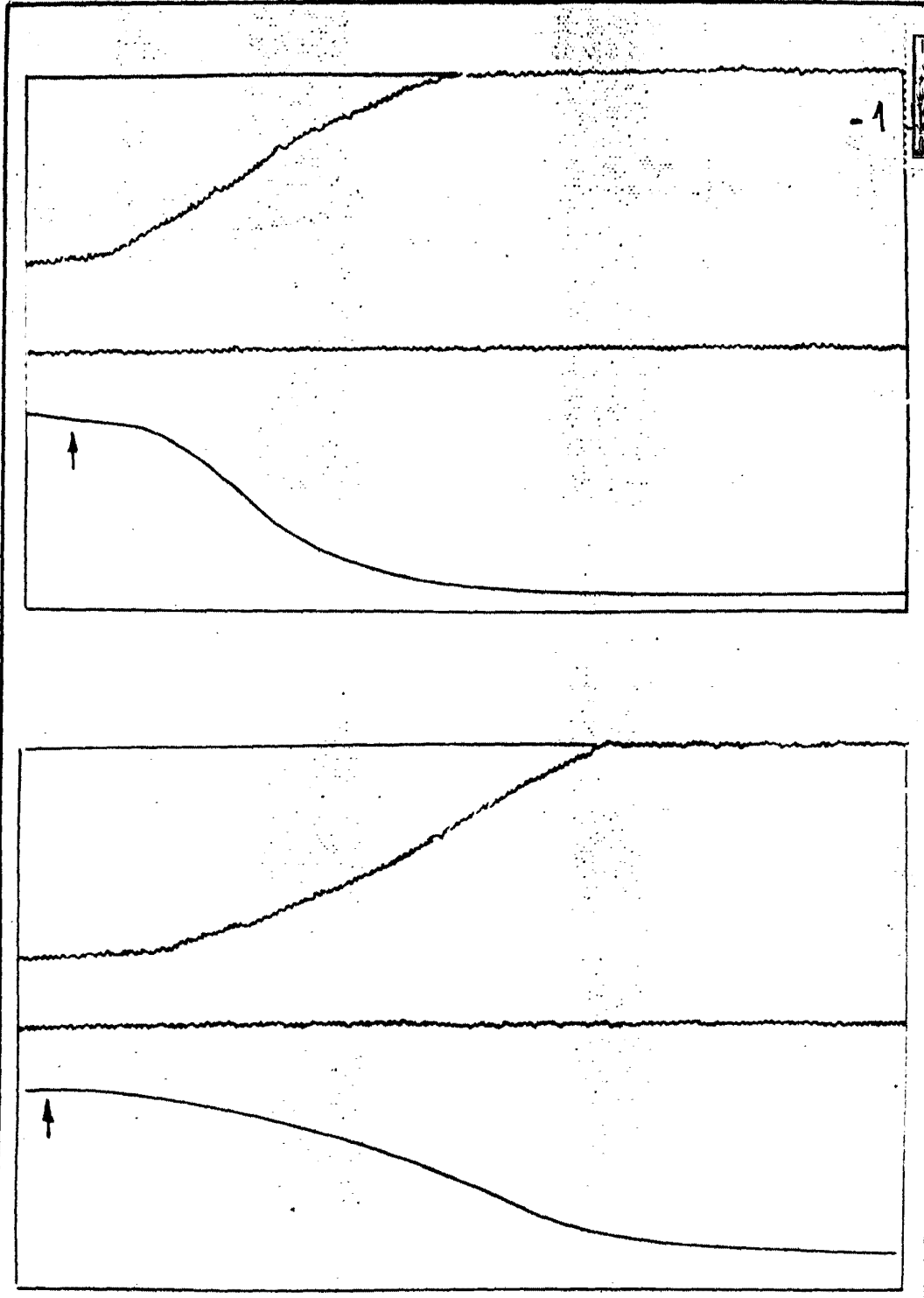


FIG. 4

Escala variable  
Madrid: 14 Diciembre 1968

A handwritten signature or set of initials in the bottom right corner of the page.

POOR  
QUALITY

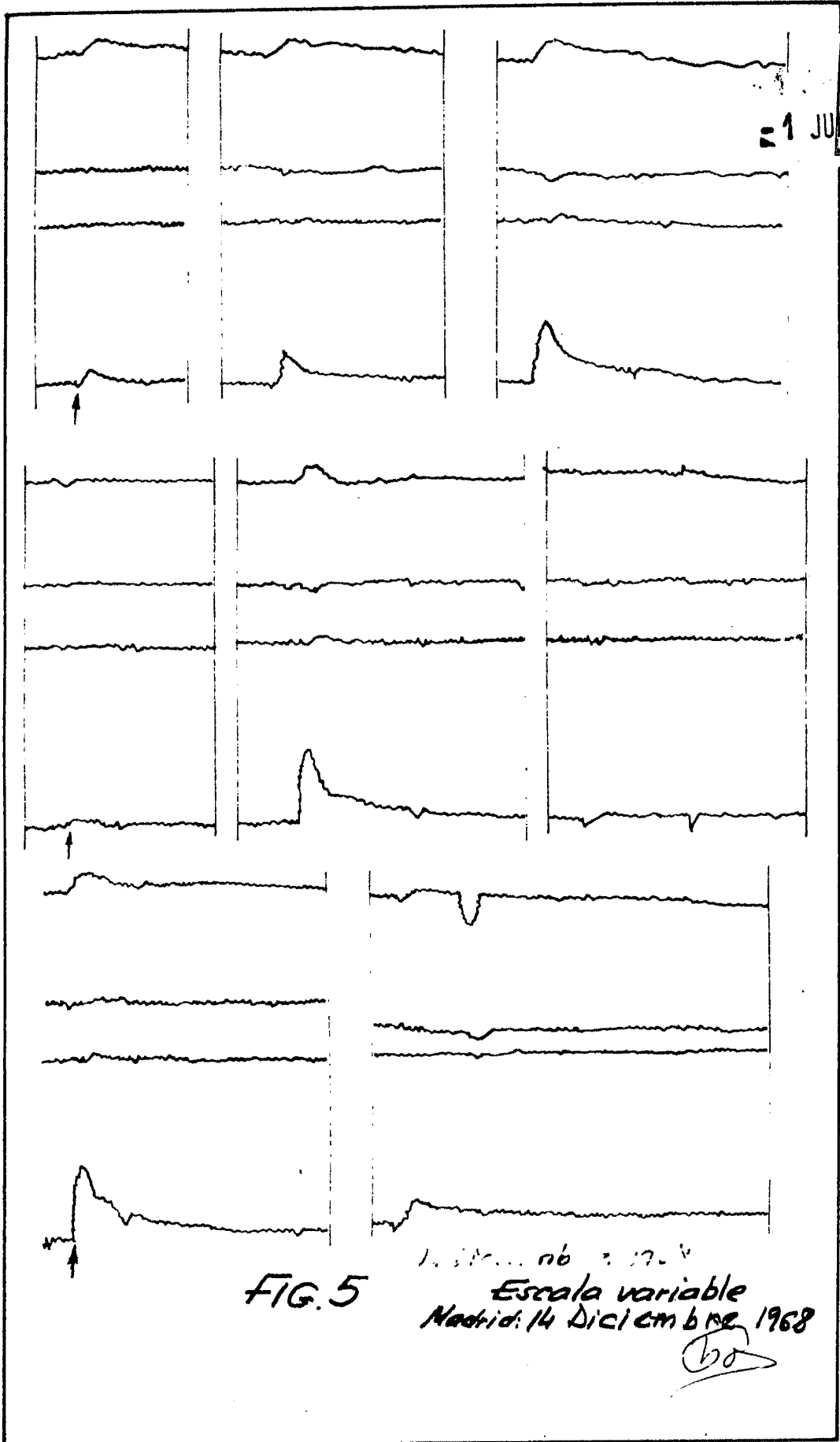


FIG. 5

1. 17. 68  
Escala variable  
Madrid: 14 Diciembre 1968

*bo*

POOR  
QUALITY

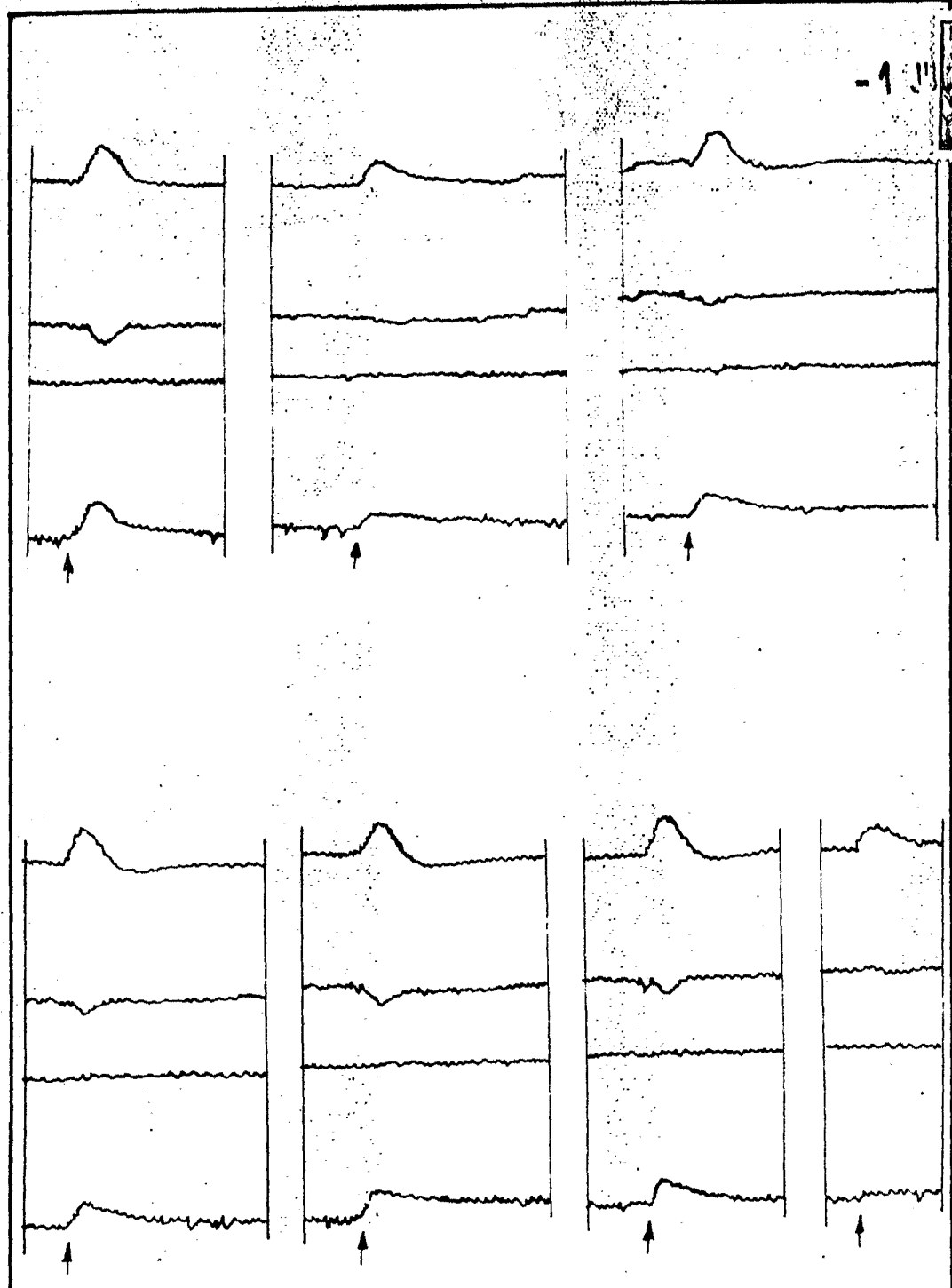


FIG. 6

Escala variable  
Madrid: 14 Diciembre 1968

*Bo*

POOR  
QUALITY