

P. 43.339

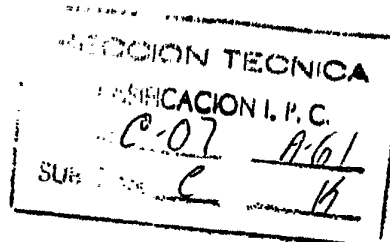
Case 1/334 und

Case 1/335

374103



Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de G.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

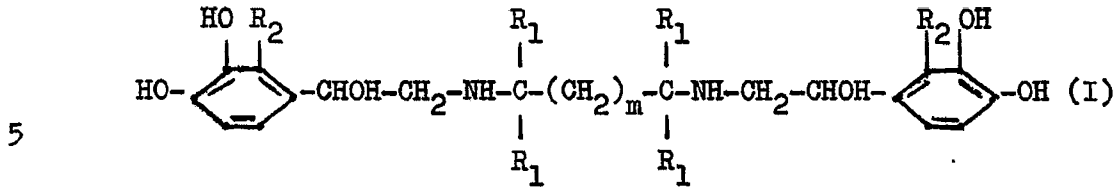
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE POLIMETILEN-DIA-
MINAS SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional C07c)

24.1.70



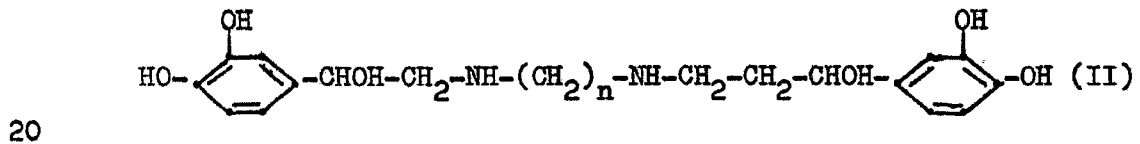
El invento concierne a nuevas polimetildiaminas
sustituídas de la fórmula general



en forma de los estereoisómeros puros y de sus mezclas o
racematos, y de las correspondientes sales por adición de
ácido fisiológicamente compatibles.

10 En la fórmula I, y en lo que sigue, R_1 signifi-
ca un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R_2 significa un
grupo metilo, metoxi o etoxi o un átomo de cloro y, caso
de que R_1 sea un grupo metilo, puede representar además un
átomo de hidrógeno, m representa un número entero desde 0
15 hasta 10. Los nuevos compuestos pueden ser utilizados en
calidad de sustancias activas en preparados farmacéuticos.

Es sabido que compuestos de la fórmula general

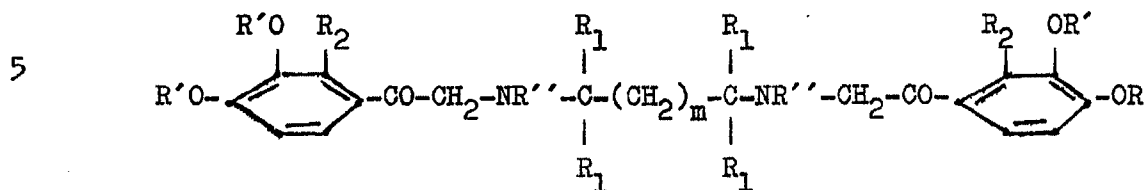


actúan intensamente como broncolíticos. Sorprendentemente,
los compuestos de acuerdo con el invento, a diferencia de
los compuestos conocidos, están caracterizados por efectos
secundarios pequeños. Especialmente, en los nuevos compues-
25 tos solo es pequeña la acción indeseable sobre el corazón.
Otra ventaja adicional es la larga conservación de la ac-
ción broncolítica. Los nuevos compuestos están caracteriza-
dos además por una acción espasmolítica sobre el útero así
como por una acción mitigadora del prurito, dilatadora de
30 los vasos y antialérgica.

374 103



Los compuestos de acuerdo con el invento son preparados según métodos usuales. Para ello, se reduce un compuesto de la fórmula general (III)

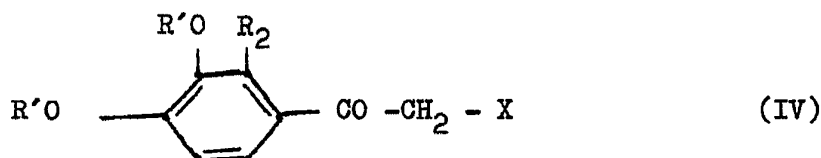


10 en la que R_1 , R_2 y m tienen los significados antes indicados, R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el radical hidroxilo preferiblemente susceptible de ser separado hidrolíticamente o hidrogenolíticamente, preferiblemente un radical bencilo, un radical acilo o, juntamente con 2 átomos de oxígeno contiguos, un radical acetal, por ejemplo un grupo difenilmetilendioxi, y R'' representa

15 un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo. La reducción tiene lugar bien sea catalíticamente con hidrógeno, utilizándose catalizadores usuales de platino, de paladio o de níquel Raney, o con hidruros complejos, por ejemplo boranato de sodio o alanato de litio, o de acuerdo con Meerwein-

20 Ponndorf. Si los grupos protectores no han sido separados ya durante la reducción, se les elimina a continuación de manera usual.

25 Las sustancias de partida de la fórmula III pueden ser obtenidas, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula general:

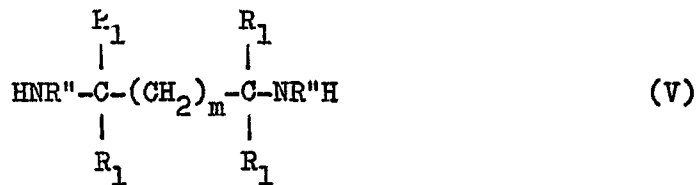


30

374 103



(X igual a cloro o bromo) y diaminas de la fórmula general



5

en presencia de un agente de condensación tal como carbonato de potasio o de un exceso del compuesto V.

Los racematos de compuestos de la fórmula general I son separados en las formas estereoisómeras individuales, de acuerdo con métodos usuales.

10

La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento es explicada con más detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: N,N'-bis-(2-metoxi-beta,3,4-trihidroxifenetil)-1,4-diaminobutano.

15

Una mezcla de 270 g de 2,3,4-trihidroxi-acetofenona (preparada de acuerdo con Org. Synth. 14, 40 (1934), 772 ml de acetona, 131 ml de piridina y 338 g de difenildiclorometano se deja reposar durante la noche, y se añade a esto a continuación, en porciones, una solución de 200 g de hidróxido de sodio en 500 ml de agua. Después de 2 horas se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Entonces, la papilla cristalina es filtrada con succión y lavada con agua y con metanol. 249 g de la 2-hidroxi-3,4-difenilmetilendihidroxiacetofenona así obtenida (P. de f. 155-156°C) son hechos reaccionar en metanol con 288 ml de sulfato de dimetilo y 204 g de hidróxido de potasio a 40°C. El producto precipitado es introducido en éter, la solución se filtra con succión y se concentra por evaporación. Se obtiene la 2-metoxi-3,4-difenilmetilendihidroxiacetofenona, que es

20

25

30

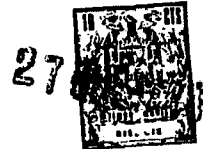


bromada en benceno a 80°C. Después de concentrar por evapora-
ción, se hace cristalizar a partir de isopropanol la
alfa-bromo-2-metoxi-3,4-difenilmetilendihidroxiacetofenona
(P. de f. 137°C). 42,5 g de esta bromocetona y 26,8 de
5 N,N'-dibencil-1,4-butadiamina son puestos a ebullición ba-
jo reflujo en 400 ml de acetona, después se filtra con suc-
ción la mezcla de reacción, se acidifica con ácido clorhí-
drico etérico, y a esto se añade agua hasta enturbiamiento
incipiente.

10 Precipita el diclorhidrato de N,N'-dibencil-N,N'-
bis-(3,4-difenilmetilendihidroxi-2-metoxi-beta-oxofenetil)-
1,4-butandiamina. Este funde, después de recristalizar a
partir de acetonitrilo, a 196-198°C. Después de una ebu-
llición de 1,5 horas a 15 g de este compuesto con una mez-
15 cla de 88,5 ml de metanol y 61,5 ml de ácido clorhídrico,
concentrado el diclorhidrato de N,N'-dibencil-N,N'-bis(3,4-
dihidroxi-2-metoxi-beta-oxofenetil)-1,4-butandiamina (P. de
f. 228-230°C, a partir de agua/etanol), se separa por cris-
talización al enfriar. El compuesto es hidrogenado en una
20 mezcla de metanol y agua (3:1) a 60°C y 5 atmósferas, con
paladio carbón en calidad de catalizador. Resulta el di-
clorhidrato de N,N'-bis-(2-metoxi-3,4-dihidroxi-2-oxofene-
til)-1,4-butandiamina (P. de f. 235-236°C (con descomposi-
ción) a partir de agua-acetonitrilo).

25 Por hidrogenación con platino en calidad de ca-
talizador, en metanol bajo condiciones normales, se obtie-
ne a partir de esto el diclorhidrato de N,N'-bis-(2-meto-
xi-beta-3,4-trihidroxifenetil)-1,4-diamino-butano, el cual
después de recristalizar a partir de metanol/acetonitrilo
30 funde a 173-174°C.

374103



Ejemplo 2: N,N'-bis-(2-etoxi-beta-3,4-trihidro-
xifenetil)-1,4-diaminobutano.

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2-etoxi-
3,4-difenilmetiléndihidroxiacetofenona (P. de f. 84-87°C),
5 se prepara la alfa-bromo-2-etoxi-3,4-difenilmetiléndihidro-
xiacetofenona (P. de f. 63-65°C). 47,5 g de este compuesto
son puestos a ebullición bajo reflujo durante 3 horas en
etanol con 14,5 g de N,N'-dibencil-1,4-butandiamina en pre-
sencia de 15 g de carbonato de sodio. Después se filtra
10 con succión y se concentra por evaporación. El residuo es
disuelto en 300 ml de metanol; es acidificado con ácido
clorhídrico etérico y es hidrogenado con palacio sobre car-
bón en calidad de catalizador a 60°C y 5 atmósferas. Se ob-
tiene el diclorhidrato de N,N'-bis-(2-etoxi-3,4-difenilme-
15 tiléndihidroxi-2-oxo-fenetil)-1,4-diaminobutano, el cual
cristaliza a partir de acetonitrilo (P. de f. 208-210°C).

Por ebullición durante 1,5 horas de 23 g de es-
te compuesto con una mezcla de 140 ml de metanol y 90 ml
de ácido clorhídrico concentrado, después de separar por
20 destilación el metanol, se obtiene el diclorhidrato de N,N'-
bis-(2-etoxi-3,4-dihidroxi-beta-oxo-fenetil)-1,4-diamino-
butano (P. de f. 227-230°C a partir de agua/acetonitrilo).
Esta sustancia es hidrogenada en metanol, con platino en
calidad de catalizador, bajo condiciones normales. Después
25 de eliminar el catalizador y el disolvente se separa por
cristalización a partir de alcohol el diclorhidrato de N,
N'-bis-(2-etoxi-beta,3,4-trihidroxifenetil)-1,4-diaminobu-
tano (P. de f. 180-182°C).

30 Ejemplo 3: N,N'-bis-(2-metil-beta,3,4-trihidro-
xifenetil)-1,4-diaminobutano.



44 g de alfa-bromo-3,4-dibenciloxi-2-metil-acetofenona (F. de f. 128-129°C), que se obtiene por bromación de 3,4-dibenciloxi-2-metil-acetofenona (P. de f. 90°C) con bromo en benceno a 40°C, y 13,4 g de N,N'-dibencil-1,4-diaminobutano son puestos a ebullición bajo reflujo durante 3 horas en una mezcla de 200 ml de etanol y 75 ml de acetonitrilo en presencia de 15 g de carbonato de sodio. Después de filtrar con succión y de concentrar por evaporación, se disuelve el residuo en 300 ml de metanol, se acidifica con ácido clorhídrico etérico y se hidrogena a 60°C y 5 atmósferas con paladio sobre carbón en calidad de catalizador. El catalizador es filtrado con succión, la solución es concentrada por evaporación y el diclorhidrato de N,N'-bis-(3,4-dihidroxi-2-metil-beta-oxo-fenetil)-1,4-diaminobutano (P. de f. 268-271°C con descomposición) remanente es recristalizado a partir de agua. Por hidrogenación catalítica en metanol bajo condiciones normales, con platino en calidad de catalizador, se obtiene a partir de esto el diclorhidrato de N,N'-(2-metil-beta,3,4-trihidroxifenetil)-1,4-diaminobutano, el cual después de recristalizar a partir de Agua/acetona funde a 188-189°C.

Ejemplo 4: N,N'-bis-(2-metoxi-beta,3,4-trihidroxifenetil)-1,6-diaminohexano.

42,5 g de alfa-bromo-2-metoxi-3,4-difenilmetilendihidroxi-acetofenona (preparada tal como se indica en el Ejemplo 1), 14,8 g de N,N'-dibencil-1,6-hexandiamina y 15 g de carbonato de sodio son puestos a ebullición bajo reflujo durante 3 horas en una mezcla de 200 ml de etanol y 75 ml de acetonitrilo. Después de filtrar con succión y de concentrar por evaporación, el residuo es disuelto en

374103



300 ml de metanol, es acidificado con ácido clorhídrico
etérico y es hidrogenado a 60°C y 5 atmósferas en presen-
cia de paladio sobre carbón. El catalizador es filtrado
con succión, el disolvente es concentrado por evaporación
y el diclorhidrato de N,N'-bis-(2-metoxi-3,4-difenilmeti-
lendihidroxi-beta-oxo-fenetil)-1,6-hexandiamina (P. de f.
218-222°C, con descomposición) remanente es hecho crista-
lizar a partir de acetonitrilo.

Por calentamiento de 19 g de este compuesto con
una mezcla de 78 ml de ácido clorhídrico concentrado y 112
ml de metanol durante 1,5 horas a reflujo, se obtiene a
partir de esto el diclorhidrato de N,N'-bis-(2-metoxi-3,4-
dihidroxi-beta-oxofenetil)-1,6-hexandiamina. (P. de f.
258-259°C, a partir de agua). Este compuesto es hidrogena-
do en metanol en presencia de platino bajo condiciones nor-
males. Después de filtrar con succión el catalizador y de
concentrar el disolvente por evaporación, el diclorhidrato
de N,N'-bis-(2-metoxi-3,4-trihidroxifenetil)-1,6-hexandia-
mina cristaliza a partir de etanol (P. de f. 176-178°C, re-
cristalizado a partir de agua/isopropanol).

Ejemplo 5: N,N'-bis-(2-metoxi-beta,3,4-trihidro-
xifenetil)-1,8-diaminooctano.

Análogamente al Ejemplo 4, por reacción de alfa-
bromo-2-metoxi-3,4-difenilmetildihidroxiacetofenona con
N,N'-dibencil-1,8-diamino-octano y por subsiguiente hidro-
genación, se obtiene el diclorhidrato de N,N'-bis-(2-meto-
xi-3,4-difenilmetilendihidroxi-beta-oxofenetil)-1,8-octan-
diamina (P. de f. 194-198°C), Por calentamiento con ácido
clorhídrico metanólico resulta a partir de esto el diclor-
hidrato de N,N'-bis-(2-metoxi-3,4-dihidroxi-beta-oxofene-



til)-1,8-octandiamina (P. de f. 228-230°C), a partir del cual, por hidrogenación, se obtiene el diclorhidrato de N,N'-bis-(2-metoxi-beta,3,4-trihidroxifenetil)-1,8-diaminooctano (P. de f. 121-124°C, a partir de etanol/éter).

5 Ejemplo 6: N,N'-bis-(2-metil-beta,3,4-trihidroxifenetil)-2,5-dimetil-2,5-diaminohexano.

10 100 g de alfa-bromo-3,4-dimetoxi-2-metil-acetofenona (P. de f. 87-89°C), que es preparado por bromación de 3,4-dimetoxi-2-metil-acetofenona en éter, y 26,5 g de 2,5-dimetil-2,5-diaminohexano son puestos a ebullición bajo reflujo durante 3 horas en 300 ml de alcohol en presencia de 55 g de carbonato de sodio. Después de filtrar con succión y de concentrar por evaporación, el residuo es disuelto en 300 ml de éter, es extraído dos veces con 200 ml de agua, el éter es secado con sulfato de sodio y es concentrado por evaporación. El residuo oleoso se disuelve en 150 ml de acetonitrilo, se acidifica con solución etérica de ácido clorhídrico y se filtra con succión el diclorhidrato de N,N'-bis-(3,4-dimetoxi-2-metil-beta-oxo-fenetil)-2,5-dimetil-2,5-diaminohexano precipitado el cual, recristalizado a partir de agua, tiene un punto de fusión de 213-217°C. Por ebullición con ácido bromhídrico al 48% se obtiene a partir de esto, dibromhidrato de N,N'-bis-(3,4-dihidroxi-2-metil-beta-oxo-fenetil)-2,5-dimetil-2,5-diaminohexano el cual, por tratamiento con amoníaco acuoso, es transformado en la base, y a continuación con ácido clorhídrico etérico en el diclorhidrato (P. de f. 220-230°C).

25 Por hidrogenación catalítica en metanol bajo condiciones normales, con platino en calidad de catalizador, se obtiene a partir de esto el diclorhidrato de N,N'-bis-

24.1.70



(2-metil-beta,3,4-trihidroxi-fenetil)-2,5-dimetil-2,5-diaminohexano, P. de f. 176-178°C.

Ejemplo 7: N,N'-bis(beta,3,4-trihidroxifenetil)-2,5-dimetil-2,5-diaminohexano.

5 41,1 g de alfa-bromo-3,4-dibenciloxi-acetofenona
(P. de f. 90-92°C), que se obtiene por bromación de 3,4-
dibenciloxiacetofenona (P. de f. 96-97°C) en benceno a
50°C, y 7,2 g de 2,5-dimetil-2,5-diaminohexano se ponen a
ebullición bajo reflujo durante 4 horas en presencia de 15.
10 g de carbonato de sodio en una mezcla de 200 ml de alcohol
y 20 ml de acetonitrilo. Después de filtrar con succión y
de concentrar por evaporación se disuelve el residuo en 100
ml de éter, se extrae por agitación dos veces con 100 ml de
15 agua, se seca con sulfato de sodio y se separa el éter por
evaporación. El residuo es disuelto en 50 ml de acetonitri-
lo y es acidificado con ácido clorhídrico etérico. El di-
clorhidrato de N,N'-bis-(3,4-dibenciloxi-beta-oxo-fenetil)-
2,5-dimetil-2,5-diaminohexano precipitado, después de repre-
cipitar en ácido acético glacial/éter, tiene un punto de
20 fusión de 221-226°C.

Con amoniaco diluído se libera la base a partir
del diclorhidrato, se la disuelve en 300 ml de alcohol y
se reduce con boranato de sodio. El N,N'-bis-(3,4-dibenci-
loxi-beta-hidroxifenetil)-2,5-dimetil-2,5-diaminohexano pre-
25 cipita gradualmente en forma de base. Es transformado en el
diclorhidrato cristalino (P. de f. 202-205°C) en acetonitri-
lo con ácido clorhídrico etérico y dilución con agua. Por
hidrogenación catalítica en metanol con paladio-carbón en
condiciones normales se obtiene a partir de esto el diclor-
30 hidrato de N,N'-bis-(beta,3,4-trihidroxi-fenetil)-2,5-dime-

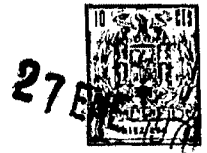
til-2,5-diaminohexano, el cual después de recrystalizar a partir de agua/acetónitrilo funde a 228°C.

Ejemplo 8: N,N'-bis-(2-cloro-beta,3,4-trihidro-xifenetil)-1,6-diaminohexano.

5 Una mezcla de 21,5 g de alfa-bromo-2-cloro-3,4-dibenciloxi-acetofenona (P. de f. 98°C), 7,4 g de N,N'-dibencil-1,6-diaminohexano, 7,5 g de carbonato de sodio, 100 ml de alcohol y 30 ml de acetónitrilo es puesta a ebullición durante 3 horas bajo reflujo. Después de filtrar con suc-
10 ción y de concentrar por evaporación, se disuelve el residuo en acetato de etilo, se acidifica con ácido clorhídrico etérico, y a partir del diclorhidrato de N,N'-bis-(2-cloro-3,4-dibenciloxi-beta-oxo-fenetil)-1,6-diaminohexano precipitado (P. de f. 75-80°C) se libera la base con amo-
15 niaco diluido. Esta es reducida con boranato de sodio en una mezcla de alcohol-dioxano. para formar N,N'-bis-(2-cloro-3,4-dibenciloxi-beta-oxifenetil)-1,6-diaminohexano. A partir del diclorhidrato (P. de f. 98-105°C), preparado en acetónitrilo-acetato de etilo con ácido clorhídrico etéri-
20 co se obtiene, por hidrogenación catalítica bajo condiciones normales con níquel Raney en calidad de catalizador, el diclorhidrato de N,N'-bis-(2-cloro-beta,3,4-trihidroxifenetil)-1,6-diaminohexano, el cual después de reprecipitar en agua con acetona funde a 190-193°C.

25 Los compuestos de acuerdo con el invento son transformados con los excipientes y sustancias auxiliares usuales en la farmacia galénica, de manera conocida, en los preparados farmacéuticos usuales, por ejemplo tabletas, gra-
geas, cápsulas, aerosoles, ungüentos, tinturas, soluciones.

30 Ejemplos de dichas formulaciones están dados a



continuación.

Tabletas

Composición:

	Sustancia activa según la fórmula I	0,020 g
5	Acido esteárico	0,006 g
	Glucosa	0,574 g

		0,600 g

Los componentes son transformados de manera usual en tabletas con la composición precedentemente indicada.

10 Para la utilización en calidad de agente broncolítico, se puede escoger el contenido de sustancia activa entre 5 y 50 mg, elevándose o reduciéndose eventualmente de manera adecuada la cantidad de la glucosa.

Ungüento

15	Composición:	g/100 g de unguento
	Sustancia activa según la fórmula I	0,200
	Acido clorhídrico fumante	0,011
	Pirosulfito de sodio	0,050
	Mezcla de partes iguales de alcohol cetílico y alcohol estearílico	18,000
20	Vaselina blanca	5,000
	Aceite de bergamota sintético	0,075
	Agua destilada	hasta 100,000

Los componentes son transformados de manera usual en un unguento.

25 Aerosol para inhalaciones (broncolítico)

Composición:

	Sustancia activa según la fórmula I	0,20 partes
	Lecitina de soja	0,05 partes
30	Mezcla de gas propulsor (Frigen 11, 12 y 114)	hasta 100,00 partes

374 103

El preparado es cargado preferiblemente en recipientes para aerosoles con válvula dosificadora. Cada pulsación o pulverización individual es calculada de tal modo que se administra una dosis de 0,05 hasta 2,0 mg. Para las mayores dosificaciones del margen indicado, se utilizan preparados con un mayor contenido de sustancia activa (Hasta de aproximadamente 1%).

Para la aplicación parenteral se preparan ampollas con 5 hasta 100 g de sustancia activa como dosis individual.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Austria, el 3 de Diciembre de 1.968, bajo el nº A 11776/68 V/12e₂ y 10 de Noviembre de 1.969, bajo el nº A 10533/69, V/12e₂, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

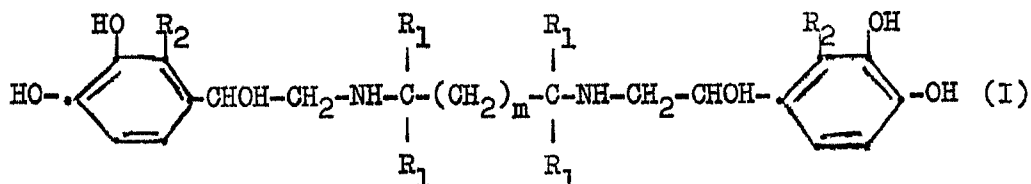
20

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

25

1. Procedimiento para la preparación de polimetilendiaminas sustituidas de fórmula general

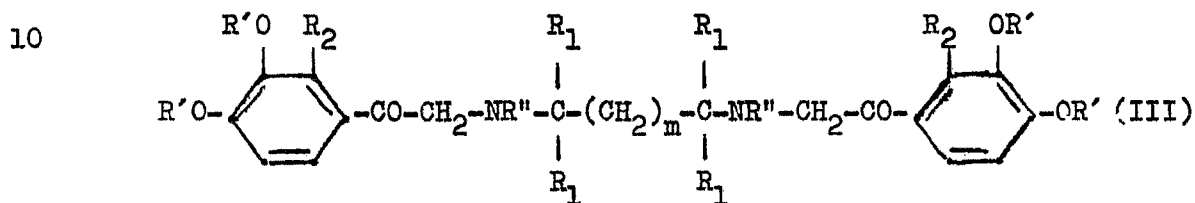
30



24.1.70



en que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R_2 significa un grupo metilo, metoxi o etoxi o un átomo de cloro y, caso de que R_1 sea un grupo metilo, significa además un átomo de hidrógeno y m representa un número entero desde 0 hasta 10, en forma de los estereoisómeros puros y sus mezclas o racematos, así como las correspondientes sales por adición de ácido, caracterizado porque se reduce, según métodos usuales, un compuesto de la fórmula



en la que R_1 , R_2 y m tienen los significados antes indicados, R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el radical hidroxilo, susceptible de ser separado preferiblemente de modo hidrolítico o hidrogenolítico, y R'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo, se separan según métodos usuales los grupos protectores todavía presentes eventualmente después de la reducción, eventualmente se lleva a cabo, de acuerdo con procedimientos usuales, un desdoblamiento de racematos y en caso deseado se preparan a partir de los productos obtenidos, de acuerdo con métodos usuales, sales por adición de ácido con otro anión.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se realiza la reducción con hidrógeno y catalizadores tales como platino, paladio y níquel Raney o con hidruros complejos tales como boranato de sodio y alanato de litio, o de acuerdo con Meerwein-Ponndorf.



27 ENE 1970

Tal y como se ha representado en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 27 ENE 1970
P.A.

10

Alberto de Elizaburu
For Podes
Alberto de Elizaburu

15

20

25

30

JQ

24.1.70

374 103