

P.- 45.408

Case 5/428 IV
P 19 39 809.5

382428

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	e 07 c 07
SUBCLASE	e D

A 61
K
14 AGO



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG,

entidad / ~~de~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

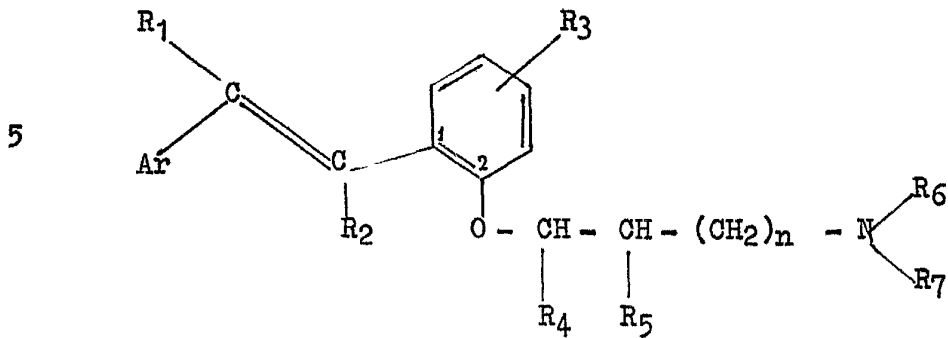
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS BETA-ARIL
-2-AMINOALCOXIESTIRENOS"

(Clase internacional 007c)

11.8.70

14 

El invento concierne a nuevos beta-aril-2-aminoalcoxiestirenos de la fórmula general I



10 y a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos e inorgánicos, así como a procedimientos para su preparación.

En esta fórmula:

15 Ar significa un radical fenilo, el radical 2-, o 3-, o 4- piridilo, que eventualmente puede estar sustituido además por un grupo alcoholo inferior, el radical 2-quinoleílo o 2-pirazinilo, que eventualmente puede estar sustituido además por un radical alcoholo inferior, el radical pirimidilo eventualmente sustituido por un grupo alcoholo inferior, el radical 2-bencimidazolilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alcoholo inferior o por el grupo trifluorometilo, el radical 2-furilo o 2-tienilo, el radical 5-isoxazolilo eventualmente sustituido por un grupo alcoholo inferior o por el radical fenilo, el radical 5-(1,2,4-oxadiazolilo) eventualmente sustituido por un radical alcoholo inferior; y

R₁, R₂, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan átomos de hidrógeno o radicales alcoholo inferior;

R₃ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi inferior;

30
11.8.70

382428

14 A 

tales como por ejemplo benceno, clorobenceno, tolueno, xileno y a temperaturas elevadas, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En calidad de bases sirven hidróxidos o carbonatos alcalinos, pero preferiblemente alcoholatos alcalinos.

Los compuestos de la fórmula I resultan en general en forma de mezclas de sus isómeros cis y trans. Los compuestos cis y trans pueden ser separados entre sí por cristalización fraccionada, especialmente de sus sales, por ejemplo los clorhidratos.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido mediante ácidos orgánicos o inorgánicos. Si Ar significa un heterociclo que contiene nitrógeno, es posible, por neutralización escalonada, adicionar un protón sólo en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral básica. Si se trabaja con un exceso de ácido, se obtiene también formación de sal implicando a los átomos de nitrógeno de los anillos heterocíclicos. En calidad de ácidos son apropiados especialmente: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido para-toluénsulfónico.

Los compuestos de la fórmula general II pueden ser preparados ayudándose de procedimientos conocidos (véase L. Horwitz, J. Org. Chem. 21, 1.039-1.041 [I.956]). Los compuestos de la fórmula general III son conocidos en la bibliografía o pueden obtenerse de modo análogo a procedimientos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de la fórmula general I poseen varias propiedades farmacológicas. Actúan especialmente

14 AGO



como analgésicos sin poseer los efectos secundarios de la morfina, y además de ello son bien activos como sedantes y como relajadores de los músculos.

5 Para los efectos fisiológicos es esencial la posición orto de la cadena lateral básica en el núcleo ben-
cénico. Así, por ejemplo, los conocidos 4-aminoalcoxiestirenos isómeros (véase Cavallini y otros, *Il Farmaco*, Ed. Sci. 9, 405-415 [1.954] y P. Montegazza y otros, *Arch. intern. pharmacodyn* 103, 371 - 309) no son en absoluto
10 activos como analgésicos. De acuerdo con los datos bibliográficos, éstos muestran un efecto antinicotínico y anti-histamínico.

Los compuestos de la fórmula general I fueron investigados en cuanto a su efecto analgésico de acuerdo con
15 el método de la placa caliente de Chen y Beckmann, *Science* 113, 1.951, página 631. Se sometió a un dolor de calor, en este caso, a grupos cada uno de 10 ratones sobre una placa caliente a 56°C. Los animales utilizados para el ensayo reaccionaban a esto normalmente en el espacio de 20 segun-
20 dos. El efecto analgésico fué evaluado según el porcentaje de animales empleados, que no reaccionaron en una dosis de terminada en el espacio de 50 segundos. La DE₅₀ constituye en este caso la dosis con cuya administración no reaccionan al dolor de calor 50% de los ratones. Las sustancias acti-
25 vas fueron administradas peroralmente. Los nuevos compuestos son sólo poco tóxicos. La toxicidad aguda fué determinada con ratones. Grupos cada uno de 10 ratones recibieron en cada caso, en dosis crecientes, la sustancia activa administrada peroralmente. La DL₅₀, la dosis después de cuya administración murieron 50% de los ratones en el espacio
30 de 14 días, fué calculada a partir de los valores encon-

11.8.70

382428



trados de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon

Son activas como analgésicos de modo especialmente intenso las sustancias indicadas a continuación:

- Monoclorhidrato de 2-(2-(2-dimetilaminoetoxi)estiril)pirazina;
- 5 Monoclorhidrato de 2-(2-(2-dimetilaminoetoxi) estiril)quinoleína;
- Monoclorhidrato de 2-(2-(2-dimetilaminoetoxi) estiril)-5-metil-piridina;
- 10 Monoclorhidrato de 2-(2-(2-dimetilaminoetoxi) estiril)piridina;
- Clorhidrato de 5-{2-(2-dimetilamino) etoxi-estiril}-3-metil-isoxazol;
- Clorhidrato de 5-{2-(2-dimetilamino)etoxi-estiril}-3-fenil-isoxazol;
- 15 Diclorhidrato de 2-(2-(2-dimetilaminoetoxi) estiril)-1-metil-bencimidazol;
- Clorhidrato de 2-(2-(2-dimetilaminoetoxi) estilbeno);
- Clorhidrato de 2-(2-(2-dimetilaminoetoxi) estiril)-furano;
- 20 Clorhidrato de 2-(2-(2-dimetilaminoetoxi) estiril)-tiofeno;
- Monoclorhidrato de 1-(2-dimetilaminoetoxifenil)-2-(piridil-2-)-propeno-1;
- Diclorhidrato de 2-(2-(2-metilaminoetoxi) estiril)-piridina; y
- 25 Diclorhidrato de 2-(2-(2-morfolinoetoxi) estiril)piridina.

Las sustancias poseen en el caso de administración peroral una DE₅₀ entre 10 y 60 mg/kg de ratón. Las sustancias son sólo poco tóxicas, así, por ejemplo, los valores de DL₅₀ de las siguientes sustancias se encuentran entre 500 y 800 mg/kg de ratón:



Diclorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi)estiril-1-metil-bencimidazol;

Clorhidrato de 2-(2-dimetilaminoetoxi)-estilbeno;

Diclorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-morfolinoetoxi) estiril-piridina; y

5

Clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi) estiril-6-metil-piridina.

Los siguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento:

10

Ejemplo 1. Una solución de 400 g de 2-(2-acetoxi-estiril)-piridina en 1.250 ml de clorobenceno es mezclada con 235'5 g de metilato de potasio y es calentada bajo agitación a 110°C; de este modo, se forma una suspensión amarilla. 483 g de clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo son agitados en el embudo sacudidor con 1.000 ml de lejía de sosa al 30% enfriada con hielo, y la base oleosa liberada es separada y es añadida gota a gota a la suspensión en 6 porciones iguales, cada vez después de transcurrir 15 minutos (la cantidad todavía no necesitada del cloruro de dimetilaminoetilo es conservada a 0°C con el fin de evitar una reacción propia prematura). Se sigue agitando durante 30 minutos más a 110°C, luego se enfría y se mezcla con hielo. Después de extraer con éter, de secar con sulfato de sodio anhidro y de evaporar el disolvente, queda un aceite, que es destilado en vacío; p. de eb. 0'06 = 156-161°C. Se obtienen 376 g de un aceite de color de miel (rendimiento: 83'9% de la teoría).

15

20

25

30

123 g del producto de reacción oleoso se disuelven en una mezcla de 750 ml de acetato de etilo y 330 ml de etanol absoluto. A esto se añaden bajo buena agitación,



gradualmente, 430 ml de una solución de 132 ml de ácido clorhídrico etanólico (al 12'72%; en peso/volumen) en 638 ml de acetato de etilo; no debe aparecer todavía ninguna coloración de amarillo. Entonces se añaden 600 ml de acetato de etilo y se enfría a 0°C. Los cristales que se separan de monoclórhidrato de 2- $\overline{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi)-estirilpiridina son filtrados con succión, son lavados con acetato de etilo y son secados en el desecador sobre ácido sulfúrico concentrado e hidróxido de potasio. Punto de fusión: 186-187'5°C; rendimiento en esta formación de sal: 93 g.

Si se utiliza un exceso de ácido clorhídrico etanólico, en total 300 ml del ácido clorhídrico con la concentración arriba indicada, se colorea la solución de color amarillo oscuro, y se aísla el diclorohidrato de la 2- $\overline{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi)estirilpiridina de punto de fusión 218-220°C. Para la preparación del para-toluensulfonato se disuelven 2'68 g de la base libre de 2- $\overline{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi)-estirilpiridina en 20 ml de acetato de etilo absoluto y se añaden bajo agitación, lentamente, 19 ml de una solución de 1'72 g de ácido para-toluensulfónico en 20 ml de acetato de etilo. Después de enfriar en hielo, se separa por cristalización el mono-para-toluénsulfonato, que es lavado con un poco de acetato de etilo y es secado en el desecador sobre ácido sulfúrico. Punto de fusión: 128-130°C; rendimiento 3'1 g.

Para la preparación de la sal de ácido fosfórico, se disuelven 2'68 g de la base libre de 2- $\overline{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi)-estirilpiridina en 40 ml de etanol y se añade gota a gota lentamente, bajo agitación, una solución de



0'346 g de ácido fosfórico al 85%. La solución incolora es concentrada a 25 ml, es mezclada con 25 ml de acetato de etilo y es introducida en un baño de hielo. Después de una hora cristaliza un precipitado blanco del fosfato de la base anterior. De acuerdo con el análisis, por 1 mol de base se presentan 1/3 moles de ácido fosfórico. Punto de fusión 133-134°C; rendimiento: 1'1 g.

La 2-(2-acetoxi-estiril)-piridina utilizada como material de partida (p. de eb. 0'06 = 162-175°C) fue preparada a 170°C a partir de 2-picolina y de aldehído salicílico en presencia de anhídrido de ácido acético.

Análogamente al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se prepararon también las siguientes sustancias:

Ejemplo 2. A partir de 1-(2-acetoxifenil)-2-(piridil-2)-propeno-1 (p. de eb. 0'05 = 140°C) y de cloruro de dimetilaminoetilo se prepara monoclórhidrato de 1-(2-dimetilaminoetoxifenil)-2-(piridil-2)-propeno-1. P. de f. = 128 - 133°C; rendimiento: 85% de la teoría.

Ejemplo 3. A partir de 2-(2-acetoxiestiril)-piridina (p. de eb. 0'06 = 162-175°C) y de 2-cloro-N,N-dimetilpropilamina se prepara de 2-(2-(3-dimetilamino-prop-2-oxi)-estiril)piridina (p. de eb. 0'025 = 158-159°C; rendimiento: 86% de la teoría).

Ejemplo 4. A partir de 2-(2-hidroxiestiril)-quinoleína (p. de f. = 274-278°C) y de cloruro de dimetilaminoetilo se prepara monoclórhidrato de 2-(2-(2-dimetilaminoetoxi)-estiril)quinoleína (p. de f. = 188°C; rendimiento: 86% de la teoría).

La presente solicitud, que corresponde a la pre

14 AGO 1970



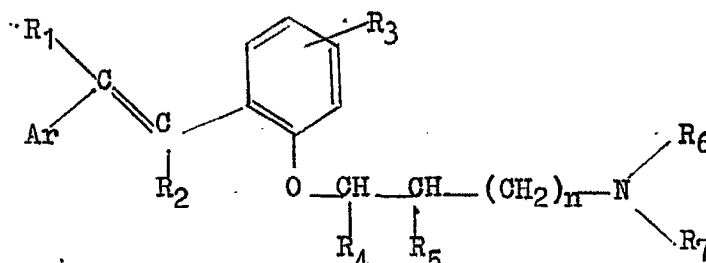
sentada en la República Federal Alemana, el 5 de agosto de 1.969, bajo el N° 19 39 809.5, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10 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:

15 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos beta-aril-2-aminoalcoxiestirenos de la fórmula general I



20

25

en la que Ar significa un radical fenilo, el radical 2-, o 3-, o 4-piridilo que eventualmente puede estar sustituido además por un grupo alcoholo inferior, el radical 2-quinoleilo o 2-pirazinilo, que eventualmente puede estar sustituido además por un radical alcoholo inferior, el radical pirimidilo eventualmente sustituido por un grupo alcoholo inferior, el radical 2-bencimidazolilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alcoholo inferior o el grupo trifluorometilo, el radical 2-furilo o 2-tienilo, el radical 5-isoxazolilo eventual-

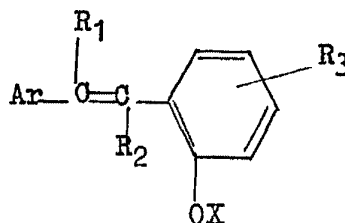
30

11.8.70



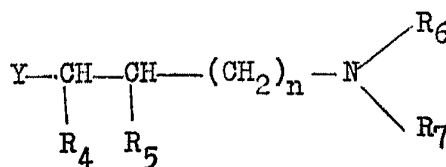
mente sustituido por un grupo alcoholo inferior o el radical fenilo, el radical 5-(1,2,4-oxadiazolilo) eventualmente sustituido por un radical alcoholo inferior; y R_1 , R_2 , R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan átomos de hidrógeno o radicales alcoholo inferior; R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi inferior; R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan átomos de hidrógeno o radicales alcoholo, alquenilo, hidroxialcoholo, alcoxialcoholo o alcoholo inferiores, pudiendo formar los radicales R_6 y R_7 también, conjuntamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, un anillo de 5 hasta 7 miembros heterocíclico, monocíclico y saturado, que eventualmente puede estar interrumpido además por un átomo de oxígeno o por otro átomo de nitrógeno y n significa los números 0 ó 1, así como de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un estireno de la fórmula general II

20



en la que los radicales Ar, R_1 hasta R_3 están definidos como se indica inicialmente y X significa un átomo de hidrógeno o el grupo acetilo, con una amina de la fórmula general III

25



11.8.70

14



5 en la que los radicales R₄ hasta R₇ tienen los significa-
dos arriba indicados e Y representa un átomo de halógeno,
en presencia de una base y de un disolvente, y en caso
deseado se separa a continuación una mezcla eventualmente
resultante de los isómeros cis y trans por cristalización
fraccionada y/o en caso deseado se transforma el compues-
to obtenido de la fórmula I en su sal por adición de áci-
do mediante un ácido orgánico o inorgánico.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la reacción se lleva a cabo a tempera-
turas hasta del punto de ebullición del disolvente utili-
zado.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque en el caso de estar presente una mezcla
de los isómeros cis y trans, los componentes individuales
son separados entre sí por cristalización fraccionada de
sus clorhidratos.

20 4.- Procedimiento para la preparación de nuevos
beta-aril-2-aminoalcoxiestirenos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 14 AGO. 1970

P. A.

[Handwritten signature]
Por Poder.

25

[Handwritten signature]
11.8.70

382428