

382430

P.- 45.410

Case 5/428 VI
P 19 39 809.5

Memoria descriptiva

17 AGO
DION TEC...
CLASIFICACION...
CLASE 07 AGI
SUBCLASE C A

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / ~~alemana~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

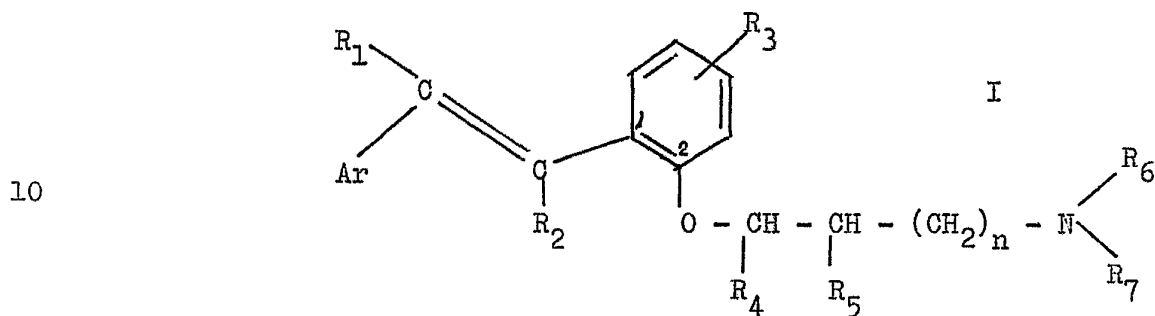
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS BETA-ARIL-
2-AMINOALCOXIESTIRENOS". (Clase Internacional C07c)

11.8.70



El invento concierne a nuevos beta-aril-2-amino-
alcoxi-estirenos de la fórmula general I

5



15 y a sus sales por adición de ácido fisiológicamente com-
patibles con ácidos orgánicos e inorgánicos, así como a
procedimientos para su preparación.

En esta fórmula:

20 Ar significa un radical fenilo, el radical 2-,
ó 3-, ó 4- piridilo, que eventualmente puede estar susti-
tuído además por un grupo alcoholo inferior, el radical
2-quinoleílo o 2-pirazinilo, que eventualmente puede es-
tar sustituido además por un radical alcoholo inferior,
el radical pirimidilo eventualmente sustituido por un grupo
25 alcoholo inferior, el radical 2-bencimidazolilo eventual-
mente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical
alcoholo inferior o por el grupo trifluorometilo, el radi-
cal 2-furilo o 2-tienilo, el radical 5-isoxazolilo eventual-
mente sustituido por un grupo alcoholo inferior o por el
radical fenilo, el radical 5-(1,2,4-oxadiazolilo) eventual-
30 mente sustituido por un radical alcoholo inferior; y

382430

17 AG

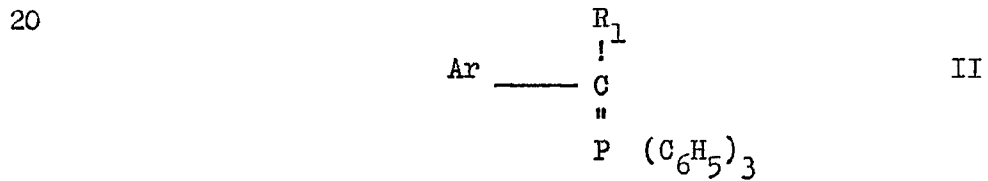
R₁, R₂, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan átomos de hidrógeno o radicales alcohilo inferior;

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

10 R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan átomos de hidrógeno o radicales alcohilo, alquenilo, hidroxialcohilo, alcoxialcohilo o aralcohilo inferiores, pudiendo formar los radicales R₆ y R₇ también, juntamente con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, un anillo de 5 hasta 7 miembros heterocíclicos, 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.

15 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser preparados del siguiente modo:

Por reacción de fosforilidas de la fórmula general II



25 en la que Ar y R₁ están definidos tal como se indica inicialmente, con cetonas o aldehidos básicos de la Fórmula III

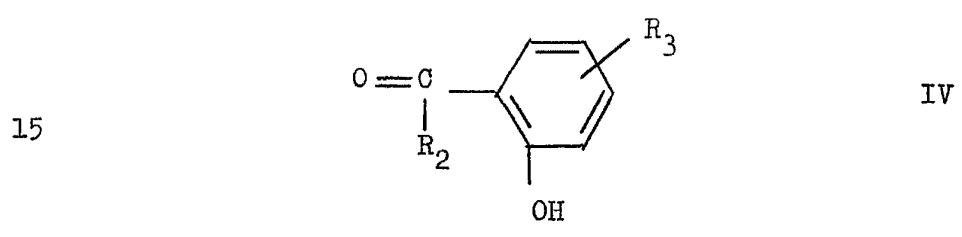
382430

17 AGO 1951

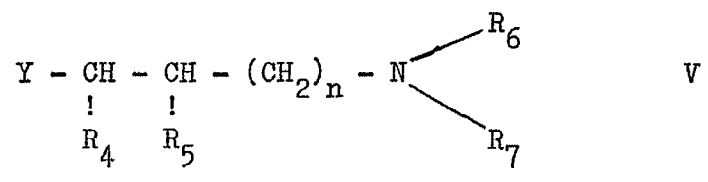


átomo de nitrógeno de la cadena lateral básica. Si se
 trabaja con un exceso de ácido, se obtiene también forma-
 ción de sal implicando a los átomos de nitrógeno de los
 anillos heterocíclicos. En calidad de ácidos son apropia-
 dos especialmente: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
 5 ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido
 para-toluénsulfónico.

Los compuestos de la fórmula general III son pre-
 parados por alcoholación básica de compuestos de la fórmu-
 10 la general



mediante compuestos de la fórmula general V
 20



25 en la que Y significa un átomo de halógeno. Se obtuvieron
 de este modo los siguientes compuestos, a partir de los al-
 dehidos salicílicos o 2-hidroxiacetofenonas correspondien-
 tes:

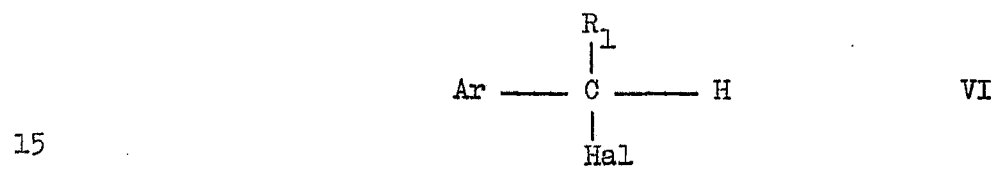
30

382430



	2-(2-dimetilaminoetoxi)- benzaldehido	p. de eb. 0,05 = 110°C
	2-(2-dimetilaminoetoxi)- acetofenona	p. de eb. 0,05 = 103-105°C
5	2-(3-dimetilaminopropoxi)- benzaldehido	p. de eb. 0,06 = 109-112°C
	2-(3-dimetilaminopropoxi)- acetofenona	p. de eb. 0,4 = 130°C

Los halogenuros de fosfonio, que constituyen la base de partida de las fosforilidas de la fórmula general II, son preparados por acción de trifenilfosfina sobre com puestos halogenometílicos de la fórmula general



Así, por ejemplo el cloruro de (3,5-dimetil-isoxazolil-4)-metil-trifenil-fosfonio se obtuvo a partir de 3,5-dimetil-4-clorometilisoxazol y trifenilfosfina con un rendimiento de 89% de la teoría, en forma de cristales incoloros.

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

Para los efectos fisiológicos es esencial la posición orto de la cadena lateral básica en el núcleo benzenico. Así, por ejemplo, los conocidos 4-aminoalcoxiestirenos isómeros (véase Cavallini y otros, Il Farmaco, Ed. Sci. 9, 405-415 [1954] y P. Montegazza y otros, Arch. -

382430



intern. pharmacodyn 103, 371-309) no son en absoluto activos como analgésicos. De acuerdo con los datos bibliográficos, éstos muestran un efecto antinicotínico y antihistamínico.

5 Los compuestos de la fórmula general I fueron investigados en cuanto a su efecto analgésico de acuerdo con el método de la placa caliente de Chen y Beckmann, - Science 113, 1951, 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 segundos. El efecto analgésico fué evaluado según el porcentaje de animales empleados, que no reaccionaron en una dosis determinada en el espacio de 50 segundos. La DE_{50} constituye en este caso la dosis con cuya administración no reaccionan al dolor de calor 50% de los ratones. Las sustancias activas 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 DL_{50} , la dosis después de cuya administración murieron 50% de los ratones en el espacio de 14 días, fué calculada a partir de los valores encontrados de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon.

25 Son activas como analgésicos de modo especialmente intenso las sustancias indicadas a continuación:
Monoclorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi) estiril/pirazina;
30 Monoclorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-demetilaminoetoxi) estiril/qui-

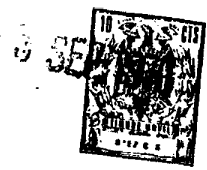
382430

016 SEP 1970



- nolcína;
- Monoclorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi) estiril-6-metil-piridina;
- Monoclorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi) estiril-pi-
- 5 ridina;
- Clorhidrato de 5- $\left\{ \sqrt{2} \text{-(2-dimetilamino) etoxi} \right\}$ -estiril-3-metil-isoxazol;
- Clorhidrato de 5- $\left\{ \sqrt{2} \text{-(2-dimetilamino) etoxi} \right\}$ -estiril-3-fenil-isoxazol;
- 10 Diclorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi) estiril-1-metilbencimidazol;
- Clorhidrato de 2-(2-dimetilaminoetoxi)-estilbeno;
- Clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi) estiril-furano;
- Clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi) estiril-tiofeno;
- 15 Monoclorhidrato de 1-(2-dimetilaminoetoxifenil)-2-(piridil-2)-propeno-1;
- Diclorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-metilaminoetoxi) estiril-piridina; y
- Diclorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-morfolinoetoxi) estiril-piridina.
- 20 Las sustancias poseen en el caso de administración peroral una DE_{50} entre 10 y 60 mg/kg de ratón. Las sustancias son sólo poco tóxicas, así, por ejemplo, los valores de DL_{50} de las siguientes sustancias se encuentran entre 500 y 800 mg/kg de ratón:
- 25 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
- 30 Clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi) estiril-6-me-

382430



til-piridina.

Los siguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento.

Ejemplo 1. 24,5 g de cloruro de (3,5-dimetil-
5 isoxazolil-4)-metil-trifenil-fosfonio en 150 ml de etanol
absoluto son añadidos a 1,4 g de sodio en 50 ml de etanol
absoluto. Bajo agitación, se añaden gota a gota, a la mez
cla de reacción calentada a 40°C, 7,8 g de 2-(2-dimetila-
mino)-etoxi-benzaldehído y a continuación se calienta du-
10 rante 15 minutos a ebullición. Después de evaporar el di-
solvente, se recoge un ácido clorhídrico diluído y, para
eliminar el trifenilfosfinórido formado, se extrae con ben-
ceno. La fase acuosa es alcalinizada con lejía de sosa 2
N y se extrae varias veces con éter. El residuo oleoso,
15 obtenido después de secar con sulfato de sodio y de evapo-
rar el éter, es disuelto en acetona y se precipita el clor-
hidrato con ácido clorhídrico etéreo. Después de recris-
talizar dos veces en acetona se obtienen 6 g (70% de la
teoría) de clorhidrato de 4- \int 2-(2-dimetilamino)-etoxi-es-
20 tiril \int -3,4-dimetilisoxazol en forma de cristales incolo-
ros de punto de fusión 180-181°C.

El cloruro de fosfonio utilizado como material
de partida se obtiene en forma de cristales incoloros a -
partir de 3,5-dimetil-4-clorometilisoxazol y fosfito de
25 trifenilo con un rendimiento de 89% de la teoría.

El 3,5-dimetil-4-clorometilisoxazol puede ser
preparado de acuerdo con N.K. Kochetkov, E. D. Khomutova
y M. V. Bazilevsky, J. Gen. Chem. (UdSSr) 28, 2736 (1958)
por clorometilación de 3,5-dimetilisoxazol.

30 Análogamente al procedimiento descrito en el -

17 AGO



Ejemplo 1, se prepararon también las siguientes sustancias:

5 Ejemplo 2. A partir de cloruro de bencilo y de trifenil-fosfina se prepara cloruro de bencil-trifenilfosfonio [Wittig y Schöllkopf, Ber. 88, 1662 (1955)], y se hace reaccionar éste con 2-(dimetilaminoetoxi)-benzaldehido (p. de eb. $0,05 = 110^{\circ}\text{C}$), para formar 2-(dimetilaminoetoxi) estilbeno. La sustancia es aislada en forma de clorhidrato (p. de f. = 199°C ; rendimiento: 73% de la teoría)

10 Ejemplo 3. A partir de 2-cloro-metilpiridina (p. de eb. $1 = 42-45^{\circ}\text{C}$) y de trifenilfosfina se prepara cloruro de picolil-2-trifenilfosfonio, y se hace reaccionar éste con 2-(dimetilaminoetoxi)-benzaldehido (p. de eb. $0,05 = 110^{\circ}\text{C}$) para formar 2- $\sqrt{2}$ -(2-dimetilaminoetoxi)-estirilpiridina y se aísla ésta en forma de monoclorhidrato (p. de f. = $186-187^{\circ}\text{C}$; rendimiento: 66% de la teoría).

15

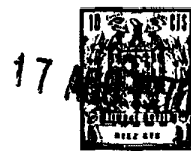
20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 5 de Agosto de 1969, bajo el número p 19 39 809.5, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

11.8.70

- 10 -

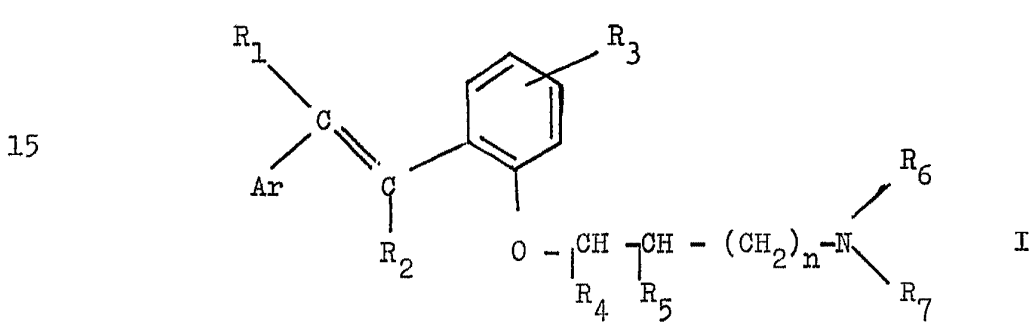
382430



REIVINDICACIONES

15)5 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 si-
guientes:

10 1.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos beta-aril-2-aminoalcoxiestirenos de la fórmula general:



20 en la que Ar significa un radical fenilo, el radical 2-,
o 3-, o 4-piridilo que eventualmente puede estar sustitui-
do además por un grupo alcoholo inferior, el radical 2-qui-
noleílo o 2-pirazilino, que eventualmente puede estar susti-
tuído además por un radical alcoholo inferior, el radical
25 pirimidilo eventualmente sustituido por un grupo alcoholo
inferior, el radical 2-bencimidazolilo eventualmente sus-
tituido 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 eventualmente susti-
tuído por un grupo alcoholo inferior o el radical fenilo, el

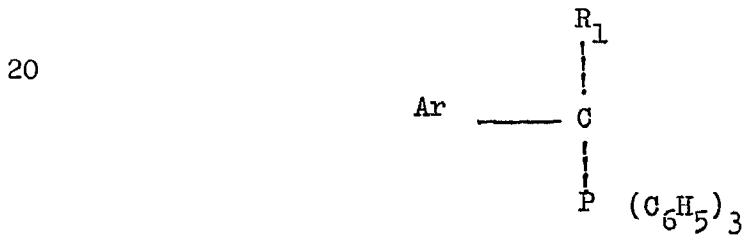
30
11.8.70

382430

17 AGO



radical 5-(1,2,4-oxadiazolilo) eventualmente sustituido
 por un radical alcohilo inferior; y R₁, R₂, R₄ y R₅ que
 pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan áto-
 mos de hidrógeno o radicales alcohilo inferior; R₃ signi-
 5 fica un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi inferior; R₆
 y R₇, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, sig-
 nifican átomos de hidrógeno o radicales alcohilo, alqueni-
 lo, hidroxialcohilo, alcoxialcohilo o aralcohilo inferio-
 res, pudiendo formar los radicales R₆ y R₇ también, con-
 10 juntamente 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
 15 adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos, carac-
 terizado porque se hace reaccionar una fosforilida de la
 fórmula general



25 en la que Ar y R₁ están definidos tal como se indica ini-
 cialmente, con una cetona o aldehído básico de la fórmula
 general

30

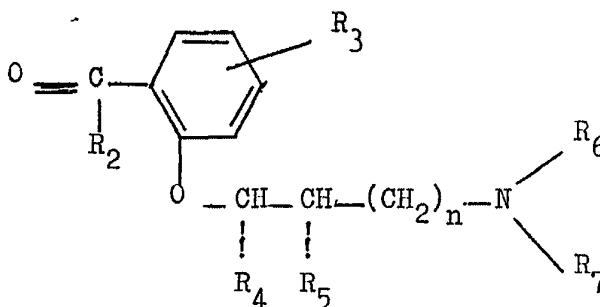
11.8.70

382430



17 AGO 1970

5



10

en la que los radicales R_2 hasta R_7 y n tienen los significados arriba indicados, en un disolvente a temperaturas elevadas, 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 compuesto obtenido de la fórmula I en su sal por adición de ácido mediante un ácido orgánico o inorgánico.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado 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

3.- Procedimiento para la preparación de nuevos beta-aryl-2-aminoalcoxiestirenos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

11.8.70

- 13 -

382430

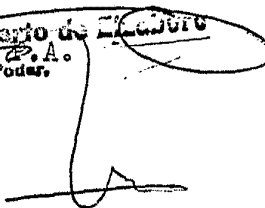
17 AGO 1970



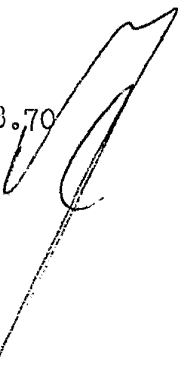
tecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 17 AGO. 1970

Alberto de Elcortero
P. A.
Por Poder.


11.8.70



- 14 -

382430