

11A-41857-II
Mandant Adolf Klinge & Co.
EX-DT



407889

nº 407.889

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK

ADOLF KLINGE & CO.

entidad alemana, domiciliada en Leopold-
strasse 16, 8000 München 23, Alemania, re
lativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE
O-ACIL-FENOLETANOLAMINAS"

=====

Inventores: Dietrich Henschler, Josef Wagner
y Hans Hampel

Prioridad: Solicitud de patente en Alemania
nº P 21 52 058.1 de fecha 19 oc-
tubre 1971.



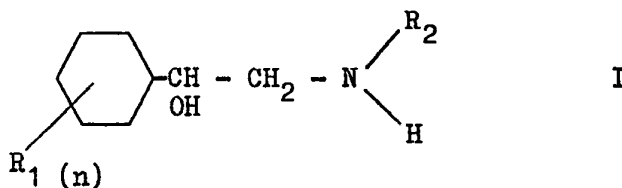
407889

Int. Cl.:	C 07 D

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente solicitud de patente es un procedimiento para la elaboración de nuevos derivados de acilo de fenolletanolaminas simpaticomiméticas de la fórmula general I

5.



en donde R₁ representa un resto pivaloiloxi o fenilacetoxi en la posición 3', 4', 3'4' ó 3'5' y R₂ representa un grupo alquilo bajo con 1-2 átomos de C y n = 1 ó 2. - - - - -

407889

14 33



El efecto inseguro de las fenolestanolaminas de administración oral conocidas hasta ahora se atribuye a procesos de transformación, particularmente de tipo oxidante, que pueden producirse ya durante la resorción. Los mismos transcurren preferentemente en los hidroxilos fenólicos y conducen rápidamente a compuestos ineficaces, particularmente en los compuestos con dos restos de hidroxilo fenólico, como sucede por ejemplo con la adrenalina y con sus derivados. Debido a la por demás rápida metabolización de las fenolestanolaminas en la sangre y en los tejidos, frecuentemente no es posible conseguir por lo tanto una concentración eficaz en el lugar en donde debe actuar -sobre todo durante un período de tiempo algo largo. - - - - -

Es ya conocido el hecho de que puede prolongarse el efecto por la inhibición del índice de metabolización mediante el enmascaramiento de los grupos de hidroxilo con restos de acilo, particularmente restos de acetilo, aumentándose simultáneamente la lipofilidad de los compuestos y mejorándose con ello sus características de resorción. Sin embargo, después de haberse efectuado la resorción, los compuestos acilados conocidos hasta ahora pierden, debido a procesos hidrolíticos en el organismo, más o menos rápidamente sus restos de acilo, de manera que el retardo del efecto no se consigue en la medida deseada. - - - - -

Para conseguir un efecto que dure posiblemente un tiempo largo, se ha descubierto ahora que para el enmascaramiento de los compuestos solamente son adecuados aquellos

407889

14 OCT 1957



restos de acilo que en virtud de su estructura voluminosa, que rellena el espacio, solo resultan dificilmente desdoblados por las esterases normales del hígado y de la sangre. Según la invención, son excelentemente adecuados el ácido trimetilacético (= ácido pivalínico) y el ácido fenilacético para el enmascaramiento de los grupos hidróxilos fenólicos de estos compuestos amínicos simpaticomiméticos. - - -

Para probar el retardo que se puede obtener mediante los restos de acilo existentes según la invención en la desintegración de los nuevos ésteres por fermentos sanguíneos, se describen a continuación algunos resultados de ensayos realizados in vitro. En este caso se comprobó el efecto esterolítico de sangre humana completa sobre las diferentes feniletanolaminas aciladas con ayuda de un aparato Warburg. Como comparación sirvieron los compuestos correspondientes de los ésteres del ácido acético. - - - - -

TABLA

Velocidad del desdoblamiento enzimático de O-acil-feniletanolaminas en la sangre humana completa. *)

	<u>Resto de acilo</u>		
	<u>Acetilo</u>	<u>Fenacetilo</u>	<u>Pivaloilo</u>
20. 3'-O-acil-fenilefrina	90	7,2	9,2
3'-O-acil-etilefrina	56	6,0	5,5
4'-O-acil-sinefrina	82	17,7	1
25. 3'4'-di-O-acil-adrenalina	142	31,2	0,4
3'5'-di-O-acil-resorcilmetilaminoetanol	138	7,2	0



407889

x) μ l liberados $CO_2/30 \mu$ l sangre completa/hora en Warburg

Subconcentración : 10^{-2} M

Sangre completa : 30 μ l/3 ml

Tampón : 0,025 M $NaHCO_3$

5. Fase gaseosa

N_2/CO_2 : 95/5

Tal como muestra la tabla, los compuestos substituí
dos según la invención por restos voluminosos de acilo se
desdoblan con una velocidad varias veces inferior a la del
grupo de los acetilos. - - - - -

10.

Las fenoletanolaminas enmascaradas con ácido pivalí
nico o con ácido fenilacético son por lo tanto excelentemen-
te adecuadas para conseguir efectos simpatotónicos de larga
duración. Esto lo confirman también los ensayos farmacológi-
cos in vivo. Los compuestos según la invención muestran des-
pués de su administración intraduodenal en la rata, junto
con una resorción mejorada, un efecto de presión sanguínea
substancialmente más duradero que las fenoletanolaminas no
protegidas (libres). - - - - -

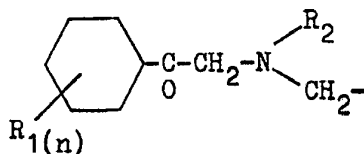
15.

Con ello puede efectuarse el tratamiento de enferme
dades circulatorias que requieren una terapia de efecto sim-
patotónico de larga duración.

20.

Los compuestos según la invención pueden elaborarse
transformando cetonas de la fórmula II - - - - -

407889



II

n = 1 ó 2

- en donde R_1 significa grupos hidróxilos en la posición 3', 4', 3'4' ó 3'5' y R_2 representa un grupo alquilo bajo, con un derivado, capaz de reaccionar, del ácido pivalínico o ácido fenilacético, por ejemplo un halogenuro de ácidos o un anhídrido, a continuación de lo cual se separa por hidrogenación el resto de bencilo en solución acuosa con hidrógeno con utilización de catalizadores de hidrogenación de metales nobles y se reduce simultáneamente el grupo ceto al alcohol. - - - - -

10. La preparación de derivados O-acetilo y O-propionilo de la fenilefrina, sinefrina, adrenalina y aludrina es conocida (Bretschneider, Monatshefte für Chemie: 76, 355, 368; 77, 385 (1947); 78, 71, 82, 117 (1948). - - - - -

- También han sido descritos derivados O-acilados de la 3'5'-di-hidroxifeniletanolamina con restos alifáticos de ácidos, en su caso ramificados, preferentemente con 2-6 átomos de C (empresa Lentia: DAS 1 257 791, solicitada el 23.6.1961; patente austríaca 226 219, solicitada el 21.6.1961). Las substancias iniciales se diferencian de los compuestos reivindicados por el grupo amino primario. Finalmente son conocidos también fenolalcanolaminas aciladas en el grupo amino (empresa Diwag: DOS 1 543 522, solicitada el 14.7.1966; DOS 1 593 828, solicitada el 16.6.1967; DOS

407889 14 OCT 1972



1 593 834, solicitada el 26.5.1967). - - - - -

La elaboración de los compuestos según la invención se explica más detalladamente en los ejemplos que siguen a continuación. - - - - -

5. Ejemplo 1

30 partes de 1-(4'-hidroxifenil)-2-(N-benzilaminometil)-etan-1-ona se mezclan con 100 partes de piridina y 30 partes de anhídrido del ácido pivalínico y se disuelven bajo calentamiento. Después de un calentamiento de una hora con reflujo se ha terminado la acilación. Después de concentrar la solución de reacción se efectúa la precipitación desde acetona/éter. - - - - -

Rendimiento: 96,4% 1-(4'-pivaloiloxifenil)-2-(N-bencilaminometil)-etan-1-ona.

15. 2 partes de paladio/carbón (10 por ciento) se prehidrogenan en agua, a continuación se añade en gotas, a temperatura de ambiente interior, 30 partes de 1-(4'-pivaloiloxifenil)-2-(N-bencilaminometil)-etan-1-ona, disuelta en 20 veces dicha cantidad de agua y se hidrogena hasta la absorción de 1 mol de hidrógeno. Después de la separación del catalizador mediante filtrado, se adicionan nuevamente 2 partes de paladio/carbón y se hidrogena hasta la absorción de otro mol adicional de hidrógeno. Se separa el catalizador y se reprecipita el producto de la hidrogenación después de haber separado el disolvente de éster etilacético/éter así co-

407889.44 OCT 1972



mo de acetona hasta la pureza cromatográfica de capa delgada. - - - - -

5. Rendimiento: 35,4% de hidrocóloruro de 1-(4'-pivaloiloxifenil)-2-metilaminoetanol-1. Punto de fusión 190-192°, R_f 0,8 en cloroformo/metanol/agua (59/33/8).

Ejemplo 2

10. 25 partes de 1-(3'-hidroxifenil)-2-(N-bencilaminoetanol)-etan-1-ona se mezclan con 25 partes de ácido fenilacético y 100 partes de cloruro fenilacético y se disuelven bajo calentamiento. Al cabo de 20 minutos de calentamiento con reflujo se ha terminado la acilación. Mediante el adicio-
namiento de éter de petróleo a la solución enfriada de la reacción se separa desde acetona/éter el producto bruto, el
15. cual se presenta en pureza cromatográfica de capa delgada.

Rendimiento: 69,5% de 1-(3'-fenilacetoxifenil)-2-(N-bencilaminoetanol)-etan-1-ona.

20. 5 partes de paladio/carbón (10 por ciento) se prehidrogenan en agua, se adicionan a continuación en gotas, a la temperatura ambiente interior, 24 partes de 1-(3'-fenilacetoxifenil)-2-(N-bencilaminoetil)-etan-1-ona, disuelta en 10 veces la misma cantidad de agua, y se hidrogena hasta la absorción de 2 moles de hidrógeno. Se separa el catalizador y se reprecipita el producto de la hidrogenación después de se-
25. parar el disolvente de acetona/éter a 0°C hasta la pureza cromatográfica de capa delgada. - - - - -

407889

14 OCT 1972



5. Rendimiento: 49,5% de hidrocloreuro de 1-(3'-fenilacetoxifenil)-2-etilaminoetanol-1. Punto de fusión 110-112°, R_f 0,6 en cloroformo/metanol/agua (59/33/8), soluble en agua y etanol.

Ejemplo 3

10. 3 partes de paladio/carbón (10 por ciento) se prehidrogenan en agua, a continuación se adicionan en gotas, a temperatura ambiente interior, 10 partes de 1-(3'-pivaloilo-xifenil)-2-(N-bencilaminoetil)-etan-1-ona, disuelta en 10 veces la misma cantidad de agua y se hidrogena hasta la absorción de 1 mol de hidrógeno. Después de separar el catalizador por filtrado se añaden nuevamente 3 partes de paladio/carbón y se hidrogena hasta que se ha efectuado la absorción de otro mol adicional de hidrógeno. Se separa el catalizador y se reprecipita el producto de la hidrogenación después de separar el disolvente de acetona/éter de petróleo así como metanol/éter hasta la pureza cromatográfica de capa delgada. -

20. Rendimiento: 38,8% de hidrocloreuro de 1-(3'-pivaloilo-xifenil)-2-etilaminoetanol-1. Punto de fusión 208-209°, R_f : 0,65 en cloroformo/metanol/agua (59/33/8). Contenido de pivaloilo: calc. 28,3%, hall. 25,6%, soluble en agua y etanol.

25. Ejemplo 4

1 parte de paladio/carbón (10 por ciento) se prehidrogena en agua, a continuación se adicionan en gotas, a tem

407889

14 OCT



5. peratura interior, 8 partes de 1-(3'-pivaloiloxifenil)-2-(N-bencilaminometil)-etan-1-ona, disuelta en 12 veces la misma cantidad de agua, y se hidrogena hasta la absorción de 2 mol de hidrógeno. Se separa el catalizador, y el producto de la hidrogenación se reprecipita después de separar el disolvente de éster etilacético/éter así como de cloroformo/éter a 0°C hasta la pureza cromatográfica de capa delgada. - - -

10. Rendimiento: 35,5% de hidrocioruro de 1-(3'-pivaloiloxifenil)-2-metilaminoetanol-1. Punto de fusión 155°, R_f: 0,5 en cloroformo/metanol/agua (59/33/8). Contenido de pivaloilo: calc. 29,6%, hall. 28,7% soluble en agua y etanol.

Ejemplo 5

15. 2 partes de paladio/carbón (10 por ciento) se prehidrogenan en agua, a continuación se añaden en gotas, a temperatura ambiente interior, 15 partes de 1-(3',4'-dipivaloiloxifenil)-2-(N-bencilaminometil)-etan-1-ona, disuelta en 12 veces la misma cantidad de agua, y se hidrogena hasta la absorción de 1 mol de hidrógeno. Después de separar el catalizador por filtrado, se adicionan nuevamente 2 partes de paladio/carbón y se hidrogena hasta la absorción adicional de otro mol de hidrógeno. Se separa el catalizador y el producto de la hidrogenación se reprecipita después de separar el disolvente de éter/éter de petróleo, así como de éster etilacético hasta la pureza cromatográfica de capa delgada. - -
- 20.
- 25.

407889

14 OCT.



Rendimiento: 71,9% de hidrocloreto de 1-(3',4'-dipi-
valoiloxifenil)-2-metilamino-etanol-1.
Punto de fusión 158-159°, R_f: 0,8 en
cloroformo/metanol/H₂O (59/33/8), solu-
ble en agua y etanol.

5.

Ejemplo 6

1 parte de paladio/carbón (10 por ciento) se prehi-
drogena en agua, a continuación se adicionan en gotas, a tem-
peratura ambiente interior, 7 partes de 1-(3'-fenilacetoxife-
nil)-2-(N-bencilaminometil)-etan-1-ona, disuelta en 12 veces
la misma cantidad de agua, y se hidrogena hasta la absorción
de 2 moles de hidrógeno. Se separa el catalizador y se repre-
cipita el producto de la hidrogenación después de separar el
disolvente de acetona/éter hasta la pureza cromatográfica de
capa delgada. - - - - -

10.

15.

Rendimiento: 55% de hidrocloreto de 1-(3'-fenilace-
toxifenil)-2-metilaminoetanol-1; R_f:
0,5 en cloroformo/metanol/agua (59/33/
8), soluble en agua y etanol.

20.

Ejemplo 7

1 parte de paladio/carbón (10 por ciento) se prehi-
drogena en acetona a 35-40°, a continuación se añade a 35°
en gotas 1-(4'-fenilacetoxifenil)-2-(N-bencilaminometil)-
-etan-1-ona, disuelta en acetona, y se hidrogena hasta la
absorción de 1 mol de hidrógeno. La substancia producida es
absorbida por el catalizador y se separa de este último me-
diante metanol. La reprecipitación de la solución metanólica

25.

407889 14 OC



con éter y la subsiguiente reprecipitación de metanol/éter produce 1-(4'-fenilacetoxifenil)-2-metilamino-etan-1-ona con pureza cromatográfica de capa delgada. - - - - -

5. 1,5 partes de paladio/carbón (10 por ciento) se pre hidrogenan en agua, a continuación se añaden en gotas a temperatura ambiente interior 5 partes de 1-(4'-fenilacetoxifenil)-2-metilamino-etan-1-ona, disuelta en 20 veces la misma cantidad de agua, y se hidrogena hasta la absorción de 1 mol de hidrógeno. Se separa el catalizador y el producto de la
10. hidrogenación es reprecipitado después de separar el disolvente de éter, así como de metanol/éter hasta la pureza cromatográfica de capa delgada. - - - - -

15. Rendimiento: 49,6% de hidrocloreuro de 1-(4'-fenilacetoxifenil)-2-metilaminoetanol-1.
Punto de fusión 147-149°, R_F: 0,8 en cloroformo/metanol/agua (59/33/8) soluble en agua y etanol.

Ejemplo 8

20. 2 partes de paladio/carbón (10 por ciento) se pre hidrogenan en agua, a continuación se adicionan en gotas, a temperatura ambiente interior, 5 partes de 1-(3',5'-dipivaloiloxifenil)-2-(N-bencilaminometil)-etan-1-ona, disuelta en 20 veces la misma cantidad de agua, y se hidrogena hasta la absorción de 2 moles de hidrógeno. Se separa el catalizador,
25. y el producto de la hidrogenación se reprecipita después de separar el disolvente de acetona/éter de petróleo bajo frío

407889

14 OCT.



hasta la pureza cromatográfica de capa delgada. - - - - -

- 5. Rendimiento: 43,7% de hidrocioruro de 1-(3',5'-dipi
valoiloxifenil)-2-metilaminoetanol-1.
Punto de fusión 131-135°, R_F: 0,8 en
cloroformo/metanol/agua (59/33/8), so-
luble en agua y etanol.

Ejemplo 9

- 10. 2 partes de paladio/carbón (10 por ciento) se pre-
hidrogenan en 10 partes de agua a 45°, a continuación se
adicionan en gotas a 45° 4 partes de (3',4'-difetilacetoxi-
fenil)-2-(N-bencilmetilamino)-etan-1-ona, disuelta en 30 par-
tes de acetona, y se hidrogena hasta la absorción de 2 moles
de hidrógeno. Se separa el catalizador, y el producto de la
hidrogenación es reprecipitado después de separar el disol-
vente de acetona/éter, así como metanol/éter hasta la pureza
15. cromatográfica de capa delgada. - - - - -

- 20. Rendimiento: 25% de hidrocioruro de 1-(3',4'-difetil
acetoxifenil)-2-metilamino-etanol-1.
Punto de fusión: 173-176°, R_F: 0,5 en
cloroformo/metanol/agua (59/33/8), so-
luble en agua y etanol.

Ejemplo 10

- 25. 2 partes de paladio/carbón (10 por ciento) se prehi-
drogenan en 20 partes de agua a 45°, a continuación se adi-
cionan en gotas a 45°C 5 partes de 1-(3',5'-difetilacetoxife-
nil)-2-(N-bencilmetilamino)-etan-1-ona, disuelta en 40 par-

407889 14 CC



tes de acetona, y se hidrogena hasta la absorción de 2 moles de hidrógeno. Se separa el catalizador, y se reprecipita el producto de la hidrogenación después de separar el disolvente de éster etilacético/éter, así como metanol/éter, hasta

5. obtener la pureza cromatográfica de capa delgada. - - - - -

Rendimiento: 30,8% de hidrocloreuro de 1-(3',5'-difetilacetoxifenil)-2-metilaminoetanol-1.
 Punto de fusión: 117-118°, R_f: 0,75% en cloroformo/metanol/agua (59/33/8), soluble en agua y etanol.

10.

Los compuestos que se indican a continuación también pueden elaborarse del mismo modo mediante la aplicación del método descrito: - - - - -

- 1-(4'-pivaloiloxifenil)-2-etilamino-etanol-1;
- 15. 1-(4'-fenilacetoxifenil)-2-etilamino-etanol-1;
- 1-(3',4'-pivaloiloxifenil)-2-etilamino-etanol-1;
- 1-(3'4'-fenilacetoxifenil)-2-etilamino-etanol-1;
- 1-(3',5'-pivaloiloxifenil)-2-etilamino-etanol-1; y
- 1-(3'5'-fenacetiloxifenil)-2-etilamino-etanol-1.

20.

N O T A

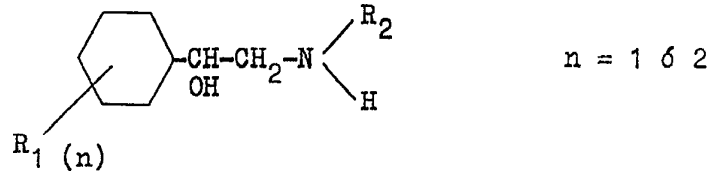
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

407889

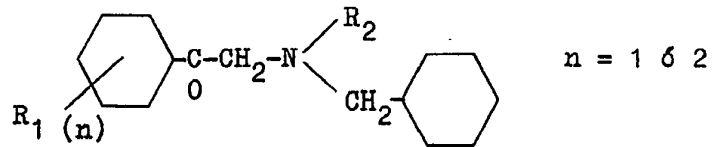


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la elaboración de O-acil-fenolletanolaminas, de la fórmula general



5. en donde R₁ representa un resto pivaloiloxi o fenilacetoxi en la posición 3', 4', 3'4' ó 3'5' y R₂ significa un grupo alquilo bajo, caracterizado porque cetonas de la fórmula general



10. en donde R₁ representa un resto pivaloiloxi o fenilacetoxi en la posición 3', 4', 3'4' ó 3'5', y R₂ significa un grupo alquilo bajo, se desbencilan en solución acuosa con hidrógeno mediante la utilización de paladio/carbón y se reducen al alcohol. - - - - -

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE O-ACIL-FENOLETANOLAMINAS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la

407889



presente memoria que consta de dieciseis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 14 OCT. 1972

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

maf.