

4 1 2 7 9 9



P.- 53.649

Kaiser-Ross
Case 15-Spain

MEMORIA DESCRIPTIVA

C07c;A61k

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES

entidad norteamericana

con domicilio en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia,
Pensilvania 19101, Estados Unidos de
América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ALCOHOLES ALCOHIL
SULFONILMETILBENCILICOS"

(Clase Internacional C07c)

412799



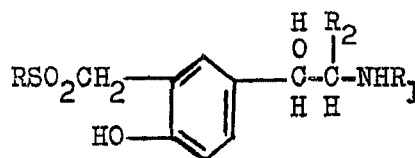
Este invento se refiere a nuevos alcoholes α -aminoalcohol-4-hidroxi-3-alcohilsulfonilmetilbencí-
licos que tienen una útil actividad farmacodinámica. Más
específicamente, los compuestos de este invento tienen
5 utilidad como estimulantes β -adrenérgicos con activi-
dad relativamente mayor sobre el músculo liso respira-
torio que sobre el músculo cardíaco. Por lo tanto, es-
tos compuestos tienen una acción broncodilatadora direc-
ta con mínimo estímulo cardíaco tal como se demuestra
10 en métodos de ensayo farmacológicos normalizados.

Dos sistemas de ensayo "in vitro" utilizados
para determinar una actividad β -estimulante selectiva
son : (1) el efecto sobre la tonificación espontánea de
preparados de cadena traqueal de cobaya como una medi-
15 da del efecto β -estimulante (relajante directo) sobre
el músculo liso de vías respiratorias, y (2) el efecto
sobre la velocidad del atrio derecho de latido espontá-
neo del cobaya como una medida del efecto β -estimulan-
te sobre el músculo cardíaco. Los compuestos de este
20 invento tienen propiedades broncodilatadoras selecti-
vas ya que son activos en el ensayo (1) anterior en una
dosis menor que la que se requiere para el ensayo (2)
anterior, dando como resultado una relación de separa-
ción positiva.

25 Los compuestos de este invento están represen



tados por la siguiente fórmula estructural general:



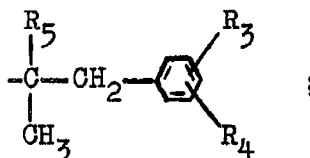
FORMULA I

5

en la que:

R representa alcohol inferior de 1 a 5 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada;

10 R_1 representa un grupo alcohol inferior de cadena ramificada de 3 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalcohol o cicloalcoholmetilo, teniendo el resto cicloalcohol de 3 a 6 átomos de carbono, o



15

R_2 representa hidrógeno, metilo o etilo;

R_3 y R_4 representan hidrógeno, hidroxilo o metoxi; y

20

R_5 representa hidrógeno o metilo.

Compuestos preferidos de este invento están representados por la fórmula I anterior en que R es metilo; R_1 es isopropilo, ter-butilo, ciclopropilo, ciclo-pentilo o 3,4-dimetoxifenilisopropilo; y R_2 es hidrógeno.

25

Los compuestos de este invento pueden ser uti



lizados en la forma de una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable que tiene la misma utilidad que la base libre. Dichas sales, preparadas por métodos bien conocidos en la técnica, se forman con ácidos tanto inorgánicos como orgánicos, por ejemplo: los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilensalicílico, metansulfónico, etandisulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glicónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, para-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Además, los compuestos de este invento contienen al menos un átomo de carbono asimétrico que es susceptible de ser desdoblado en isómeros ópticos d (dextro) y l (levo). Cuando R₂ en la fórmula I no es hidrógeno se forma otro átomo de carbono asimétrico y estos compuestos (diastereoisómeros) son designados como isómeros eritro y treo que pueden ser desdoblados como isómeros ópticos d, l. A menos que se indique otra cosa, en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas se pretende incluir todos los isómeros, bien sea aislados bien sea en forma de mezclas de los mismos.

Un compuesto preferido de este invento es el alcohol α -ter-butyl-aminometil-4-hidroxi-3-(metilsulfo

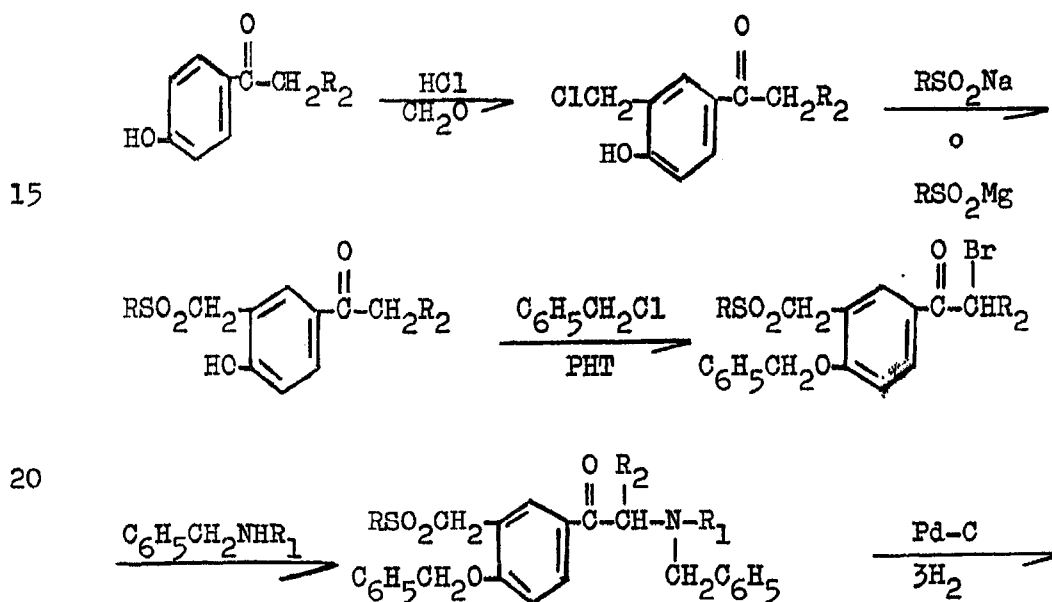
412799

31

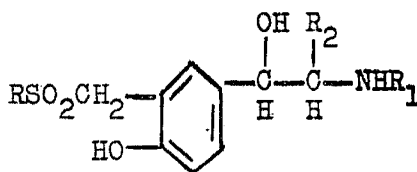


nilmetil)-bencílico que relaja la tonificación espontánea del preparado de anillo traqueal de cobaya con una DE_{50} de 0,0051 mcg/ml al tiempo que aumenta la velocidad de contracción del estrió derecho de cobaya con una DE_{25} de 8,28 mcg/ml. Estas actividades dan una relación de separación absoluta de 1,620, lo cual constituye una mejora de 3,340 veces si se compara con la correspondiente actividad del d, l -isoproterenol (relación de separación absoluta = 0,5) en preparados "in vitro" similares.

Los compuestos de este invento se preparan tal como se muestra en la siguiente sucesión de reacciones:



412799

FORMULA II

5

en que R, R₁ y R₂ son tal como se describen en la fórmula I. Así, tal como se ha mostrado arriba, una 4-hidroxifenona es clorometilada con formaldehído y ácido clorhídrico y es tratada con la sal sódica o magnésica de un ácido alcohilsulfínico para dar el derivado alcohilsulfonilmetílico. Este último es bromado y la α -bromofenona resultante es hecha reaccionar con una N-bencilamina para dar la correspondiente α -bencilaminofenona. Este derivado es hidrogenado catalíticamente, preferiblemente con paladio sobre carbón, para dar el producto de alcohol alcohilsulfonilmetilbencílico desbencilado.

Se apreciará que los derivados de aminocetona de fórmula II en la sucesión de reacción anteriormente citada son compuestos intermedios útiles y como tales forman una parte de este invento.

Los compuestos de este invento pueden ser administrados por vía oral o parenteral en formas de dosificación unitaria convencionales tales como tabletas, cápsulas, inyectables, aerosoles, o similares, incorporando la dosis apropiada de un compuesto de fórmula I con



excipientes de acuerdo con prácticas farmacéuticas aceptadas.

Lo que antecede es una descripción general del modo de preparar los compuestos de este invento. Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos específicos que tienen actividad estimulante β -adrenérgica. Sin embargo, esto no deberá ser considerado como una limitación del invento dado que variaciones apropiadas en los materiales de partida producirán otros productos diferentes de los que arriba se indican.

EJEMPLO 1

A una mezcla de 260 cm³ de formaldehído al 37% y 1800 cm³ de ácido clorhídrico concentrado se añaden 400 g de para-hidroxiacetofenona a una temperatura de aproximadamente 45°C. La mezcla es mantenida a 50°C durante dos horas, filtrada y lavada con agua para dar 3-clorometil-4-hidroxiacetofenona, p. de f. 154°C, con descomposición.

Una mezcla de 40 g de 3-clorometil-4-hidroxiacetofenona y 26 g de metilsulfonato de magnesio en 500 ml de etanol es calentada a reflujo con agitación durante 3 horas. Luego la mezcla de reacción es concentrada en vacío. El aceite resultante es disuelto de nuevo en cloroformo y lavado con agua. El cloroformo es secado y evaporado para dar 4-hidroxi-3-metilsulfonilmetilaceto-

412799



1973

fenona, p. de f. 206,5 - 208,5°C.

Una mezcla de 14,0 g de 4-hidroxi-3-metilsul-
fonil-metilacetofenona, 9,3 g de carbonato de potasio,
7,8 ml de cloruro de bencilo y una cantidad catalítica
5 de yoduro de sodio en 250 ml de acetona y 250 ml de agua
es calentada a reflujo con agitación durante 16 horas.
La acetona es eliminada y la fase acuosa es extraída
con cloroformo, lavada con agua, secada y evaporada para
producir un aceite que es recristalizado en alcohol iso-
10 propílico para dar 4-benciloxi-3-metilsulfonilmetilace-
tofenona cristalina, p. de f. 94 - 97°C.

A una solución agitada de 7,7 g de 4-benciloxi-
-3-metilsulfonilmetilacetofenona y 2,15 g de 2-pirrolidi-
dona en 300 ml de tetrahidrofurano se añaden 12,5 g de
15 hidrottribromuro de pirrolidona (PHT) y la agitación se
continúa durante 56 horas a la temperatura ambiente. La
mezcla es filtrada y el producto filtrado es concentrado
en vacío para dar un aceite que cristaliza al reposar.
Los cristales son disueltos de nuevo en cloroformo. La
20 solución en cloroformo es lavada con agua, secada y con-
centrada para producir un sólido que es recristalizado
en acetonitrilo para dar 4-benciloxi- α -bromo-3-metil-
-sulfonilmetilacetofenona, p. de f. 143 - 144°C. Esta
última (100 g) es disuelta en 1 litro de acetonitrilo y
25 se añaden 82 g de N-bencil-N-ter-butilamina. La mezcla

412799



1273

es agitada y calentada a reflujo durante 4 horas, enfria da y diluida con éter.

Se filtra bromhidrato de N-bencil-N-ter-butilamina cristalino. El producto filtrado es acidificado con cloruro de hidrógeno etéreo y se añade éter para dar clorhidrato de 4-benciloxi- α -(N-bencil-N-ter-butilamino)-3-metilsulfonilmetilacetofenona, p. de f. 152 - 154°C.

Una mezcla de 20 g de clorhidrato de 4-benciloxi- α -(N-bencil-N-ter-butilamino)-3-metilsulfonilmetilacetofenona, 10 g de paladio al 5% sobre carbón y 125 ml de etanol es hidrogenada en el aparato de Parr a la temperatura ambiente, utilizando una presión inicial de hidrógeno de 4,2 kg/cm². La mezcla de reacción es filtrada y el producto filtrado es concentrado en vacío. El residuo es cristalizado con éter-etanol para dar clorhidrato de alcohol α -(ter-butilaminometil)-4-hidroxi-3-metilsulfonilmetilbencílico, p. de f. 219 - 220°C.

EJEMPLO 2

Similarmente, calentando a reflujo una solución de 3-clorometil-4-hidroxiacetofenona con etilsulfinato de sodio o butilsulfinato de sodio en etanol y prosiguiendo con las subsiguientes reacciones tal como arriba se describe, se produce el correspondiente clorhidrato de alcohol α -(ter-butilaminometil)-4-hidroxi-3-etilsulfonilmetilbencílico o el correspondiente clorhi

412799



drato de alcohol α -(ter-butilaminometil)-4-hidroxi-3-butilsulfonilmetilbencílico.

EJEMPLO 3

5 Empleado para-hidroxipropiofenona y para-hidroxibutirofenona como materiales de partida, respectivamente, y continuando del modo que se describe en el Ejemplo 1 se producen los clorhidratos de alcohol α -(1-ter-butilaminoetil)-4-hidroxi-3-metanosulfonilmetilbencílico y de alcohol α -(1-ter-butilaminopropil)-4-hidroxi-3-metilsulfonilmetilbencílico.

10

EJEMPLO 4

15 Siguiendo los métodos que se especifican en el Ejemplo 1, se condensa 4-benciloxi- α -bromo-3-metansulfonilmetilacetofenona con N-bencilisopropilamina. Una hidrogenación similar en presencia de paladio sobre carbón proporciona alcohol α -isopropilaminometil-4-hidroxi-3-metilsulfonilmetilbencílico.

20 Haciendo reaccionar α -bromo-4-benciloxi-3-metilsulfonilmetilacetofenona con N-bencil-3,4-dimetoxifenilisopropilamina seguido por hidrogenación se produce el producto alcohol α -[2-(3,4-dimetoxifenil)-metiletilaminometil]-4-hidroxi-3-metilsulfonilmetilbencílico.

25 Similarmente, empleando N-bencilciclopropilmetilamina en la reacción anterior seguido por hidrogenación, se obtiene alcohol α -(ciclopropilmetilaminometil)-

412799



-4-hidroxi-3metil-sulfonilmetilbencílico.

5 Siguiendo los métodos que se especifican en el Ejemplo 1, la condensación de 4-benciloxi- α -bromo-3-metilsulfonilmetilacetofenona con N-bencilciclopentilamina seguido por hidrogenación proporciona alcohol α -(ciclopentilaminoetil)-4-hidroxi-3-metilsulfonilmetilbencílico.

EJEMPLO 5

10 Siguiendo los métodos del Ejemplo 1, la condensación de 4-benciloxi- α -bromo-3-metilsulfonilmetilacetofenona con N-bencilfenilisopropilamina seguido por hidrogenación produce alcohol α -(2-fenil-1-metiletilaminometil)-4-hidroxi-3-metilsulfonilmetilbencílico.

15 Similarmente, la reacción de la 4-benciloxi- α -bromoacetofenona con 3,4-dibenciloxifenilisopropilamina produce como producto final el alcohol α -(2-(3,4-dihidroxifenil)-1-metiletilaminoetil)-4-hidroxi-3-metilsulfonilmetilbencílico.

EJEMPLO 6

20 Empleado los métodos del Ejemplo 1, se hace reaccionar 4-benciloxi- α -bromo-3-metilsulfonilmetilacetofenona con N-bencil-4-benciloxifenilisopropilamina, lo cual seguido por hidrogenación proporciona alcohol α -(2-(4-hidroxifenil)-1-metiletilaminometil)-4-hidroxi-3-metilsulfonilmetilbencílico.

25

412799



EJEMPLO 7

Siguiendo los métodos especificados en el Ejem
plo 1, se hace reaccionar 4-benciloxi- α -bromo- β -metano
sulfonilmetilacetofenona con N-bencil-4-metoxifenil-ter-
5 -butilamina, lo cual seguido por hidrogenación proporció
na alcohol α -[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilamino-
etil]-4-hidroxi- β -metilsulfonilmetilbencílico.

El alcohol es tratado con cloruro de hidrógeno
en metanol-éter proporcionando clorhidrato de alcohol
10 α -[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilaminoetil]-4-hi-
droxi- β -metilsulfonilmetilbencílico en formas de crista-
les incoloros que tienen un punto de fusión de 180-182°C .

Similarmente, empleando N-bencilciclobutilami-
na en la anterior reacción seguido por hidrogenación y
15 tratando el alcohol resultante con cloruro de hidrógeno
en metanol-éter se produce clorhidrato de alcohol α -(ci-
clobutilaminoetil)-4-hidroxi- β -metilsulfonilmetilbencíli-
co que tiene un punto de fusión de 193-194°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en
20 Estados Unidos de América el 20 de Marzo de 1972, bajo el
Nº 236.177 (parcial), se acoge a los beneficios del artícu-
lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

412799

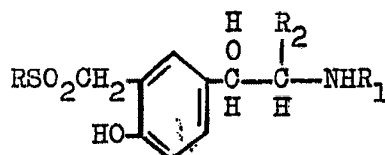


REIVINDICACIONES

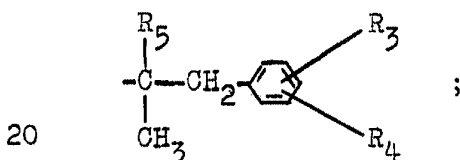
5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar alcoholes alcohilsulfonilmetilbencílicos que tienen la fórmula

10



15 en que: R es alcoholo inferior de cadena recta o ramificada de 1 a 5 átomos de carbono; R₁ es alcoholo inferior de cadena ramificada de 3 a 5 átomos de carbono, cicloalcoholo o cicloalcoholmetilo, teniendo el resto cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono; o



R₂ es hidrógeno, metilo o etilo;

R₃ y R₄ son hidrógeno, hidroxilo o metoxi; y

R₅ es hidrógeno o metilo, que comprende hidrogenar catalíticamente un compuesto de la fórmula

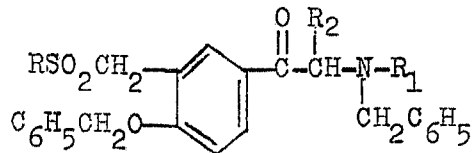
25

me

25.3.73



412799



5 en que R, R₁ y R₂ son como se han definido arriba; se-
 guido opcionalmente por conversión del producto en una
 de sus sales.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
 vindicación 1ª, en que la hidrogenación catalítica se
 10 lleva a cabo con paladio sobre carbón.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
 vindicación 1ª, caracterizado porque el producto es
 tratado con un ácido orgánico o inorgánico para dar
 una sal por adición de ácido farmacéuticamente acep-
 15 table.

4ª.- Un procedimiento para preparar alcoho-
 les alcohilsulfonilmetilbencílicos.

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

20 Esta Memoria consta de catorce hojas escri-
 tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11 AGO. 1975

P.A.

25

Alberto de Elizaburu

Por Poder

30-7-75
MJJ/JAR.