

413953



P.- 53.743

Case 5/541

Rehecha I

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

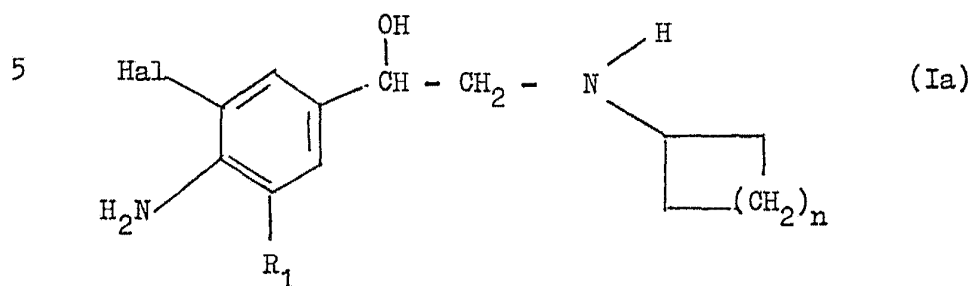
establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMI
NOETANOLES"

(Clase Internacional C07c)

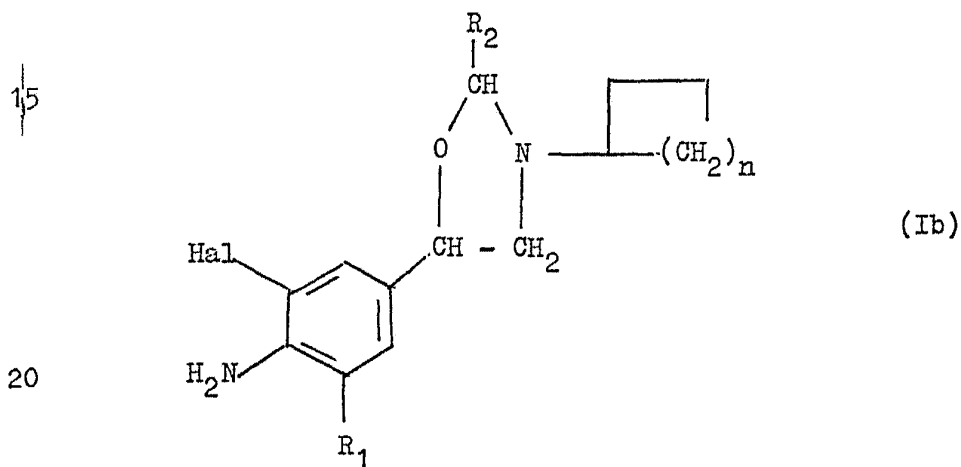
22.6.73.

El invento concierne a nuevos aminoetanolos
de la fórmula general Ia



10

a sus oxazolidinas de la fórmula general Ib



25 en las cuales



R_1 representa un átomo de cloro y Hal representa un átomo de cloro o de bromo;

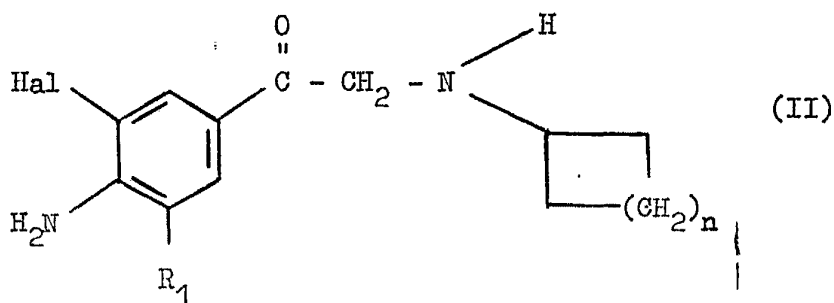
R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo, alquénilo, arilo, aralcohilo, heteroarilo o heteroaralcohilo cualquiera, y

n representa los números 0, 1 ó 2; a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos; así como a un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de las fórmulas generales Ia y Ib anteriores tienen valiosas propiedades farmacológicas, y poseen especialmente un efecto sobre los β -receptores.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reducción de una aminocetona de la fórmula general II



en la que R_1 , Hal y n son como se han definido inicialmente.

La reacción se lleva a cabo preferible-

25
22.6.73.



mente con hidruros metálicos complejos tales como hidru-
ro de litio y aluminio o borohidruro de sodio en un di-
solvente apropiado, por ejemplo en metanol, metanol/agua,
éter o dioxano, convenientemente a temperaturas entre
5 -25°C y + 50°C.

Los compuestos de la fórmula general Ia
obtenidos de acuerdo con el procedimiento pueden ser
transformados en caso deseado por reacción con un aldehi-
do de la fórmula general R₂-CHO en las correspondientes
10 oxazolidinas de la fórmula general Ib.

Esta reacción se efectúa convenientemente
en un disolvente tal como etanol, benceno, tolueno o dio-
xano en condiciones separadoras de agua, por ejemplo en
presencia de sulfato de cobre divalente anhidro, a tem-
15 peraturas que llegan hasta la temperatura de ebullición
del disolvente utilizado, por ejemplo a temperaturas en-
tre 20 y 100°C; no obstante puede llevarse a cabo tam-
bién sin disolvente. De modo especialmente ventajoso, no
obstante, la reacción se lleva a cabo en el separador de
20 agua en presencia de un disolvente tal como benceno o to-
lueno.

Los compuestos obtenidos de las fórmulas
generales Ia y Ib pueden ser transformados en caso dese-
do con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por
25 adición de ácido fisiológicamente compatibles. En cali-
22.5.75.



dad de ácidos se han mostrado como apropiados por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico.

5 Los compuestos de partida de la fórmula general II utilizados en el procedimiento se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía. Un compuesto de la fórmula general II se obtiene por ejemplo haciendo reaccionar una correspondiente
10 4-amino- α -bromo-acetofenona con ciclopropilamina, ciclobutilamina o ciclopentilamina.

Tal como ya se ha indicado al comienzo, los nuevos compuestos de las fórmulas generales Ia y Ib tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto β_1 -bloqueador en el corazón y un efecto β_2 -mimético en la musculatura bronquial.
15

Por ejemplo, las sustancias
A = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol;
20 B = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol; y
C = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclopentilamino-etanol.

fueron investigados en cuanto a su efecto sobre los β -receptores:

25
22.6.73.



10 Aug. 1973

El efecto β_1 -bloqueador fue investigado como antagonismo frente a la taquicardia en gatos narcotizados provocada por una dosis normalizada de 1,0 γ /kg i.v. de sulfato de N-isopropil-noradrenalina. A partir de la debilitación porcentual promediada, lograda con las diferentes dosis, del aumento de la frecuencia cardíaca debido al sulfato de N-isopropil-noradrenalina se determinó una DE₅₀ por extrapolación gráfica (véase Tabla I).

El efecto β_2 -mimético fue ensayado como antagonismo frente al broncoespasmo del cobaya narcotizado provocado por la administración i.v. de 20 γ /kg de acetilcolina en la disposición de ensayo de acuerdo con Konzett-Rössler después de administración por vía intravenosa. A partir de la debilitación porcentual del broncoespasmo lograda con las diferentes dosis se determinó por extrapolación gráfica una DE₅₀ (véase Tabla I).

El efecto β_2 -bloqueador fue ensayado como antagonismo frente al efecto broncolítico, que se observa con 5 γ /kg i.v. de sulfato de N-isopropil-noradrenalina en la disposición de ensayo de acuerdo con Konzett-Rössler en cobayas narcotizados, si en éstos se provoca el broncoespasmo con una cantidad normalizada de 20 γ /kg i.v. de acetilcolina (véase Tabla II).

La toxicidad aguda de las sustancias fue determinada en grupos cada uno de 10 ratones. Se calculó

25
22.6.73.



la DL_{50} , la dosis con cuya administración por vía intravenosa murieron 50% de los animales en el espacio de 14 días, de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon (véase Tabla II).

5 Las siguientes Tablas contienen los valores encontrados:

Tabla I.

| Sustancia | Efecto sobre β_1 -receptores | | | Efecto β_2 -mimético | | |
|-----------|------------------------------------|-------|-----------------------------|----------------------------|-------|-----------------------------|
| | n_1 | n_2 | DE_{50} γ /kg i.v. | n_1 | n_2 | DE_{50} γ /kg i.v. |
| A | 5 | 5 | 11 | 4 | 4 | 740 |
| B | 4 | 4 | 16 | 11 | 3 | 18 |
| C | 5 | 5 | 38 | 5 | 5 | 40 |

Tabla II

| Sustancia | Efecto sobre β_2 -receptores | | | DL_{50} mg/kg i.v. |
|-----------|------------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------|
| | n_1 | Dosis γ /kg i.v. | Inhibición en % | |
| A | 3 | 2 000 | 0 | 41,5 |
| B | 3 | 500 | 0* | 29,7 |
| C | 3 | 500 | 0* | 35,4 |

25
22.6.73.



10

*reforzado por la broncóllis debida al sulfato de
N-isopropil-noradrenalina

n_1 = número de los animales por dosis

n_2 = número de las dosis.

5

En resumen puede comprobarse en el presen
te caso que los conocidos β -bloqueadores no establecen
diferencia entre los diferentes tipos de β -receptores,
sino que producen un bloqueo general de los β -receptores.
Por lo tanto, los β -bloqueadores conocidos, a causa de su
efecto no selectivo sobre los β_1 -receptores provocan un
aumento de la resistencia a la respiración no sólo en el
caso de personas asmáticas (Mc Neill en Lancet II, 1101
(1964), Zaid a. Beall en New England J. Med. 275, 580
(1966) y Meier y otros en Dtsch. med. Wschr. 91, 145
(1966)), sino incluso en personas de ensayo pulmonarmente
sanas (Mc Neill a. Ingram en Am. J. Cardiol 18, 473 (1966))
por medio de bloqueo de los β_2 -receptores. De este modo
queda considerablemente limitada su aptitud para ser ad-
ministrados terapéuticamente.

10

15

20

Los siguientes Ejemplos deben explicar el
invento con más detalle:

Ejemplo 1.

Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclopro-
pilamino-etanol.

25
22.6.73.

334 g de clorhidrato de 4-amino-3,5-diclo



ro- α -ciclopropilamino-acetofenona son suspendidos en 6
litros de metanol. Bajo agitación se añade gota a gota
durante 20 minutos una solución de 100 g de borohidru-
ro de sodio en 500 cm³ de agua. De este modo la sustancia
5 se disuelve completamente. A continuación se agita toda-
vía durante corto tiempo, luego se precipita la base me-
diante adición de agua y se filtra con succión. El 1-(4-
amino-3,5-diclorofenil)-2-ciclopropilaminoetanol se di-
suelve con calentamiento en etanol absoluto-cloroformo
10 (3:1) y por neutralización con ácido clorhídrico etanóli-
co se precipita el clorhidrato.

Punto de fusión: 168-171°C (con descompo-
sición).

Punto de fusión de la base: 125-127°C.

15

Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclo-
butilamino-etanol.

Preparado a partir de clorhidrato de
4-amino-3,5-dicloro- α -ciclobutilamino-acetofenona análo-
gamente al Ejemplo 1.
20

Punto de fusión: 184-184,5°C (con descom-
posición).

Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclopem-
tilamino-etanol

25

22.5.73.

Preparado a partir de clorhidrato de 4-amino-3,5-dicloro- α -ciclopentilamino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

5 Punto de fusión: 148-150°C (con descomposición).

Ejemplo 4

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-cloro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol.

10 Preparado a partir de clorhidrato de 4-amino-3-bromo-5-cloro- α -ciclopropilamino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 125-127°C.

Ejemplo 5

15 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ciclopropilamino-oxazolidina

20 5,2 g de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol son puestos en ebullición a reflujo durante 6 horas con el separador de agua en 100 cm³ de benceno con 2,3 g de solución al 40% en formaldehído. Después de 3 horas se añaden de nuevo 2,3 g de solución al 40% de formaldehído. Al final se concentra la solución y el residuo se cristaliza en etanol absoluto.

25 Punto de fusión: 91-93°C.



5 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados eventualmente en combinación con otras sustancias activas en las formas de preparados farmacéuticos usuales. En tal caso la dosis individual es de 5 a 100 γ , preferiblemente, no obstante, de 10 a 50 γ .

10 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana, con fecha 22 de Abril de 1.972, bajo el Número P 22 19 834.1, y 4 de Diciembre de 1.972, Número P 22 59 282.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

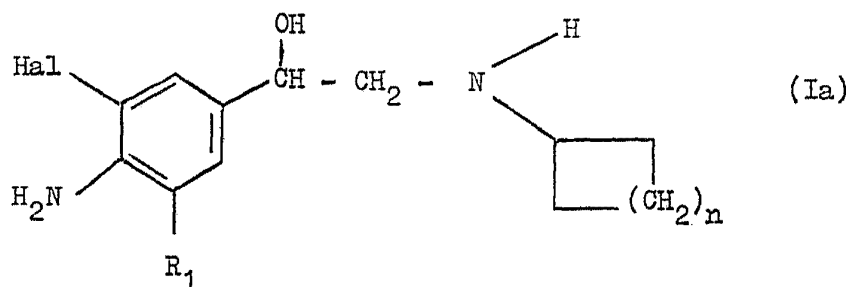
REIVINDICACIONES

20

25 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.- Procedimiento para la preparación de nuevos aminoetanolos de la fórmula general Ia

5



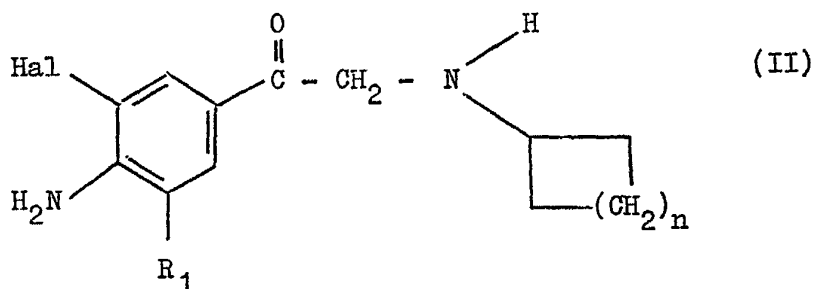
10

15

en que R_1 representa un átomo de cloro y Hal representa un átomo de cloro o de bromo y n representa los números 0, 1 ó 2, y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se reduce una amino cetona de la fórmula general II

15

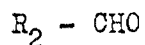
20



25



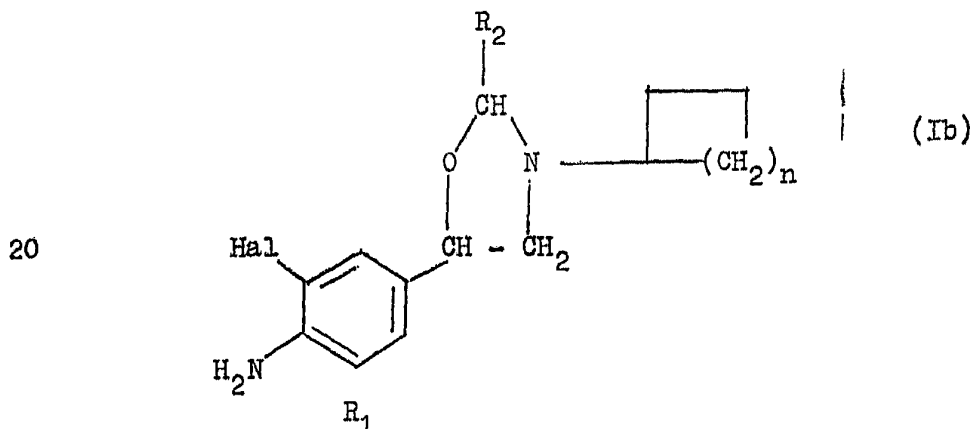
5 en la que R_1 , Hal y n son como se han definido inicialmente; y un compuesto de la fórmula general Ia obtenido de acuerdo con el procedimiento se transforma en caso deseado, por reacción con un aldehído de la fórmula general



10

en la que R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo, alquenoilo, arilo, aralcohilo, heteroarilo o heteroaralcohilo cualquiera, en su oxazolidina de la fórmula general Ib,

15



25

en la que R_1 , R_2 , Hal y n son como se han definido ini

21 ABR 1975



cialmente, y/o en caso deseado en su sal por adición de ácido fisiológicamente compatible con un ácido orgánico o inorgánico.

5

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente y a temperaturas que llegan hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

10

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un hidruro metálico complejo tal como borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio.

15

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos aminoetanoles.
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

20

Madrid, 21 ABR. 1975

P.A.

Alberto de Cizurru
Pop Poder.

25

12.4.75
EBL. -