

417042

28



417042

F.027-6.75

P.- 55.006

N/Dossier No. 337/73

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.³: C07C, C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

entidad francesa

establecida en 195, Route d'Espagne, 31 Toulouse, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ETERES AMINADOS DERIVADOS DE ESTERES ORTO-TIMOTICOS"
(Clase Internacional C07c, C07d)

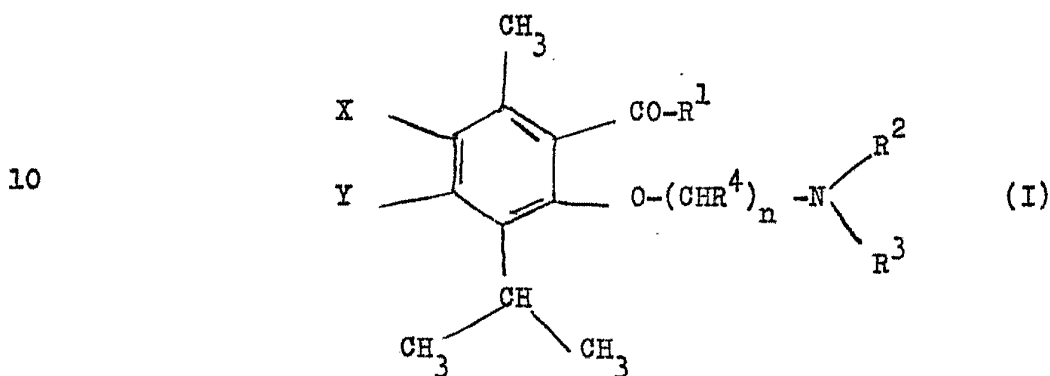
13.7.73
G.M.H.

417042



El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido orto-timótico utilizables en medicina humana y veterinaria.

Los nuevos compuestos preparados por el procedimiento del invento son los de la fórmula general:



15

en la cual R^1 es un radical amino ($-NH_2$) ó un grupo OR en el cual R es un radical alcohilo inferior de uno a cuatro átomos de carbono, R^2 y R^3 que pueden ser idénticos o diferentes son hidrógeno o un radical alcohilo inferior de uno a seis átomos de carbono o forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo que contiene eventualmente otro heteroátomo, n es un número entero de uno a cuatro, R^4 considerado individualmente en cada radical $-(CHR^4)-$ es hidrógeno o un radical alcohilo inferior de uno a seis átomos de carbono, X e Y son hidrógeno, un radical nitro

20

25

417042

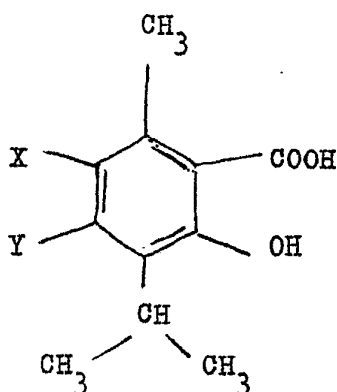


(-NO₂), amino (-NH₂) ó un halógeno, así como sus sales de adición con ácidos y sus derivados de amonio cuaternario.

De la definición precedente se deduce que los diversos símbolos R⁴ no son necesariamente idénticos cuando n es superior a uno.

Entre las sales de adición con ácidos, se pueden citar las sales constituidas con ácidos minerales (ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico) u orgánicos (ácidos oxálico, cítrico, fumárico ...).

El procedimiento de preparación de los derivados antes citados se caracteriza porque se hace reaccionar un ácido orto-timótico, de fórmula



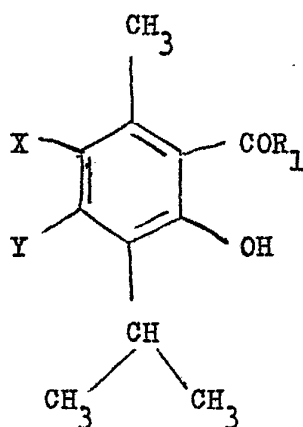
en la cual X e Y tienen los significados dados anteriormente, con un agente esterificante de fórmula A(R)_a, en la cual R tiene el significado antes citado, A es un anión y a es la

417042



valencia de este anión, obteniéndose de este modo el deriva
do de fórmula (II)

5

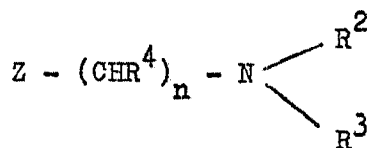


(II)

10

en la cual R^1 tiene el significado OR, y si se desea, se con
vierte el grupo OR en el grupo NH_2 , y después se hace reac
cionar el derivado (II) con un halogenuro de aminoalcohilo
de fórmula:

15



20

en la cual R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados antes ci
tados y Z es un halógeno, y se salifica, si se desea, el de
rivado de fórmula (I) así obtenido.

25

417042



5 La primera etapa de la reacción emplea el ácido orto-timótico o los derivados sustituidos en las posiciones 3 y/o 4 de este ácido cuando X y/o Y son diferentes del hidrógeno. Estos derivados sustituidos son obtenidos fácilmente por nitración del ácido orto-timótico, siendo convertibles fácilmente el grupo o grupos nitro introducidos por una serie de reacciones clásicas en grupos amino y después en halógeno.

10 Como variante, cuando se desee obtener derivados de fórmula (I) en los cuales X y/o Y son diferentes de hidrógeno, se puede, sin embargo, emplear el ácido orto-timótico (X=Y=H) en la primera etapa e introducir a continuación los sustituyentes X y/o Y deseados por la serie de reacciones enumeradas anteriormente en una etapa ulterior, principalmente después de la esterificación del ácido orto-timótico.

20 Esta esterificación se efectúa ventajosamente con ayuda de un sulfato de alcoholo. Se trabaja de preferencia en acetona hirviente en presencia de carbonato ácido de sodio.

La amidificación del éster así obtenido (conversión del grupo OR en grupo NH_2) puede ser hecha fácilmente por aminolisis del éster por medio de amoníaco según E. Marnelli (Gazz. Chim. Ital., 1922, 52 184).

25 La reacción del derivado (II) obtenido con el haló

13.7.73
C.M.H.



417042

genuro de aminoalcoholo se efectúa utilizando este último bajo forma de sal con el ácido ZH correspondiente. De preferencia se trabaja en acetona hirviente en presencia de carbonato de potasio.

5 Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos son aislados; ya sea en el estado de bases libres, ya sea en el estado de sales de adición con ácidos, o ya sea incluso bajo forma de derivados de amonio cuaternarios.

10 Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a título de ilustración del procedimiento de preparación de acuerdo con el invento.

Los ejemplos A y B se refieren a la preparación de ésteres (II) utilizados como materias primas en los ejemplos ulteriores.

15 EJEMPLO A :

Síntesis del ortotimotato de metilo

20 En un matraz de fondo redondo de dos tubuladuras provisto de un agitador mecánico y un refrigerante ascendente coronado con un tubo de cloruro de calcio, se introducen 48,55 gramos (0,25 moles) de ácido ortotimótico, 35,28 gramos (0,28 moles) de sulfato de metilo, 25,2 gramos (0,30 moles) de carbonato ácido de sodio y 200 mililitros de acetona anhidra.

25 La mezcla, bajo agitación continua, se lleva durante quince horas a ebullición.

417042

28



5 Después de refrigeración, la solución se filtra, y el filtro se lava con acetona. El filtrado y los líquidos de lavado se evaporan bajo vacío. El residuo disuelto en éter se lava con ayuda de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y después con agua, hasta neutralidad.

10 A continuación se separa la fase etérea que se seca sobre sulfato de sodio, y después se evapora. El residuo aceitoso obtenido se destila a continuación bajo vacío y se recoge la fracción que pasa a 88°-89°C bajo 0,5 milímetros de mercurio. Rendimiento : 78%.

EJEMPLO B :

Síntesis del orto-timótato de etilo.

15 Este éster se obtiene como su homólogo metílico (ejemplo A) mezclando al principio, 48,55 gramos de ácido orto-timótico (0,25 moles), 45,17 gramos de sulfato de etilo (0,28 moles) y 25,2 gramos de carbonato de ácido de sodio en 200 mililitros de acetona anhidra.

20 Se recoge la fracción que destila a 88°-89°C bajo 0,5 milímetros de Hg.

Rendimiento : 78%.

EJEMPLO Nº 1 :

Síntesis de (β -dimetilaminoetoxi)-2-isopropil-3-
-metil-6-benzoato de etilo.

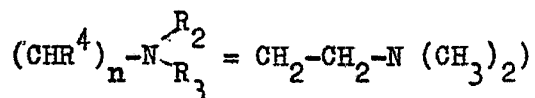
(compuesto (I), $R_1 = OC_2H_5$)

25

17042



417042



5 En un matraz de fondo redondo de dos tubuladuras provisto de un agitador mecánico y de un refrigerante ascen-
dente coronado con un tubo de cloruro de calcio, se mezclan
33,14 gramos de orto-timotato de etilo (0,15 moles), 28,81
gramos de $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$. ClH (0,20 moles) y 68,75 gramos
10 de carbonato de potasio anhidro (0,5 moles) en 300 mililitros de acetona anhidra.

El calentamiento a reflujo se mantiene, bajo agi-
tación continua, durante sesenta horas. Después de refrige-
ración, la solución se filtra, el residuo se lava con aceto-
15 na y se evaporan a sequedad los líquidos acetónicos. El re-
siduo se disuelve en 100 mililitros de ClH N, se lava con
éter y después se alcaliniza con hidróxido de sodio 2N, y
finalmente se extrae con éter. Esta última fase etérea se
lava con agua casi saturada de cloruro de sodio, se seca so-
20 bre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentra
bajo vacío.

El aceite obtenido se destila bajo vacío, y se re-
coge la fracción que pasa entre 118° y 122°C bajo 0,10 milí-
metros de Hg.

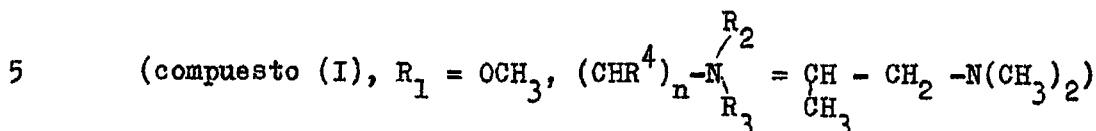
25 Rendimiento : 65%.

417042

23

EJEMPLO 2.

Síntesis del (α -metil- β -dimetilaminoetoxi)-2-iso-
propil-3-metil-6-benzoato de metilo



En las mismas condiciones que en el ejemplo prece
dente, se mezclan en 200 mililitros de acetona 20,26 gramos
de orto-timotato de metilo (0,0974 moles) 20,1 gramos de clorhi
drato de cloro-2-dimetilamino-1-propano (0,127 moles) y 59,4
10 gramos de carbonato de potasio anhidro (0,43 moles).

En la destilación, se recogen las fracciones que
pasan entre 118° y 121°C bajo 0,1 milímetros de Hg.

Rendimiento : 54%.

15 EJEMPLO 3.a) Síntesis de nitro-5-orto-timotato de metilo

En un matraz de fondo redondo Tricol equipado con
una ampolla de introducción, un refrigerante y un agitador
magnético, se disuelven 5 gramos (0,024 moles) de orto-ti-
motato de metilo en 19 mililitros de ácido acético glacial.
20 La mezcla se enfria exteriormente mediante un baño de hielo.
Se añade, gota a gota, una mezcla de 2,7 mililitros de áci-
do nítrico ($d = 1,38$) en 19 mililitros de ácido acético gla-
cial, se abandona a continuación la mezcla reaccionante du-
rante dos horas, a la temperatura ambiente, y después se vier
25

417042



te en hielo machacado.

Después de filtración, lavado con agua, secado y recristalización en éter de petróleo se obtienen 44 gramos (rendimiento 72%) de nitro-5-orto-timotato de metilo, cuyo punto de fusión determinado en un bloque Koeffler, es de 70^o-72^oC.

b) Síntesis del (β -dimetilaminoetoxi)-2-isopropil-3-metil-6-nitro-5-benzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo Tricol equipado de un refrigerante coronado con una protección de cloruro de calcio y de un agitador magnético, se introducen 20 gramos (0,079 moles) de nitro-5-orto-timotato de metilo, 38,7 gramos de carbonato de potasio anhidro (0,28 moles), 14,3 gramos de clorhidrato de cloro-2-N-dimetilamino-1-etano (0,099 moles) y 200 mililitros de acetona. Se calienta a reflujo durante treinta y seis horas, después se filtra, se lava el precipitado con acetona y se evapora el filtrado. Se añaden al residuo 100 mililitros de ácido clorhídrico y se extraen las impurezas con éter.

Se alcaliniza luego la fase acuosa y se extrae con éter. Estos extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y después se evaporan. Se obtienen 8,7 gramos de un aceite.

(Rendimiento: 34%)




Este aceite se transforma en clorhidrato que es

417042



recristalizado en una mezcla de acetato de etilo-etanol.

A título indicativo, han sido preparados otros derivados de fórmula (I). La tabla siguiente resume las características de los principales derivados.

Derivado Nº	$(CHR^4)_n - N \begin{matrix} R^2 \\ R^3 \end{matrix}$	R^1	X	Y
1	$CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	OCH_3	H	H
2	$CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	OC_2H_5	H	H
3	$CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	OCH_3	H	H
4	$CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	OC_2H_5	H	H
5	CH_2-CH_2-N 	OCH_3	H	H
6	CH_2-CH_2-N 	OCH_3	H	H
7	CH_2-CH_2-N 	OC_2H_5	H	H
8	$CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	OCH_3	H	H

13.7.73
C.M.H.

417042



	Eb °C 0,1 mm Hg	Rend. %	Fusión de la sal °C
5	119°	47,7	Clorhidrato
			163° - 165°
	118°	48	Clorhidrato
	122°		179° - 180°
10	133°	45	Clorhidrato
	134°		106° - 108°
	120°	56	Oxalato
	122°		118°
		24	Oxalato
			179° - 180°
15		58	Clorhidrato
			122° - 124°
		33	Clorhidrato
			166° - 168°
20	118	34	Clorhidrato
	121°		95° - 105°

13.7.73
G.M.H.

417042

28



	9	$\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OC_2H_5	H	H
	10	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OCH_3	H	H
5	11	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OCH_3	NO_2	H
	12	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	NH_2	H	H

13.7.73
G.M.H.

417042



		36.	Clorhidrato 136º - 138º
5	119º 120º	67	Clorhidrato 111º - 113º
	208º 210º	34	Clorhidrato 208º
10	148º 150º	59	

15 Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos que se detallan, a continuación, ponen de manifiesto las interesantes actividades de los derivados obtenidos por el procedimiento del invento, principalmente diurética, analéptica respiratoria, vasodilatadora craneal y periférica, anti-antiarrítmica y antiespasmódica.

20 I - ESTUDIO TOXICOLOGICO

Dicho estudio ha puesto de manifiesto la débil toxicidad y la buena tolerancia de los derivados de fórmula (I).

25 A título indicativo, la DL 50/24 h determinada según el método de Miller y Tainter, en el ratón, por vía in-

417042



travenosa y por kilogramo de peso corporal es de 39 miligramos para el derivado nº 1, 38 miligramos para el derivado nº 2, 32 miligramos para el derivado nº 3, 30 miligramos para el derivado nº 4, 78 miligramos para el derivado nº 6, 38 miligramos para el derivado nº 8 y 35 miligramos para el derivado nº 10.

Por vía oral, la DL 50/24 h/kg es superior a 300 miligramos para todos los derivados.

II - ESTUDIO FARMACOLOGICO

10 a) acción diurética

Administrados, por vía oral, a ratas Wistar, a la dosis de 100 mg/kg, los derivados de fórmula (I) provocan un neto aumento de la diuresis. Esta acción es particularmente sensible para los derivados nº 1, 2 y 8.

15 b) acción analéptica respiratoria

Este estudio ha puesto de manifiesto el efecto analéptico respiratorio de los derivados nº 1, 3 y 10. Administrados al conejo, a dosis de 30 mg/kg por vía intravenosa, producen un aumento neto y duradero de la frecuencia de los movimientos respiratorios.

20 c) acción vasodilatadora craneal y periférica.

La experimentación se ha efectuado sobre el conejo: los derivados del invento son inyectados lentamente por vía intravenosa a dosis de 10 mg/kg. El estudio reográfico muestra un aumento de la amplitud del trazado correspondiente a un

417042



aumento del caudal sanguíneo y que se traduce en una vasodilatación craneal y periférica. Esta acción se ha encontrado que la realizan los derivados nº 3, 4, 6, 8 y 12.

d) acción antiarrítmica

5 Administrados, al conejo, por vía intravenosa lenta, a la dosis de 5 mg/kg, los derivados nº 2 y 3 protegen totalmente los animales de la experiencia contra las arritmias provocadas por la administración de cloruro de bario.

e) acción antiespasmódica

10 Este estudio, efectuado sobre el órgano aislado ha mostrado que los derivados nº 2 y 3 actúan sobre el íleon de cobaya o el duodeno de rata que han sido sometidos a la acción de un agente contracturante (cloruro de bario, acetilcolina o histamina) produciendo una disminución importante de las con-
15 tracciones.

Los resultados de este estudio muestran que los derivados preparados según el invento poseen actividades diurética, analéptica respiratoria, vasodilatadora craneal y periférica, antiarrítmica y antiespasmódica y pueden por
20 tanto constituir el principio activo de un medicamento utilizable con provecho en medicina humana y veterinaria. Este medicamento puede ser ventajosamente formulado para la utilización en terapéutica bajo la forma de soluto inyectable o de supositorios. También puede ser presentado, para ad-
25 ministración por vía oral, bajo forma de comprimidos, com-

417042

28



5 primidos grageados, cápsulas, jarabes y gotas. Cada dosis uni
taria puede contener ventajosamente de 10 miligramos a 200
miligramos de principio activo y las dosis diarias pueden va
riar desde 10 miligramos hasta 1000 miligramos según el mo-
do de administración y la gravedad de la afección tratada.

Los derivados preparados según el invento pueden
ser administrados eficazmente en terapéutica.

10 Por producir importantes depleciones líquidas, es
timulando los centros vitales reguladores de la función res
piratoria, regularizando el ritmo del músculo cardíaco y nor
malizando su excitabilidad, permitiendo con ello una mejor
oxigenación craneal y periférica y aumentando el caudal san
guíneo, estos productos constituyen una medicación de elec-
ción en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

15 Además, por su acción antiespasmódica, hacen desa-
parecer el espasmo de las fibras musculares lisas y calman
los dolores urogenitales, intestinales o biliares.

20 La presente solicitud que corresponde a la presen-
tada en Francia, el 20 de Julio de 1972, bajo el N^o
72 26 158, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vi
gente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

13.7.73
C.M.H.

417042



REIVINDICACIONES

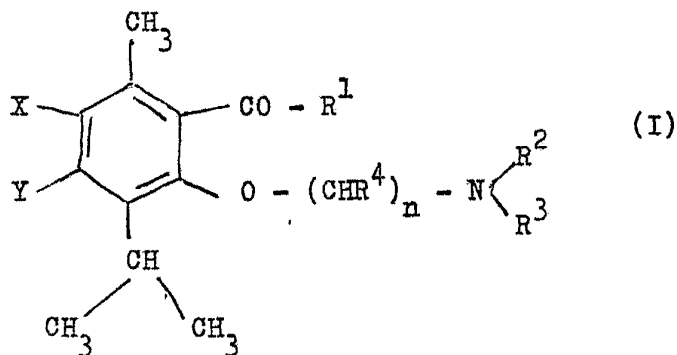
5

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:

10

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos éteres aminados derivados de ésteres orto-timóticos que responden a la fórmula general :

15



20

en la cual R¹ es un radical amino o un grupo OR en el cual R es un radical alcohílico inferior de uno a cuatro átomos de carbono, R² y R³ que pueden ser iguales o diferentes son

25



13.7.73
C.M.H.

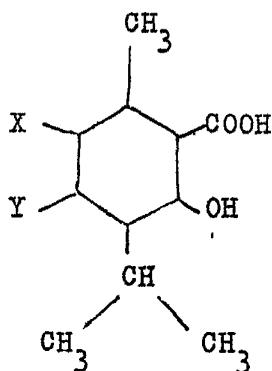
417042

22



hidrógeno o un radical alcohilo inferior de uno a seis átomos
 de carbono o forman junto con el átomo de nitrógeno al cual
 están unidos un heterociclo, que contiene eventualmente otro
 heteroátomo, n es un número entero de uno a cuatro, R⁴ con-
 siderado individualmente en cada radical (CHR⁴) es hidróge-
 5 no o un radical alcohilo inferior de uno a seis átomos de
 carbono, X e Y son hidrógeno, un radical nitro, amino o un
 halógeno, y sus sales de adición con ácidos y sus derivados
 de amonio cuaternario, caracterizado porque se hace reaccio
 10 nar un ácido orto-timótico de fórmula

15



20

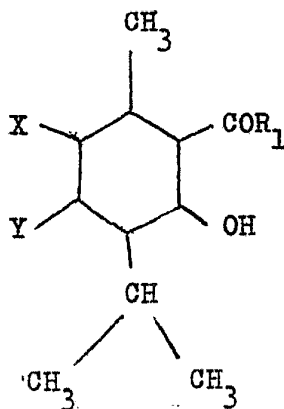
en la cual X e Y tienen los significados dados anteriormente,
 con un agente esterificante de fórmula A(R)_a, en la cual R
 tiene el significado antes citado, A es un anión y a es la
 valencia de este anión, obteniéndose así el derivado de fór-
 25 mula (II)

13.7.73
 C.M.H.

417042



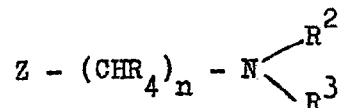
5



10

en la cual R^1 tiene el significado OR, y si se desea, se convierte el grupo OR en el grupo NH_2 , y después se hace reaccionar el derivado (II) con un halogenuro de aminoalcoholo de fórmula :

15



20

en la cual R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados antes citados y Z es un halógeno y se salifica si se desea el derivado de fórmula (I) así obtenido.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza como agente esterificante un sulfato de alcoholo, siendo efectuada preferentemente la reac

13.7.73
C.M.H.



417042

20 JUL



ción en acetona hirviente en presencia de carbonato ácido de sodio.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el halogenuro de aminoalcoholo se utiliza en forma de sal del ácido ZH correspondiente, siendo efectuada preferiblemente su reacción con el derivado (II) en acetona hirviente en presencia de carbonato de potasio.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la conversión del grupo OR en el grupo NH₂ se efectúa por aminólisis del éster por medio de amoniacó.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque según una variante cuando X y/o Y son diferentes de hidrógeno se procede previamente a la reacción del ácido orto-timótico con el agente esterificante y luego se introducen los sustituyentes X y/o Y por nitración, seguido, si es necesario, de la conversión del grupo o grupos nitro en grupos amino y después en halógeno.

20 6ª.- Procedimiento de preparación de nuevos éteres aminados derivados de ésteres orto-timóticos.

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

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid,

20 JUL. 1973

P.A.

Alberto de Riquelme
Per Pousa

13.7.73
C.M.H.