

417729.463

Case 5/541 I
Div.



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARD THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

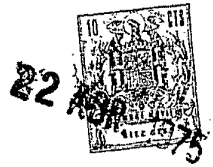
entidad alemana

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

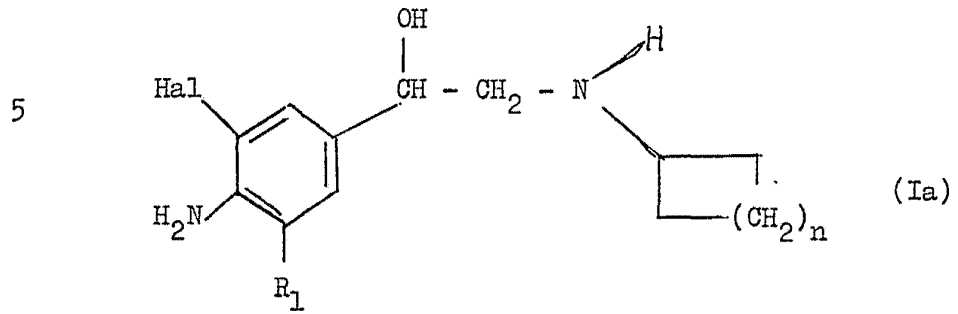
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMI
NOETANOLIS"

(Clase Internacional C07c)

18.6.73.

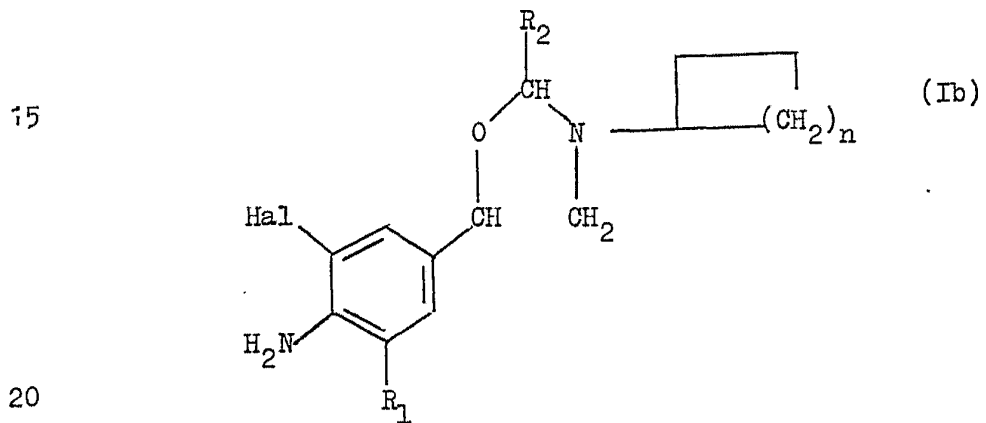


El invento concierne a nuevos aminoetanoles
de la fórmula general Ia



10

a sus oxazolidinas de la fórmula general Ib



en las cuales

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

25 R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo,

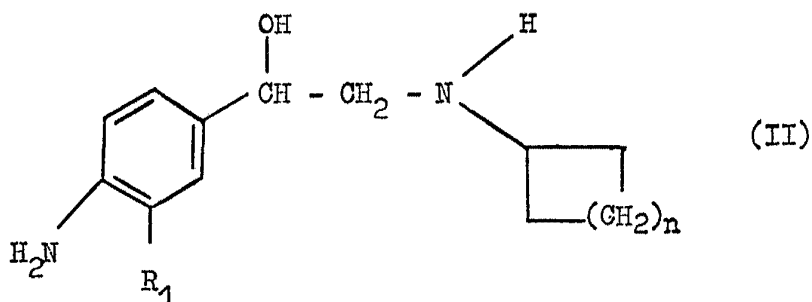


alqueno, arilo, aralcoholo, heteroarilo o heteroalcoholo cualquiera, y n representa los números 0, 1 ó 2; a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos; así como a un procedimiento para su preparación.

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:

Halogenación de una 4-amino-fenil-etanolamina de la fórmula general II



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

La reacción se lleva a cabo con un agente de halogenación, por ejemplo bromo, cloro o yodocloruro de fenilo, preferiblemente en un disolvente, por

25
18.6.73.



ejemplo ácido acético al 50-100% o en tetrahidrofurano en presencia de una base orgánica terciaria, y convenientemente a temperaturas entre 0 y 50°C. Por cada mol de un compuesto de la fórmula general II, que puede emplearse en forma de base o también en forma de sal, por ejemplo en forma de monoclóhidrato o dicloróhidrato, se utilizan convenientemente uno o dos moles de agente de halogenación o un pequeño exceso. Caso de que en la reacción resulte una sal de ácido halohídrico, ésta puede ser aislada directamente como tal o en caso deseado puede ser purificada adicionalmente pasando por su base.

Los compuestos de la fórmula general Ia obtenidos de acuerdo con el procedimiento pueden ser transformados en caso deseado por reacción con un aldehído de la fórmula general R_2-CHO en las correspondientes oxazolidinas de la fórmula general Ib.

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

25
18.6.73.



agua en presencia de un disolvente tal como benceno o tolueno.

5 Los compuestos obtenidos de las fórmulas generales Ia y Ib pueden ser transformados en caso deseado con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. En calidad 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.

10 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 por reducción de una correspondiente 4-amino- α -ciclopropilamino-acetofenona, 4-amino- α -ciclobutilamino-acetofenona o 4-amino- α -ciclopentilamino-acetofenona, con borohidruro de sodio.

20 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.

Por ejemplo, las sustancias

25 A = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclo
18.6.73.



propilamino-etanol;

B = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclo
butilamino-etanol;

C = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclo
pentilamino-etanol

5

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

El efecto β_1 -bloqueador fue investigado
como antagonismo frente a la taquicardia en gatos narco-
tizados 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 car-
diaca debido al sulfato de N-isopropil-noradrenalina se
determinó una DE_{50} por extrapolación gráfica (véase Ta-
bla I).

10

15

El efecto β_2 -mimético fue ensayado como
antagonismo frente al broncoespasmo del cobaya narcotiza-
do provocado por la administración i.v. de 20 γ /kg de ace-
tilcolina en la disposición de ensayo de acuerdo con
Konzett-Rössler después de administración por vía intra-
venosa. A partir de la debilitación porcentual del bron-
coespasmo lograda con las diferentes dosis se determinó
por extrapolación gráfica una DE_{50} (véase Tabla I).

20

25

18.6.73.

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 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).

Las siguientes Tablas contienen los valores encontrados:

15 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

18.6.73.



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

5

10

(⊕) reforzado por la broncólisis debida al sulfato de N-isopropil-noradrenalina.

n₁ = número de los animales por dosis

n₂ = número de las dosis.

15

En resumen puede comprobarse en el presente 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 pulmonar

25

18.6.73.



mente 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 administrados terapéuticamente.

5 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

10 27,5 g de clorhidrato de 1-(4-amino-fenil)
-2-ciclopropilamino-etanol son disueltos en 250 cm³ de
ácido acético glacial y 25 cm³ de agua, son enfriados a
5°C y son mezclados lentamente con una solución enfriada
a 5°C de 17 g de cloro en 200 cm³ de ácido acético gla-
15 cial y 10 cm³ de agua, bajo agitación y enfriamiento con
hielo. Después de 20 minutos se diluye la solución de
reacción con 3 litros de agua, se alcaliniza con amoníaco
concentrado y se extrae por agitación varias veces
con cloroformo. La fase orgánica es extraída varias ve-
20 ces con agua, es secada con sulfato de sodio y concentra-
da. El residuo es purificado por cromatografía en colum-
na sobre gel de sílice con acetato de etilo, las fraccio-
nes reunidas son concentradas, son disueltas en algo de
etanol absoluto y por neutralización con ácido clorhídri-
25 co etanólico se precipita el clorhidrato.

18.6.73.

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

Ejemplo 2

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

5 Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-
-fenil)-2-ciclobutilamino-etanol análogamente al Ejemplo
1.

Punto de fusión: 184-184,5°C (con descomposi-
ción).

10 Ejemplo 3

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

15 Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-
-fenil)-2-ciclopentilamino-etanol análogamente al Ejemplo
1.

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

Ejemplo 4

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

20 Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-
5-cloro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol análogamente al
Ejemplo 1.

Punto de fusión: 125-127°C.

Ejemplo 5

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ciclopropilamino-oxazoli-
dina

25



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% de formaldehido. Después de 3 horas se añaden de nuevo 2,3 g de solución al 40% de formaldehido. Al final se concentra la solución y el residuo se cristaliza en etanol absoluto.

Punto de fusión: 91-93°C.

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 .

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana, el 22 de Abril de 1972, bajo el Nº P 22 19 834.1, y 4 de Diciembre de 1972, bajo el Nº P 22 59 282.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

22 ABR 1975

mente, 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 halogenación se lleva a cabo con bromo, cloro o yododocloruro de fenilo.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos aminoetanolés.

15 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 cara.

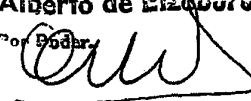
Madrid, 22 ABR. 1975

P.A.

20

Alberto de Elizaguru

Por Poder.



25

18.6.73