



17730

P.- 54.464

Case 5/541 II  
Div.

Int. No. <u>COFE, COFD//AGLK</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

Para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

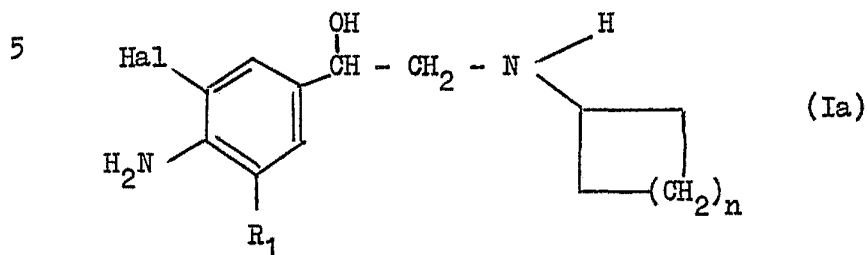
establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República  
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOETA-  
NOLES" (Clase Internacional 07C)

**ANULADA**  
**PROHIBIDA LA CONFECCION DE COPIAS Y CERTIFICACIONES**  
**Y LA EXPEDICION DE COPIAS Y CERTIFICACIONES**

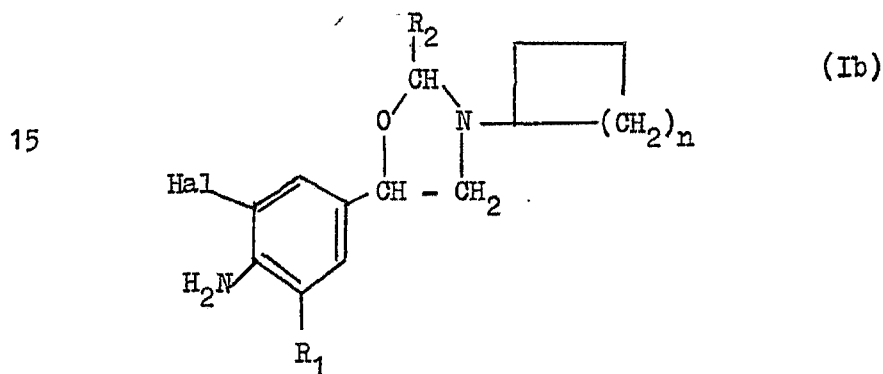


El invento concierne a nuevos aminoetanolos  
de la fórmula general Ia



10

a sus oxazolidinas de la fórmula general Ib



20

en las cuales

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

25



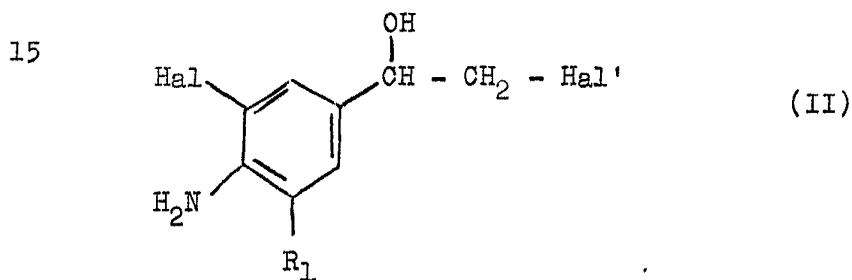
R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, alquenilo, arilo, aralcoholo, heteroarilo o heteroaralcoholo cualquiera, y

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:

Reacción de un compuesto de la fórmula general II



20 en la que R<sub>1</sub> y Hal son como se han definido inicialmente, y Hal' representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con ciclopropilamina, ciclobutilamina o ciclopentilamina.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como etanol o cloroformo, preferiblemente en presencia de una base inorgánica tal como carbonato

25



de sodio o una base orgánica terciaria tal como trietil-  
amina y a temperaturas que llegan hasta el punto de ebu-  
llición del disolvente utilizado; en este caso, un exce-  
so de la amina utilizada o de la base orgánica terciaria  
5 utilizada puede servir al mismo tiempo como disolvente.

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 fórmu-  
la general  $R_2$ -CHO en las correspondientes oxazolidinas  
10 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 presen-  
cia de sulfato de cobre divalente anhidro, a temperaturas  
15 que llegan hasta la temperatura de ebullición del disol-  
vente utilizado, por ejemplo a temperaturas entre 20 y  
100°C; no obstante puede llevarse a cabo también sin di-  
solvente. De modo especialmente ventajoso, no obstante,  
la reacción se lleva a cabo en el separador de agua en  
20 presencia de un disolvente tal como benceno o tolueno.

Los compuestos obtenidos de las fórmulas generales  
Ia y Ib pueden ser transformados en caso deseado con áci-  
dos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de  
ácido fisiológicamente compatibles. En calidad de ácidos  
25 se han mostrado como apropiados por ejemplo ácido clorhí-



drico, 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 por reducción de una correspondiente 4-amino- $\alpha$ -bromo-acetofenona, con borohidruro de sodio.

10 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  $\beta_1$ -bloqueador en el corazón y un efecto  $\beta_2$ -mimético en la musculatura bronquial.

15 Por ejemplo, las sustancias

A = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol;

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

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

fueron investigados en cuanto a su efecto sobre los  $\beta$ -receptores:

25 El efecto  $\beta_1$ -bloqueador fue investigado como antagonismo frente a la taquicardia en gatos narcotizados pro-



vocada por una dosis normalizada de 1,0 $\gamma$ /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 cardiaca debido al sulfato de N-isopropil-noradrenalina se determinó una DE<sub>50</sub> por extrapolación gráfica (véase Tabla I).

El efecto  $\beta_2$ -mimético fue ensayado como antagonismo frente al broncoespasmo del cobaya narcotizado provocado por la administración i.v. de 20  $\gamma$ /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 DE<sub>50</sub> (véase Tabla I).

El efecto  $\beta_2$ -bloqueador fue ensayado como antagonismo frente al efecto broncolítico, que se observa con 5  $\gamma$ /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  $\gamma$ /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<sub>50</sub>, 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:

5 Tabla I

	Sustancia	Efecto sobre $\beta_1$ -receptores			Efecto $\beta_2$ -mimético		
		$n_1$	$n_2$	DE <sub>50</sub> $\gamma$ /kg i.v.	$n_1$	$n_2$	DE <sub>50</sub> $\gamma$ /kg i.v.
10	A	5	5	11	4	4	740
	B	4	4	16	11	3	18
	C	5	5	38	5	5	40

15 Tabla II

	Sustancia	Efecto sobre $\beta_2$ -receptores		DL <sub>50</sub> mg/kg i.v.
		$n_1$	Dosis $\gamma$ /kg i.v. Inhibición en %	
20	A	3	2000 0	41,5
	B	3	500 0*	29,7
	C	3	500 0*	35,4

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

$n_1$  = número de los animales por dosis

25  $n_2$  = número de las dosis.



En resumen puede comprobarse en el presente caso que los conocidos  $\beta$ -bloqueadores no establecen diferencia entre los diferentes tipos de  $\beta$ -receptores, sino que producen un bloqueo general de los  $\beta$ -receptores. Por lo tanto, los  $\beta$ -bloqueadores conocidos, a causa de su efecto no selectivo sobre los  $\beta_1$ -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  $\beta_2$ -receptores. De este modo queda considerablemente limitada su aptitud para ser administrados terapéuticamente.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

Ejemplo 1

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

28,5 g de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-bromo-etanol son mezclados con 500 cm<sup>3</sup> de cloroformo y 28,5 g de ciclopropilamina y son puestos en ebullición a reflujo durante 6 horas. A continuación se extrae tres veces por agitación con agua, la fase orgánica se seca con sulfato



5 de sodio y se concentra. La purificación del residuo se efectúa por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo. El producto bruto obtenido es disuelto en isopropanol y por neutralización con ácido clorhídrico isopropanólico se hace cristalizar el clorhidrato.

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

10 Ejemplo 2

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

Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-bromo-etanol análogamente al Ejemplo 1.

15 Punto de fusión: 184-184,5°C (con descomposición).

Ejemplo 3

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

20 Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-bromo-etanol análogamente al Ejemplo 1.

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

Ejemplo 4

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



Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-5-cloro-fenil)-2-bromo-etanol análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 125-127°C.

Ejemplo 5

5

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

10

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 cm<sup>3</sup> de benceno con 2,3 g de solución al 40% de 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.

15

Punto de fusión: 91-93°C.

20

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.

25

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 22 de Abril de 1972, bajo el Nº P 22 19 834.1, y el 4 de Di-

22 ABR 1975

ciembre de 1972, bajo el Nº P 22 59 282.1, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

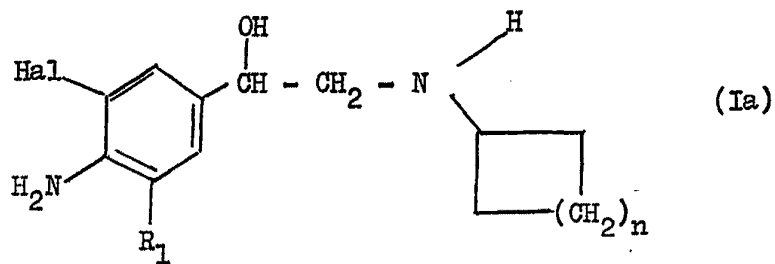
10

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:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos aminoetanolos de la fórmula general Ia

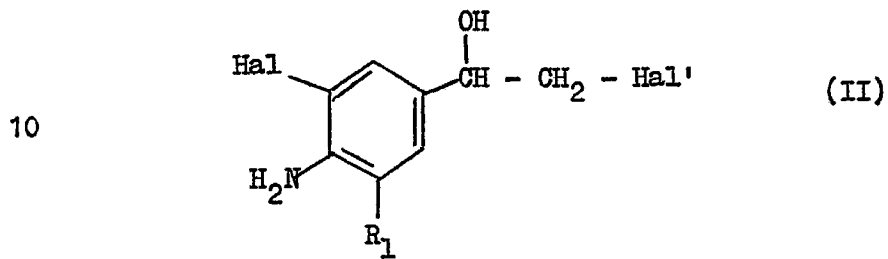
20



25

mle  
12.4.75

5 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 hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



15 en la que Hal y  $R_1$  son como se han definido inicialmente y Hal' representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con ciclopropilamina, ciclobutilamina o ciclopen-  
 20 tilamina; 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

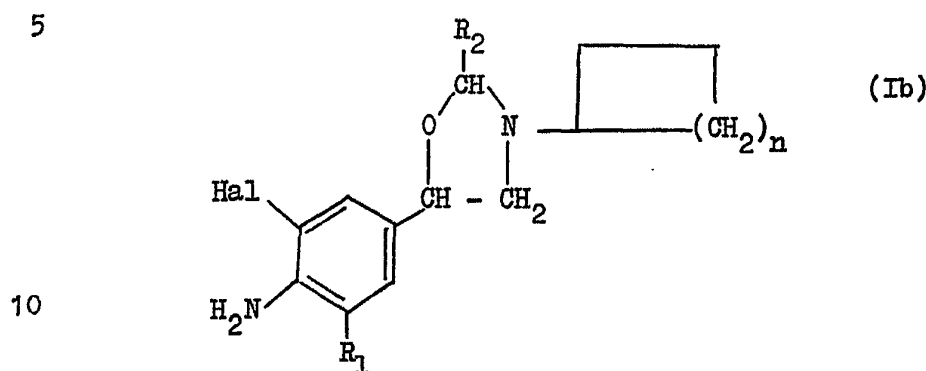


25 en la que  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un radi

Mc  
12.4.75

22 APR 1975

cal alcoholo, alqueniolo, arilo, aralcoholo, heteroari  
lo o heteroaralcoholo cualquiera, en su oxazolidina de  
la fórmula general Ib,



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , Hal y n son como se han definido ini  
cialmente, y/o en caso deseado en su sal por adición  
de ácido fisiológicamente compatible con un ácido or-  
gánico o inorgánico.

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.

3ª.- Procedimiento para la preparación de  
nuevos aminoetanolos.

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

ME

12.4.75



22 ABR 1975

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

Madrid,

P.A. 22 ABR. 1975

Alberto de Elizaguru

Por Poder.

5

10

15

20

25

*ME*

12.4.75

EBL. -