



417732

P.- 54.466

Case 5/541 IV

Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTES DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRAENKTER HAFTUNG

entidad alemana

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

por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOETANOLAS "

(Clase Internacional C12)

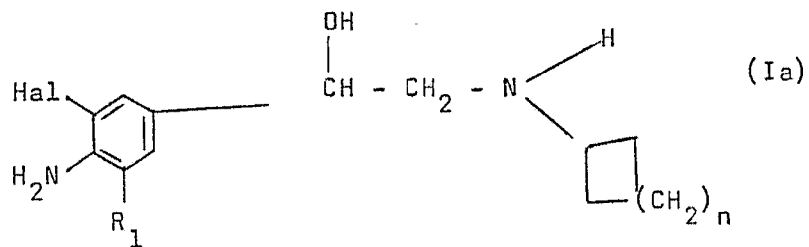
PROCESO DE PATENTES DE INVENCION DE LA OFICINA FEDERAL DE PATENTES DE ALEMANIA

JLC.
20-6-73



El invento concierne a nuevos aminoe-
tanoles de la fórmula general Ia

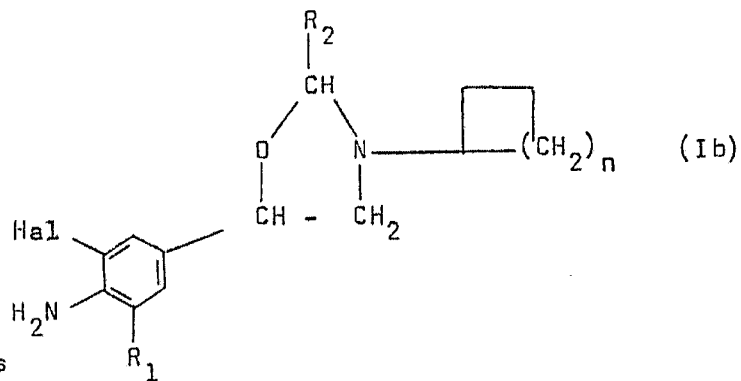
5



10

a sus oxazolidinas de la fórmula general Ib

15



20

en las cuales

R₁ representa un átomo de cloro y Hal representa un átomo de cloro o de bromo;

25



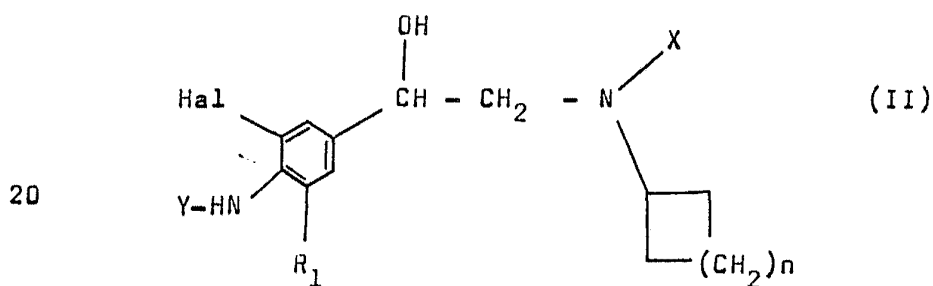
10

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo, alquenoilo, 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:

Separación de uno o dos radicales protectores desde un compuesto de la fórmula general II



en la que R_1 , Hal y n son como se han definido inicialmente, Y significa un radical protector para un grupo

25



po amino; y

X significa un radical protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis, pudiendo uno de los radicales X o Y significar también un átomo de hidrógeno.

Si Y significa por ejemplo un radical acilo cualquiera, por ejemplo el radical acetilo, benzoilo o para-toluensulfonilo, la separación de este radical se efectúa por hidrólisis, por ejemplo con ácido clorhídrico etanólico a temperaturas que llegan hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

Si X y/o Y significan por ejemplo un radical bencilo, la separación de este radical se efectúa por hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón animal, preferiblemente en un disolvente tal como metanol, metanol/ácido clorhídrico y a la temperatura ambiente.

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 agua en 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 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.

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 correspondien-



te 4-amino- α -ciclopropilamino-acetofenona, 4-amino- α -
aciclobutilamino-acetona o 4-amino- α -ciclopentilami-
no-acetofenona protegida en posición 4, con borohi-
druro de sodio.

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

10 Por ejemplo, las sustancias
A = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ci-
clopropilamino-etanol;
B = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ci-
clobutilamino-etanol;
15 C = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ci-
clopentilamino -etanol

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

20 El efecto β_1 -bloqueador fue investigado como
antagonismo frente a la taquicardia en gastos narcoti-
zados 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, lo-
grada con las diferentes dosis, del aumento de la fre-
25 cuencia cardiaca debido al sulfato de N-isopropil-nora-



drenalina se determinó una DE_{50} por extrapolación gráfica (vease Tabla I).

5 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 DE_{50} (véase Tabla I).

10 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).

20 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:

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	41

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	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

n_2 = número de las dosis.

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 (McNeill 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 (McNeill 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.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

15

Ejemplo 1

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

8,5 g de clorhidrato de 1-(4-acetilamino-3,5-diclorofenil)-2-ciclopropilamino-etanol son mezclados con 100 cm³ de etanol y 100 cm³ de ácido clorhídrico 2 N y son puestos en ebullición a reflujo durante 20 horas. A continuación la solución es concentrada y el residuo es recristalizado en isopropanol.

20

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

25



Ejemplo 2

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

Se disuelven 8,8 g de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-(N-bencil-ciclopropilamino)-etanol en 150 cm³ de metanol, se mezcla con aproximadamente 0,5 g de paladio sobre carbón activo (al 10%) y se hidrogena bajo presión normal a la temperatura ambiente en un dispositivo sacudidor. Después de algunos minutos se hace cesar la hidrogenación después de haberse absorbido un mol de hidrógeno. El catalizador es separado por filtración y el producto filtrado es concentrado hasta sequedad. El clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol se recristaliza en un poco de etanol absoluto.

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

Ejemplo 3

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

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

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

21 ABR 1975



Ejemplo 4

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

5

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

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

Ejemplo 5

Clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-cloro-fenil)-2-ci-
clopropilamino-etanol

15

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

20 Punto de fusión: 125-127°C.

Ejemplo 6

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ciclopropilamino-oxazo-
lidina

25

21 ABR 1975

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

Punto de fusión: 91-93°C.

10 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 do-
sis individual es de 5 a 100 γ , preferiblemente, no obs-
15 tante, de 10 a 50 γ .

Esta solicitud, que corresponde
a la presentada en República Federal Alemana, el 22 de
Abril de 1972, bajo el Nº P 22 19 834.1, y el 4 de Di-
ciembre de 1972, bajo el Nº P 22 59 282.1, se acoge a
20 los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

25

11.4.75

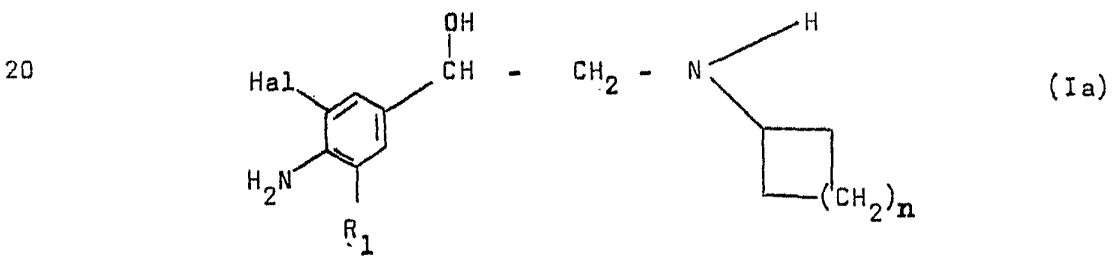
21 ABR 1975

- REIVINDICACIONES -

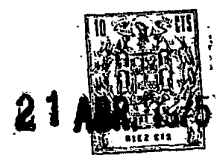
5

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:

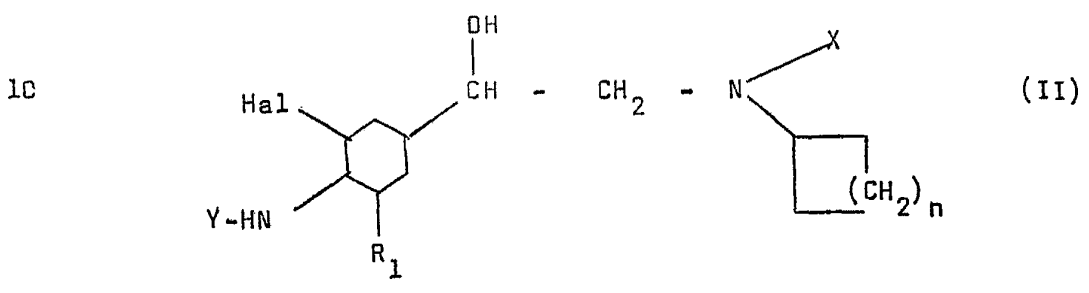
15 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos aminoetanoles de la fórmula general Ia



25 en que R₁ 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 separan uno o dos radicales protectores desde un compuesto de la fórmula general II



15 en la que R_1 , Hal y n son como se han definido inicialmente, Y significa un radical protector para un grupo amino y X significa un radical protector susceptible de ser separado por hidrólisis, pudiendo uno de los radicales X o Y significar también un átomo de hidrógeno;

20 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

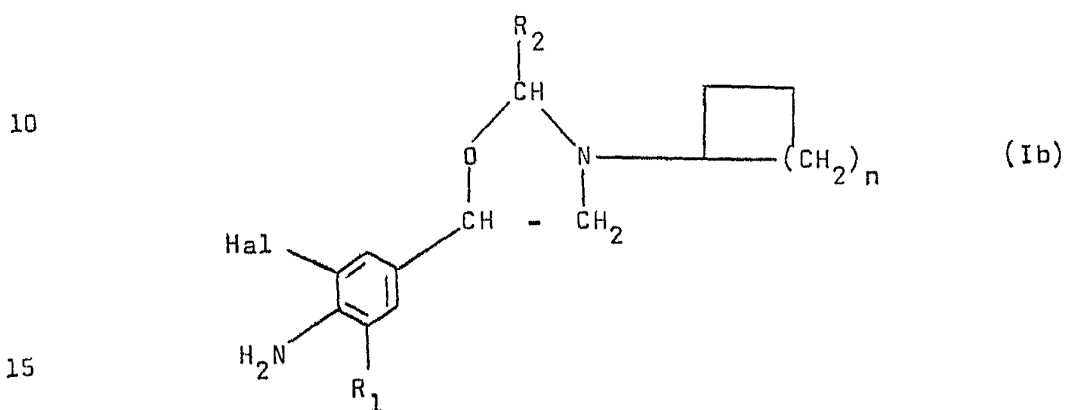


21 ABR 1972



en la que R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, alquenilo, arilo, aralcoholo, heteroarilo o heteroaralcoholo cualquiera, en su oxazolidina de la fórmula general Ib,

5



en la que R_1 , R_2 , Hal y n son como se han definido inicialmente, y/o en caso deseado en su sal por adición de ácido fisiológicamente compatible con un ácido orgánico o inorgánico.

20

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.

25

3a.- Procedimiento según las rei-

21 AB



vindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido o una base.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de radical protector Y se utiliza el radical acetilo, benzoi- lo o para-toluensulfonilo.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de radical protector X se utiliza el grupo bencilo.

10 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 5ª, caracterizado porque el radical bencilo es separado con hidrógeno activado catalíticamente.

15 7ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOETANOLES"

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

20

25

11.4.75

21 ABR.

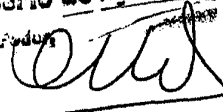


Esta Memoria consta de diecisiete
hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 21 ABR. 1975
P.A.

10

~~LIBERTAD DE EXPRESION~~
~~Y DE PENSAMIENTO~~


15

20

25

11.4.75

- 17 -

EAS.-