

17734



P.- 54.468

Case 5/541 VI

Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAS GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

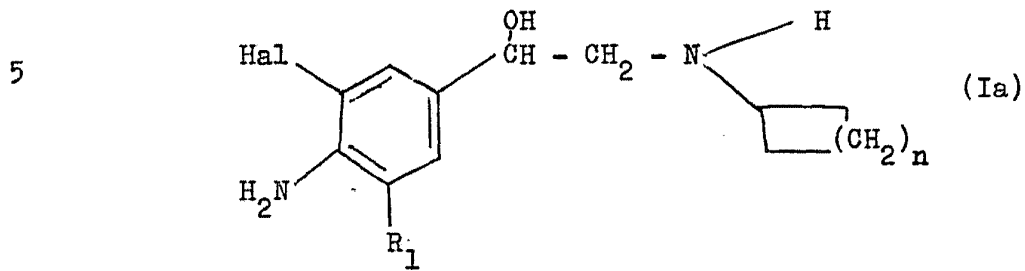
establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AMINOETA-
NOLES" (Clase Internacional G07c)

22.6.73
C.M.H.

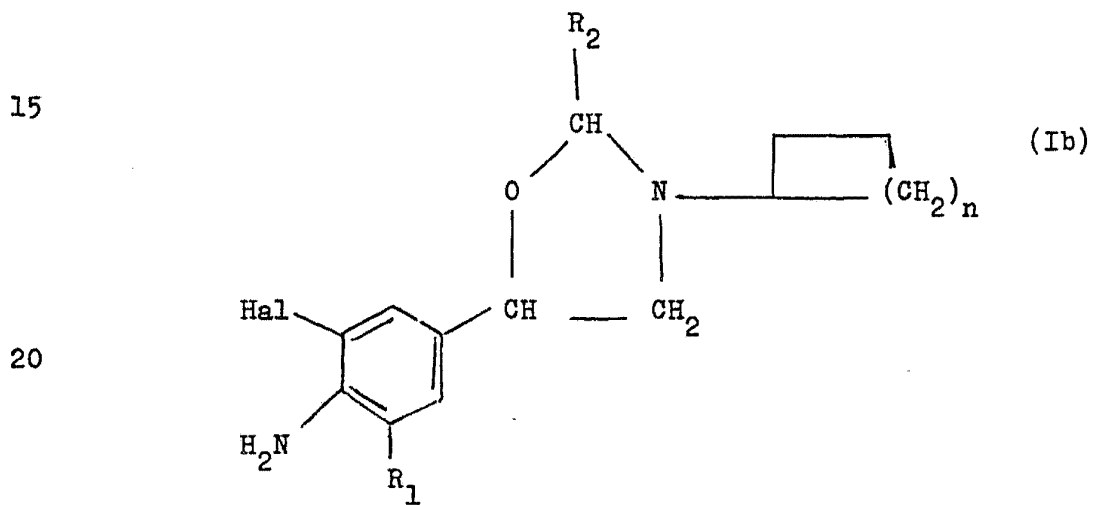


El invento concierne a nuevos aminoetanoles de la fórmula general Ia



10

a sus oxazolidinas de la fórmula general Ib



25

en las cuales

21 APR 1975

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, alqueniilo, 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.

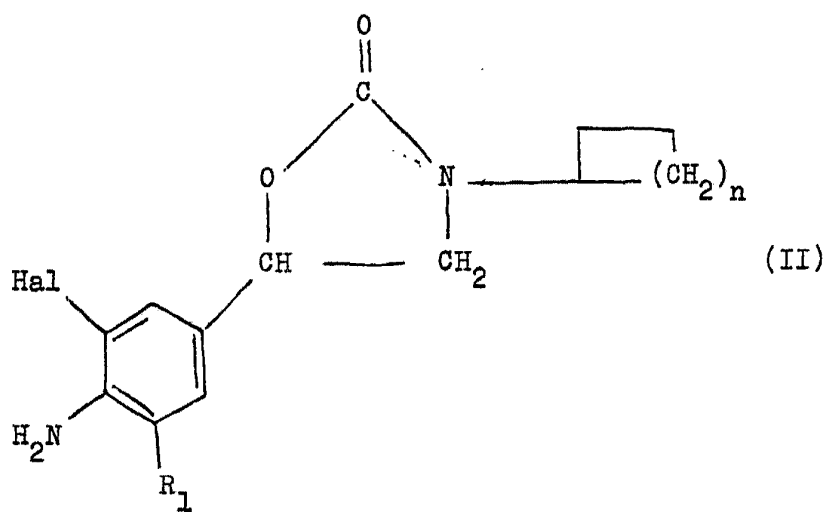
Los compuestos de las fórmulas generales Ia y Ib anteriores tienen valiosas propiedades farmacológicas, y poseen especialmente un efecto sobre los β -receptores.

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

Hidrólisis de un compuesto de la fórmula general II



5
10



15
20
25

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

La hidrólisis de un compuesto de la fórmula general II o de sus sales por adición de ácido puede efectuarse tanto en medio ácido como también en medio alcalino, pero de modo preferible se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, convenientemente en un disolvente tal como etilenglicolmonometiléter o en un alcohol tal como isopropanol y con adición de algo de agua, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 80 y 100°C o a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.



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 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 halogenación de una correspondiente 5-(4-amino-fenil)-3-cicloalcohol-oxazolidona-(2), la cual a su vez es preparada por reacción de la correspondiente 4-nitro-feniletanol amina con fosgeno y subsiguiente reducción del grupo nitro.

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

- A = clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol;
- 15 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:

El efecto β_1 -bloqueador fue investigado como antagonismo frente a la taquicardia en gatos narcotizados provocada por una dosis normalizada de 1,0 μ /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_{50} por extrapolación gráfica (véase 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
10 diferentes dosis se determinó por extrapolación gráfica una DE_{50} (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
15 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).

25 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

5

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 ^x	29,7
C	3	500	0 ^x	35,4

10

15

(x) reforzado por la broncolisis debida al sulfato de N-iso propil-noradrenalina.

20

n_1 = número de los animales por dosis

n_2 = número de las dosis.

25

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 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 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

2,5 g de 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ciclopropil-oxazolidona-(2) son disueltos en 50 cm³ de isopropanol y 5 cm³ de agua, son mezclados con 5 g de hidróxido de potasio, y la solución en dos fases es puesta en ebullición a reflujo durante 24 horas. A continuación se hace cristalizar la base bruta por adición de algo de etanol y agua. La sustancia se disuelve en etanol absoluto y la solución se neutraliza con ácido clorhídrico etanólico, después de lo cual se separa inmediatamente el clorhidrato por cristalización.

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

21 ABR. 1975

Ejemplo 2

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

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

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

Ejemplo 3

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

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

15 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 5-(4-amino-3-bromo-5-clo
ro-fenil)-3-ciclopropil-oxazolidona-(2) análogamente al
Ejemplo 1.

Punto de fusión: 125-127°C.

Ejemplo 5

25 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ciclopropilamino-oxazo-
lidina



5 5,2 g de 1(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-clopropilamino-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.

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

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

25

12.4.75

21 ABR 1975

REIVINDICACIONES

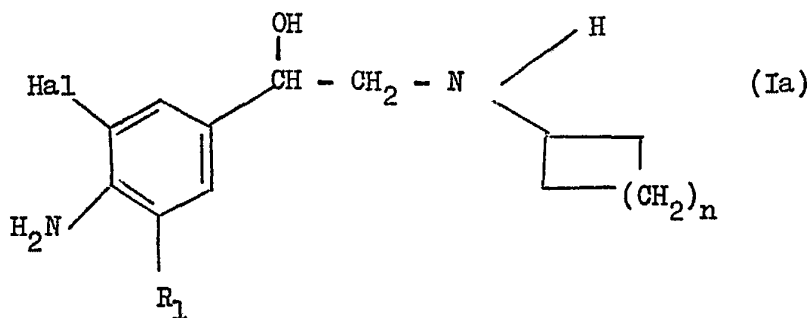
5

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 para la preparación de nuevos aminoetanoles de la fórmula general Ia

15



20

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 hidroliza un compuesto

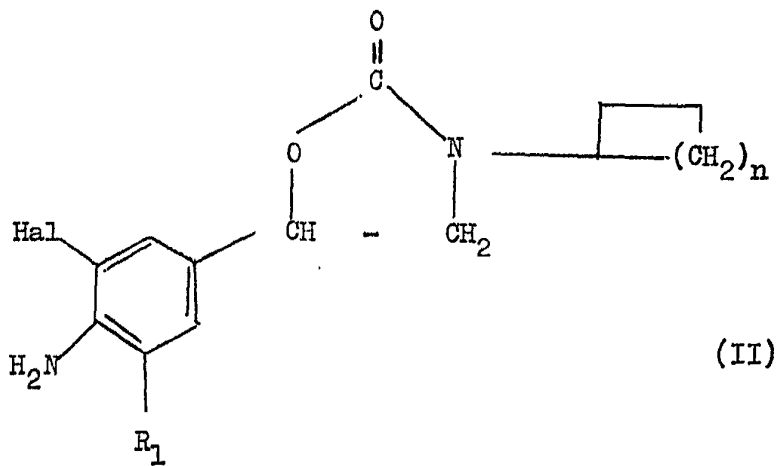
25



21 ABR

de la fórmula general II

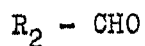
5
10



15

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 de seado, por reacción con un aldehído de la fórmula general

20

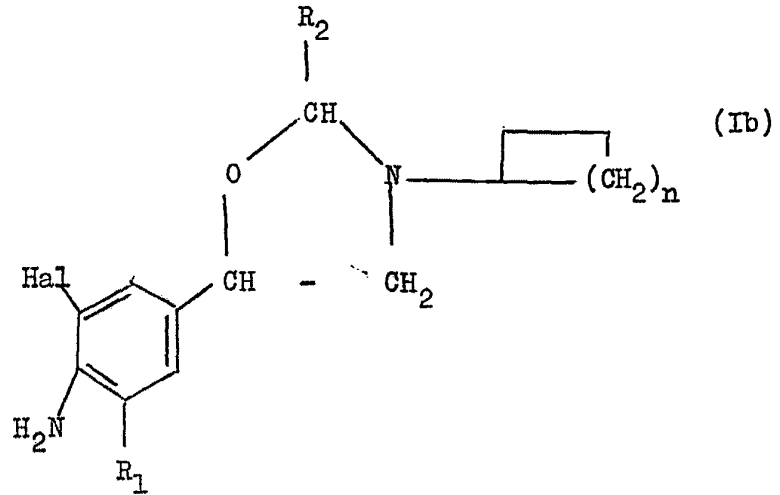


25

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

21 ABR 1954

5



10

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.

15

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.

20

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido o una base.

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

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an

21 ABR 1975



tecede, y con los fines que se han especificado.

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

5

Madrid, 21 ABR. 1975

P.A.

Alberto de Alarcón
por poder
[Handwritten signature]

10

15

20

25

12.4.75

EBL. -