



12 ABO. 1974

P - 58.299

Case 1/497

429178

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

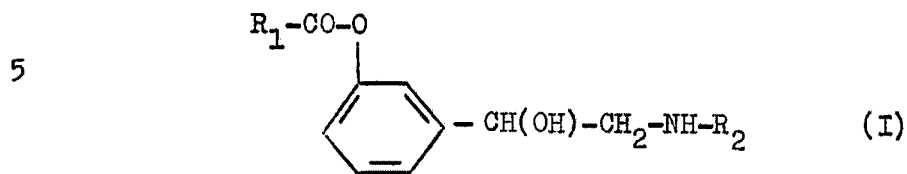
Clase: C07c // A.61k

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República  
Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
1-(META-ACILOXIFENIL)-1-HIDROXI-2-N-  
-ALCOHILAMINO-ETANOS".  
(Clase Internacional C07c)



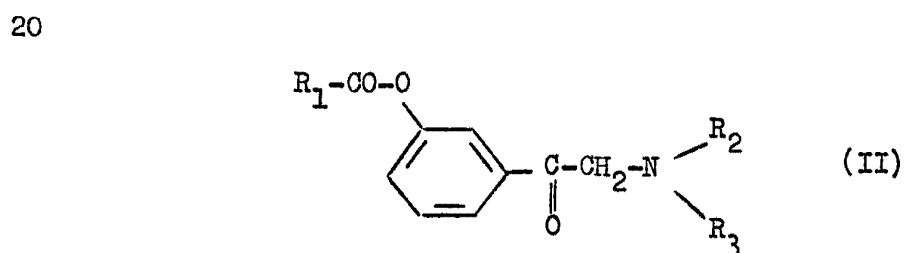
Objeto del invento son 1-(meta-aciloxifenil)-1-hidroxi-2-N-alcoholamino-etanos de la fórmula general



10 en donde  $\text{R}_1$  significa un radical alcoholo con 3 a 19 átomos de carbono y  $\text{R}_2$  significa metilo o etilo, así como sus sales por adición de ácido.

15 Los compuestos de la fórmula I poseen un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden presentarse en forma de racematos así como también en forma de compuestos ópticamente activos.

La preparación de los nuevos compuestos se efectúa por reducción de correspondientes derivados de acetofenona de la fórmula



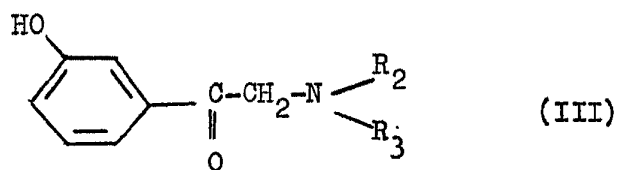


en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como arriba se han definido y  $R_3$  significa hidrógeno o un radical bencilo eventualmente sustituido. El radical bencilo puede estar sustituido, por ejemplo, con grupos alcoholo o alcoxi o con un átomo de halógeno, sobre todo un átomo de cloro. La reducción se efectúa por hidrogenación catalítica con catalizadores de hidrogenación conocidos, tales como por ejemplo Pd, Pt, Ni o por medio de hidruros metálicos complejos con menor poder reductor, tales como por ejemplo borohidruro de sodio.

Si el radical  $R_3$  representa un radical bencilo, éste es eliminado simultáneamente por hidrogenólisis durante la hidrogenación catalítica. Si la reducción del grupo ceto se efectúa con hidruros metálicos complejos, el grupo bencilo es separado a continuación por hidrogenación catalítica.

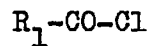
Los compuestos de partida de la fórmula II, necesarios para el procedimiento, pueden ser preparados por acilación de meta-hidroxi-acetofenonas de la fórmula

20



25

en donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con un cloruro de ácido de la fórmula



(IV)

5 en la que  $R_1$  tiene los significados arriba mencionados, y eventualmente por subsiguiente hidrogenólisis selectiva del grupo bencilo. Racematos de compuestos de la fórmula I son desdoblados en caso deseado en los antípodas de modo usual.

10 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento son bases y pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o ácidos  
15 orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido cáprico, ácido valérico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido  
20 para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascorbico, ácido metansulfónico, ácido etanfósónico, 8-cloroteofilina o similares.

25 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento, así como sus sales por adición de ácido, se caracterizan por valiosas propiedades terapéuticas. Son apro

12 

piados especialmente como sustancias activas para agentes para el corazón y para la circulación, y por lo tanto pueden ser aprovechados para el tratamiento de insuficiencias cardíacas o debilidades circulatorias.

5 Los compuestos de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados por vía enteral o por vía parenteral. La administración se efectúa en dosis de 5 a 100 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden pasar a emplear  
10 se también con sustancias activas de otros tipos.

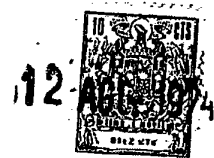
Formas de administración galénicas apropiadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, aerosoles o polvos; en este caso pueden encontrar utilización para su preparación los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicos usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de dichas formas de administración galénicas se efectúa de modo usual de acuerdo con los métodos de fabricación conocidos.  
15

20 Los siguientes Ejemplos explican el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo 1.-

Clorhidrato de 1-(meta-esteariloxifenil)-1-hidroxi-2-N-etil-amino-etano

25 A) Clorhidrato de meta-esteariloxi-~~w~~-N-etilamino-acetofenona



A una solución de 53,8 g (0,25 moles) de clorhidrato de meta-hidroxi-~~w~~-N-etilamino-acetofenona en 100 ml de ácido trifluoroacético se añaden gota a gota con agitación a 30°C 94,5 g (0,312 moles) de cloruro de estearoilo.

5 A continuación la mezcla de reacción es mantenida a 60°C durante 5 minutos más y es incorporada con agitación sin enfriamiento en 1 litro de acetato de etilo. De este modo se efectúa cristalización del compuesto. Los cristales son filtrados con succión y lavados con acetato de etilo.

10 Rendimiento: 108 g = 89,6% de la teoría.

Punto de fusión: 195°C (después de recristalización en etanol).

B) Clorhidrato de 1-(meta-esteariloxifenil)-1-hidroxi-2-N-etilaminoetano

15 72 g (0,15 moles) del compuesto obtenido en la etapa A en 1,44 litros de metanol y 5 g de paladio al 5% sobre carbón son hidrogenados a 5 atmósferas y 60°C. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, el catalizador es separado y el metanol es separado por destilación. El residuo  
20 cristalino es mezclado con agitación con acetonitrilo y es filtrado con succión.

Rendimiento: 69 g = 95,5% de la teoría.

Punto de fusión: 113°C (recristalización en etanol)

25 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo precedente se obtienen los siguientes compuestos:

12 AGO. 1974



Compuestos de la fórmula I en  
forma de los clorhidratos

Ejemplo No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	p.de f. °C	Recristalizado en	Rendimiento % de la teoría
5 2	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	120	acetato de etilo	86,4
3	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	115	etanol	89,2
10 4	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -	CH <sub>3</sub>	96	etanol	96,5

Ejemplo 5

Clorhidrato de 1-(meta-esteariloxifenil-1-hidroxi-2-N-etilamino-etano

15 A) Meta-esteariloxi- $\omega$ -N-etilamino-acetofenona

22 g de clorhidrato de meta-hidroxi- $\omega$ -(N-etil-N-bencil-amino)-acetofenona (0,0656 moles) son disueltos en 167 ml de lejía de sosa 1N y se añaden gota a gota con agitación a 20°C 22 g (0,0725 moles) de cloruro de estearilo. Después de 20 minutos el producto de acilación es recogido en éter y a continuación la fase orgánica es agitada, primero con lejía de sosa 1 N y luego con agua. La fase en éter secada es concentrada y el residuo es hidrogenado a 60°C bajo presión con 390 ml de metanol al 66%, que contiene la cantidad calculada de cloruro de hidrógeno, 10 ml de cloruro

20

25



de paladio y 1 g de carbón.

La desbencilación está terminada después de 5 minutos y la hidrogenación se detiene. El catalizador es filtrado con succión en caliente y a partir del producto filtrado cristaliza, al enfriar, el compuesto deseado. Después de la filtración con succión los cristales son lavados con acetónitrilo.

Rendimiento: 22 g = 69,6% de la teoría.

Punto de fusión: 195°C (recristalización en etanol)

10 B) Clorhidrato de l-(meta-esteariloxifenil)-l-hidroxi-2-N-etilaminoetano

Por hidrogenación catalítica de 19 g (0,0395 moles) del compuesto obtenido en la etapa A, en 400 ml de metanol en presencia de 0,5 g de óxido de platino a la presión normal y 20°C se obtienen 18,5 g = 96,5% de la teoría del producto final de punto de fusión 113°C, (recristalización en etanol).

De modo análogo, se prepara clorhidrato de l-(meta-butiriloxifenil)-l-hidroxi-2-N-etilamino-etano.

20 Punto de fusión: 139°C (recristalización en isopropanol).

Ejemplo 6

Clorhidrato de l-(meta-esteariloxifenil)-l-hidroxi-2-N-etilamino-etano

25 30,55 g (0,1 moles) de clorhidrato de meta-hidroxi-

12 AGO. 1974

5 -W-(N-etil-N-bencil-amino)-acetofenona, disueltos en 250 ml de lejía de sosa 1 N son hechos reaccionar a la temperatura ambiente con 33,5 g (0,11 moles) de cloruro de estea- roilo para formar clorhidrato de meta-esteariloxi-W-(N-  
10 -etil-N-bencil-amino)-acetofenona. Después de 20 minutos se extrae con éter y la fase orgánica se agita con lejía de sosa 1 N y luego con agua. La fase en éter es secada con sulfato de sodio y el disolvente es separado por destila- ción. El residuo es disuelto en 800 ml de metanol, neutrali-  
15 zado con ácido clorhídrico metanólico y se emplea para la hidrogenación juntamente con níquel Raney. La hidrogenación se efectúa bajo presión y a 40°C. La absorción de hidrógeno corresponde a 2 equivalentes molares de hidrógeno. Tras se- parar el catalizador, el metanol es separado por destila-  
20 ción en vacío y a partir del residuo se aísla el compuesto deseado.

Rendimiento: 35 g = 72,5% de la teoría.

Punto de fusión 113°C (recristalización en etanol).

#### Ejemplo 7

20 Clorhidrato de 1- $\sqrt$ meta-(n-hexilcarboniloxi)-fenil-1-hidroxi-  
-2-N-etilamino-etano

A una solución de 3,27 g (0,01 moles) de clorhidra- to de meta-(n-hexilcarboniloxi)-W-N-etilamino-acetofenona en 60 ml de metanol se incorporan con agitación a 0 hasta  
25 -5°C, 0,5 g de borohidruro de sodio. Después de 5 minutos



12 ABO. 1974

se ajusta a pH 5-6 con ácido acético glacial y el metanol se separa por destilación en vacío. El residuo es disuelto en agua y es alcalinizado debilmente por adición de hidróxi-  
 5 do de amonio. La base del compuesto final puesta en liber-  
 tad es recogida en acetato de etilo, es secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación. A partir del resi-  
 duo se separa por cristalización en acetato de etilo, con ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato del compuesto.

Rendimiento: 2,74 g = 83,2 % de la teoría.

10 Punto de fusión 120°C (recristalización en acetato de etilo).

A continuación se dan ejemplos de preparados farmacéuticos con sustancias activas de acuerdo con el invento.

Tabletas

15	Clorhidrato de 1-(meta-esteariloxifenil)- -1-hidroxi-2-N-etilamino-etano	0,005 g
	Acido esteárico	0,006 g
	Glucosa	0,589 g
		<hr/>
		0,600 g

20

Los componentes son transformados de modo usual en tabletas con la composición precedentemente indicada.

19 12.5.75

Supositorios

	Sustancia activa de acuerdo con el invento	5,0 partes en peso			
	Lactosa pulverizada	45,0	"	"	"
5	Masa para supositorios	1650,0	"	"	"

La lactosa es mezclada cuidadosamente con la sustancia activa y esta mezcla es repartida homogéneamente en la masa para supositorios fundida. Se moldean conos de supositorios de 1.700 mg.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 18 de Agosto de 1.973, bajo el Nº P 23 41 876.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Procedimiento para la preparación de nue-

12.5.75

- 11 -





  
19 MAYO 1975

5 podas ópticos y/o se transforman sales por adición de ácido obtenidas en primer término, en bases libres o en sales de otros ácidos, o se transforman bases obtenidas en primer término en sales por adición de ácido deseadas.

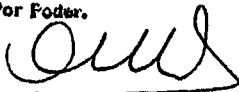
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por hidrogenación catalítica con catalizadores de hidrogenación o con hidruros metálicos complejos.

10 3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-(meta-aciloxifenil)-1-hidroxi-2-N-alcoholamino-etanos.

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

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

Madrid, 19 MAYO 1975

P.A.  
Fernando de Elizaburu  
For Poder.  


12.5.75  
IAG/

