

441044

Int. Cl. A61K/107D

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de registro de patente de invención, que por veinte años, se solicita para todo el territorio nacional, a favor de la firma CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY C.E.R.M., de nacionalidad francesa residente en 63201 RIOM (Francia) Route de Marsat, con prioridad de la Patente francesa núm. 74/32.806 de fecha 30 de Septiembre de 1.974, - - - - -

p o r

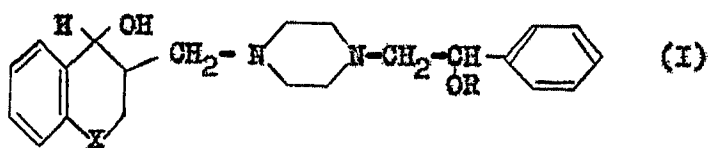
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS QUIMICOS UTILIZABLES COMO BRONCOESPASMODICOS"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para obtener unos nuevos aminoalcoholes utilizables como medicamentos en razón de su actividad broncoespasmolítica

POOR QUALITY

Estos compuestos responden a la fórmula siguiente:

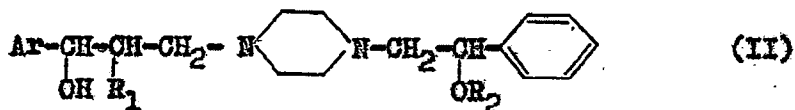
5



en la cual, R representa un radical alquilo inferior y X un átomo de oxígeno o un residuo $-(CH_2)_n-$ con $n=0$ ó 1.

10

La misma solicitante ha dado ya a conocer, por su actividad espasmolítica, unos compuestos de estructura general:



15

en la que Ar representa un residuo aromático y R_1 y R_2 un radical alquilo.

20

Los compuestos a que se refiere la presente invención - presentan un encadenamiento que es posible aproximar al de los compuestos de la fórmula II, pero que se distingue fundamentalmente por el hecho de que la función alcohol secundaria se encuentra ligada, no a una cadena lineal sino a una estructura ciclónica.

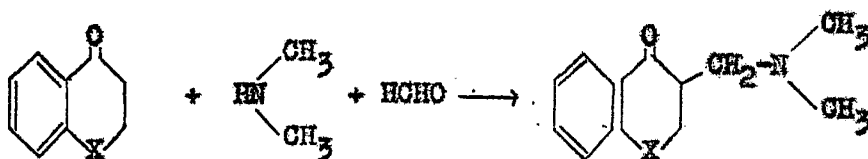
25

Una tal modificación estructural solo ha sido posible - mediante la búsqueda de una síntesis diferente a la utilizada para los compuestos de la fórmula II. El objeto de la invención reside por tanto en el procedimiento particular utilizado para obtener los citados compuestos.

30

Este procedimiento consiste en la sucesión de las tres etapas reaccionales siguientes:

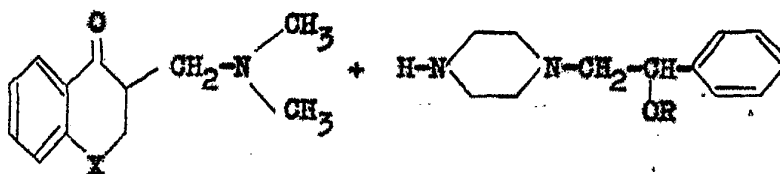
En la primera etapa, se efectúa una condensación de Mannich a partir de una benzociclanona, de clorhidrato de dimetilamina y de paraformaldehído.



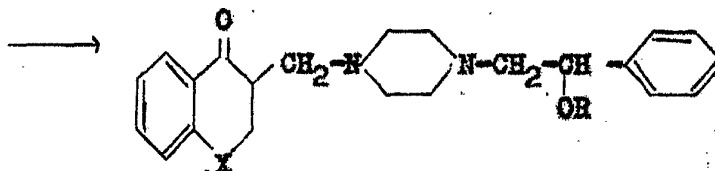
35

En una segunda etapa, el producto obtenido anteriormente es sometido a una transaminación en presencia de N-(2-fenil-2-alcóxi) etil piperacina en un solvente aromático tal como el benceno.

40

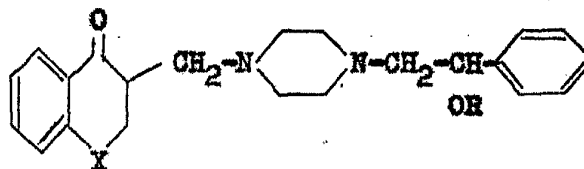


45

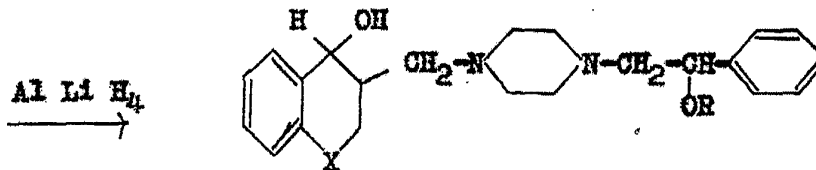


En una tercera etapa, las aminocetonas así obtenidas son reducidas en aminoalcoholes por el hidruro mixto de aluminio y de litio en medio éter anhidro.

50



55



60

Primera etapa

Se someten a reflujo durante 1 hora 0,5 M (45,8 g) de tetralona, 0,35 M (28,2 g) de clorhidrato de dimetilamina, 10,5 g (0,35 M) de trioximetileno en 100 ml de etanol absoluto al que se ha añadido una gota de ácido clorhídrico concentrado.

65

Después de una hora a reflujo, se añaden 5 g de trioxime-
tileno y se somete de nuevo a reflujo durante seis horas.
El contenido de la vasija es concentrado al tercio y el preci-
pitado lavado en acetona caliente, secado y luego utiliza-
do bajo esta forma en la etapa siguiente:

70

Obtenido: 23 g Rendimiento: 64 %

Segunda etapa

Se someten a reflujo en 30 ml de benceno, 23 g (0,116 M) del compuesto obtenido en la primera etapa y 13,2 g (0,06 M) de (2-metoxi 2-fenil) etil piperacina durante 20 horas - aproximadamente. Se filtra seguidamente el precipitado de clorhidrato de dimetilamina, y se le lava con benceno. Las soluciones bencénicas están concentradas.

75

La base cristalizada obtenida es recristalizada en iso-
propanol (F= 110 °C). El tratamiento por alcohol saturado de HCl produce, después de elaboración, a 23 g (Rendimien-
to = 86 %) de diclorhidrato de 2 - [4- (2-metoxi 2-fenil) etil piperacina] metil tetralona.

80

Tercera etapa

Se ponen en suspensión 8,4 g (0,22 M) de hidruro de li-
tio y de aluminio en 200 ml de éter anhidro y se añaden en
pequeñas cantidades 23 g (0,05 M) del diclorhidrato obteni-
do en la etapa anterior. Se somete a reflujo durante 20 ho-
ras. El sobrante de hidruro es destruido por adición de ace-
tato de etilo y, después, de agua saturada de H₂Cl.

85

Después de la extracción, se obtienen: 18,4 g del com-
puesto del enunciado, bajo la forma de base en bruto (Ren-
dimiento cuantitativo). El diclorhidrato es seguidamente -
precipitado con etanol saturado de HCl y recristalizado en
isopropanol.

90

Fusión = 242 °C Dosificación HCl-Teórica: 16,10 %

95

Obtenida: 15,98 %

La siguiente Tabla I indica, a título no limitativo, las características de algunos compuestos obtenidos según el procedimiento de la invención:

100 TABLA I

Compuesto nº	X	R	Sal	P	M		0%	8%	8%
1	-O-	-CH ₃	2 HCl	20380	455,44	Calculado Obtenido	60,65 61,2	5,97 5,32	4,56 4,54
2	-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	2 HCl	22090	465,5	Calculado obtenido	64,23 62,80	7,76 7,84	5,50 5,90
3	-CH ₂ -	-CH ₃	2 HCl	24290	453,47	Calculado obtenido	63,57 62,92	7,55 7,42	6,18 6,24
4	≡	-CH ₃	2 HCl	21090	438,43	Calculado obtenido	63,01 62,57	7,13 7,40	6,39 6,27

115 Para el compuesto nº 4, X (≡) corresponde a $-(CH_2)_5-$, es decir a una simple unión en el ciclo que, entonces, es un ciclo con cinco átomos de carbono.

Las propiedades broncoespasmodicas de estos compuestos han sido estudiadas mediante la aplicación de la siguiente prueba farmacológica:

120 1) BRONCOESPASMO HISTAMINICO EN LA COBAYA.

La técnica utilizada es la del aerosol de histamina.

Las cobayas, de cualquier sexo, pesando de 250 a 400 gramos, son colocadas en un recinto por el que circula un aerosol de histamina al 3 por 1000 en una mezcla de agua destilada y glicerina al 20 %.

125 Los animales son sacados del recinto en cuanto caen en un síncope asfíctico y es anotada la duración de la exposición.

130

ción. Este valor sirve como valor testigo ya que, veinticuatro horas más tarde, los mismos animales son tratados por vía oral. Pasados 45 minutos, ellos son sometidos de nuevo al aerosol. Los animales que resistan diez minutos más que la víspera son considerados como protegidos por el tratamiento.

135

El producto es administrado a lotes de diez animales. La primera dosis utilizada es de 50 mg/kg P.O. Si el producto es activo, las posologías son rebajadas hasta que se pueda establecer la dosis eficaz 50 por el método de linearización.

140

Los resultados están consignados en la Tabla II, en la que además se encuentra indicada la toxicidad aguda en el ratón por vía oral evaluada según el método de BERBERG y KARBER - Arch. Exp. Path. Pharm. 177, 379, 1935.

TABLA II

145

COMPUESTO Nº	ACTIVIDAD BRONCOESPAEMOLITICA		ED 50 en mg/kg P.O.	TOXICIDAD AGUDA en mg/kg P.O.
	% actividad	N		
1	70	10		400
2	100	10	4,9] 4,3/7,1 [400
3	100	5	1,6] 0,9/2,9 [300
4	100	5	9,3] 6,8/12,8 [300
DEXTROMETORAN.	0	10		
DIFENHIDRAMINA.	93 a 10 mg/kg	15	4,5] 3,4/5,9 [

150

155

ED 50: Dosis eficaz 50 calculada por el método de linearización.

] [; Intervalo de confianza, un 5 % de ED 50

160

E: Dosis utilizada = 25 mg/kg P.O.

EE: Dosis utilizada = 100 mg/kg P.O.

Estos resultados demuestran que los compuestos estudiados poseen buenas propiedades broncoespasmodicas.

165

Otras pruebas complementarias (particularmente, la prueba de DOMENJOZ R. [Arch. Exp. Pathol. v. Pharmacol. 215, 19, 1952, 7] han permitido igualmente descubrir una actividad antitusiva, en especial para el compuesto nº 2 en el que se observa una inhibición de la tos del 83 % para una dosis de 20 mg/Kg por vía intraduodenal.

170

Por lo tanto, en asociación con los excipientes farmacéuticos habituales, parece posible el utilizar estos compuestos en terapéutica para el tratamiento de las afecciones broncopulmonares, en unas dosis diarias que pueden estar comprendidas entre 10 y 500 mg.

N O T A

175

EN RESUMEN: La Patente de Invención, que por veinte años se solicita para todo el territorio nacional, con prioridad de la Patente francesa n.º. 74/32 806 de fecha 30 de Septiembre de 1.974, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

180

1.ª.-"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS QUÍMICOS UTILIZABLES COMO BRONCOESPASMODICOS", consistente en la sucesión de tres etapas reaccionales, caracterizado porque, en una primera etapa, se efectúa una condensación de Mannich a partir de una benzociclanona, de clorhidrato de dimetilamina y de paraformaldehído convenientemente dosificados; en una segunda etapa, el producto obtenido anteriormente es sometido a una transaminación en presencia de N-(2-fenil 2 alcoxi) etil piperacina, en un solvente aromático tal como el benceno; y, en una tercera

185

190

etapa, las aminocetonas así obtenidas son reducidas en amino

alcoholes por el hidruro mixto de aluminio y de litio en medio éter anhidro.

195

2a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención, que por veinte años, se solicita para todo el territorio nacional. - - - - -

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS QUÍMICOS UTILIZABLES COMO BRONCOESPASMOLITICOS"

200

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva, que consta de ocho páginas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 de Septiembre de 1.975

P.A.,

ANTONIO ARIZA

P. P.


Firmado: JUAN GUERRERO