

1972  
A.C.C.  
M.C.

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N  
=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI  
TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en Tó u. 1-5,  
Budapest IV, Hungría, relativa a:

"METODO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS  
ESTERES BASICOS"

=====

Inventores: Kálmán Harsányi, László Szekeres,  
Gergely Héja, Gyula Papp, Dezsó  
Korbonits y Pál Kiss

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº  
CI-1231 de fecha 28 Abril 1972.

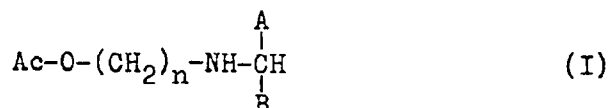
Nota: Solicitada como división de la so-  
licitud de patente de invención  
414.148.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C 07 C

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un método pa  
ra la fabricación de nuevos ésteres básicos terapéuticamen  
te valiosos y sus sales terapéuticamente utilizables, éste  
res y sales que se incluyen en la expresión "derivados és-  
teres básicos". - - - - -

Del círculo de compuestos que se encuentran cerca  
nos al grupo de compuestos de la fórmula general - - - - -



son conocidos los ésteres de p-alcoxi-ácido benzoico-aminoe  
tanol descritos en la patente USA Nº 2 372 116, los cuales  
poseen un efecto anestésico local. En estos compuestos, el  
substituyente en el átomo de nitrógeno es un grupo alquilo  
primario con una cadena de carbono de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>. Del círculo de  
los ésteres del ácido p-butoxi benzoico han sido descritos  
otros compuestos (J.A.C.S. 64, 1961, 1962: Bota-n. Gaz. 107,  
476 /1946/). Numerosas publicaciones se ocupan de los éste-  
res del ácido p-aminobenzoico que se forman mediante amino-  
alcoholes, de los cuales los p-aminobenzoatos formados me-  
diante los aminoalcoholes utilizados por nosotros figuran  
en las siguientes publicaciones: J.A.C.S. 59, 2251, 2280

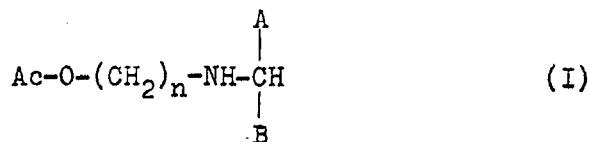
(1937); 66, 1738, 1747, 1753 (1944); 67, 933 (1945); U.S.P. 2 363 018, 2 363 083, 2 339 914; Arzneimittel-Forschung 17, 1491 (1967). - - - - -

5. En los últimos tiempos han sido dadas a conocer las sustancias descritas en DOS 1 802 656, de las cuales el 3-(3,3-difenilpropilamino)-propil-3,4,5-trimetoxibenzoato hidrocloreto fue descrito farmacológicamente con más detalle como medio dilatador coronario (Arzneimittel-Forschung 21, 1628 /1971/). - - - - -

10. Este compuesto es parcialmente diferente en sus efectos respecto a los compuestos de la fórmula general (I), y parcialmente fue considerablemente más tóxico según nuestros ensayos realizados en ratas y en perros. - - - - -

15. Administrado a perros en dosis de dilatación coronaria, el compuesto produjo frecuentemente perturbaciones del electrocardiograma y no pudo eliminarse por lavado en el nervio aislado de rana. - - - - -

Los compuestos fabricados según la invención corresponden a la fórmula general - - - - -



20. en cuya fórmula el significado de Ac es un grupo benzoilo substituido con por lo menos 2 átomos de halógeno, con un

- grupo alquilo bajo, alcoxi bajo, hidroxilo, nitro y/o sulfamoilo; o un grupo fenilacetilo o  $\beta$ -fenilpropionilo o  $\gamma$ -fenilbutirilo substituido, en su caso, con uno o varios átomos de halógeno, con un grupo alquilo bajo, alcoxi bajo, hidroxilo, nitro y/o sulfamoilo; o el radical de ácido de un ácido carboxílico heterocíclico, substituido en su caso, y que contiene por lo menos un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno y/o azufre; - - - - -
- n significa un número entero de 2-4; - - - - -
10. A significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo bajo; B significa un grupo alquilo con 1-6 átomos de carbono, un grupo fenilo o bencilo, en cuyo caso en los dos últimos grupos el anillo de fenilo puede estar substituido, en su caso, por uno o varios grupos alcoxi y/o hidroxilo. -
15. o A y B pueden formar conjuntamente con el átomo de carbono el anillo cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono con el que enlaza, con la condición de que cuando A significa un grupo metilo, B no puede representar ningún grupo bencilo. - - -

20. La presente invención comprende también la fabricación de sales de adición de ácidos de los compuestos de la fórmula general (I) adecuadas para la aplicación terapéutica. - - - - -

Bajo la expresión "grupo alquilo bajo" utilizado en la descripción, hay que entender cadenas rectas o ramifi

- cadras con 1-6 átomos de carbono, preferentemente grupos con 1-4 átomos de carbono (por ejemplo grupo metilo, etilo, n-pròpilo o isobutilo, etc.). La expresión "grupo alcoxi bajo" se refiere a grupos alcoxi con 1-6 átomos de carbono,
5. preferentemente grupos con una cadena de carbono recta o ramificada que contiene 1-4 átomos de carbono (por ejemplo, grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.). La expresión átomo de halógeno comprende todos los cuatro átomos de halógeno, es decir, los átomos de cloro, bromo, yodo y flúor, salvo
10. en el caso de que se indique expresamente otra cosa. - - -

- El significado de Ac puede ser, en su caso, el radical de ácido de un ácido carboxílico heterocíclico sustituido que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El anillo heterocíclico puede ser monocíclico o bicíclico. Son ventajosos los radicales de ácido de los ácidos carboxílicos monocíclicos, heterocíclicos con 5 o 6 eslabones. El radical Ac de ácido puede formarse ventajosamente de los siguientes ácidos carboxílicos heterocíclicos:
15. ácido furan-2-carboxílico, ácido pirrolcarboxílico, ácidos tiofencarboxílicos, ácidos piperidincarboxílicos, ácidos conolincarboxílicos, ácidos indolcarboxílicos, ácidos isoquinolcarboxílicos, etc. El anillo heterocíclico puede llevar también, si se desea, uno o varios substituyentes. Los substituyentes pueden ser, en su caso, los siguientes:
20. átomo de halógeno, grupos amino, nitro, alcoxi, alquilo, cianógeno y sulfamoilo. Cuando Ac significa el radical de ácido de algún ácido carboxílico heterocíclico, represen
- 25.

ta preferentemente un radical de 2-furoilo o un grupo nicotinoilo. - - - - -

Los ésteres básicos que pueden fabricarse con el procedimiento según la presente invención, forman con ácidos sales de adición. Para la formación de las sales pueden utilizarse ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico) o ácidos carboxílicos (por ejemplo ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico o ácido etilendisulfónico).

5. - - - - -
10. - - - - -

Son representantes particularmente ventajosos de los compuestos de la fórmula general (I) que se pueden fabricar según la presente invención los siguientes derivados:

- N-2-hidroxietyl-1-feniletilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato; -
15. N-2-hidroxietyl-2-propilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato; - - -
- N-2-hidroxiethylciclohexilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato; - -
- N-2-hidroxietyl-3,4-dimetoxifeniletilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato; - - - - -
- N-2-hidroxietyl-1-feniletilaminonicotinato; - - - - -
20. N-2-hidroxiethylciclohexilaminonicotinato; - - - - -
- N-2-hidroxietyl-2-propilaminonicotinato; - - - - -

- N-2-hidroxietil-2-propilamino-3,4-dimetoxibenzoato; - - - -
- N-3-hidroxiopropil-2-propilamino-3,4-dimetoxibenzoato; - - -
- N-3-hidroxiopropilciclohexilamino-3,4-dimetoxibenzoato; - -
- N-3-hidroxiopropilciclohexilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato; -
- 5. N-2-hidroxietil-3,4-dimetoxifeniletilamino-3,4-dimetoxibenzoato; - - - - -
- N-2-hidroxietilcicloheptilamino-3,4,4-trimetoxibenzoato; -
- N-2-hidroxietil-1-ciclohexilamino-3,4-dimetoxifenilacetato;
- N-2-hidroxietilciclohexilamino-2-furoato; - - - - -
- 10. N-2-ciclopentilaminoetil-3,4,5-trimetoxibenzoato; - - - -
- N-2-ciclohexilaminoetil-2-cloro-5-sulfamoil-benzoato; - - -
- N-2-ciclohexilaminoetil-3-sulfamoilo-4-clorobenzoato; - - -
- N-2-ciclohexilaminoetil-3-nitro-4-cloro-5-sulfamoilbenzoato;
- N-2-ciclohexilaminoetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzoato; - -
- 15. N-2-ciclohexilaminoetil-3-metil-5-fenil-isoxazol-4-carboxilato; - - - - -
- N-2-ciclohexilaminoetil-2,4-diclorobenzoato - - - - -
- y las sales de adición de los compuestos arriba indicados, particularmente los hidrocioruros o los dihidrocioruros, respectivamente.
- 20. - - - - -



c) transformando un éster ω-halógeno o sulfonilo  
xi de la fórmula general - - - - -



(en cuya fórmula Ac y n tienen el significado indicado más  
arriba e Y significa un átomo de halógeno o un grupo sulfo  
niloxi) con una amina de la fórmula general - - - - -

5.



(en cuya fórmula A y B tienen el significado arriba indica  
do); o - - - - -

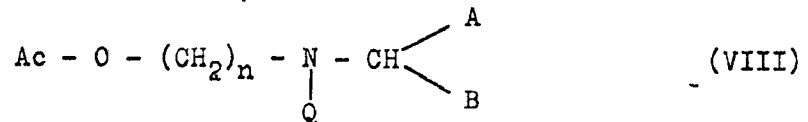
10.

d) en el caso de la fabricación de un compuesto  
de la fórmula general (I) (en cuya fórmula Ac, A, B y n tie  
nen el significado arriba indicado), haciendo reaccionar un  
compuesto de la fórmula general - - - - -



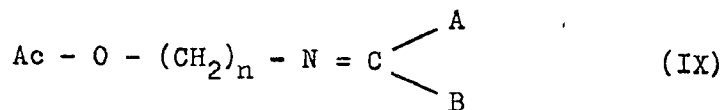
con la sal del aminoalcohol de la fórmula general (III); o

e) eliminando de un éster de aminoalcohol tercia  
rio de la fórmula general - - - - -



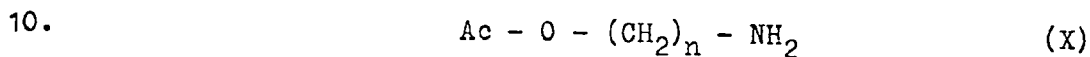
(en cuya fórmula Ac, n, A y B tienen el significado arriba indicado y Q significa un grupo eliminable mediante hidrogenólisis) o de su sal el grupo Q mediante hidrogenólisis; o

5. f) saturando en un compuesto de la fórmula general -----



(en cuya fórmula Ac, n, A y B tienen el significado arriba indicado) el enlace de azometino; o -----

g) alquilizando un éster de aminoalcohol de la fórmula general -----



(en cuya fórmula Ac y n tienen el significado arriba indicado) o su sal con un compuesto de la fórmula general -----

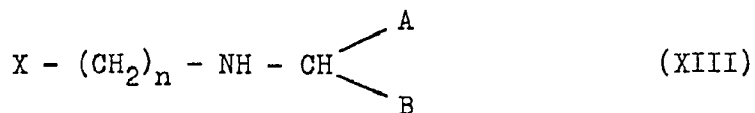


15. (en cuya fórmula A y B tienen el significado arriba indicado e Y significa un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloxi); o -----

h) haciendo reaccionar una sal de la fórmula general -----

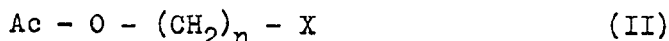


(en cuya fórmula Ac tiene el significado arriba indicado y Me significa un átomo de metal) con una amina de la fórmula general. - - - - -



5. (en cuya fórmula A, B e Y tienen el significado arriba indicado) y convirtiendo, en el caso de desearse, un éster básico obtenido de este modo de la fórmula general (I) en una sal o liberándolo de una sal. - - - - -

10. Más particularmente, se reivindican en la presente las variantes c) y g). Según ello, se reivindica un método para la fabricación de derivados ésteres básicos (comprendiendo sus sales terapéuticamente adecuadas), caracterizado esencialmente porque un compuesto de la fórmula - - - - -



se combina con un compuesto de la fórmula - - - - -



15. y se transforma en el caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula I en una sal de adición de ácido, o se libera de una sal (en las cuales fórmulas Ac, n, A y B tienen el signifi

cado indicado anteriormente; X significa halógeno o sulfoniloxi e Y significa amino o X significa amino e Y halógeno o sulfoniloxi; pudiéndose aplicar también el compuesto amino en la forma de su sal). - - - - -

5. Según la variante c) de la presente invención, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (V) con una amina de la fórmula general (VI). En la fórmula general (V), Y significa un grupo saliente, preferentemente en el átomo halógeno (por ejemplo, átomo de cloro o de bromo) o un grupo sulfoniloxi (por ejemplo, grupo metansulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi). La reacción se efectúa preferentemente en la presencia de un ligante de ácido. Como ligantes de ácido se utilizan ventajosamente aminas terciarias (por ejemplo piridina o trietilamina) o el exceso de la amina de la fórmula general (VI). La reacción puede efectuarse preferentemente en un disolvente orgánico aprótico dipolar (por ejemplo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido). - - - - -
- 10.
- 15.

20. Según la variante g) de la presente invención, se hace reaccionar una sal del éster de aminoalcohol primario de la fórmula general (X) con un compuesto de la fórmula general (XI). En el compuesto de la fórmula general (XI), X significa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno (por ejemplo átomo de cloro o de bromo), un grupo sulfoniloxi (por ejemplo, grupo metansulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi). La alquilización puede efectuarse preferentemente en un medio dipolar, aprótico
- 25.

(por ejemplo, dimetilformamida o dimetilsulfonil). - - - -

5. Los compuestos de la fórmula general (I) obtenidos de este modo pueden transformarse, en el caso de desearse, en sus sales de adición terapéuticamente aplicables. La formación de las sales puede efectuarse de un modo de por sí conocido, por ejemplo de tal manera que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula general (I) en un disolvente orgánico inerte con el ácido correspondiente. - - - - -

10. Además, los compuestos de la fórmula general (I) pueden liberarse de sus sales mediante álcalis. Las sales terapéuticamente no utilizables pueden transformarse de modo conocido en sales terapéuticamente utilizables. - - - -

15. Los materiales de partida utilizables en el procedimiento según la presente invención son compuestos conocidos o pueden fabricarse de manera análoga a los compuestos conocidos. Los materiales de partida de las fórmulas generales (II) y (III) son compuestos conocidos. - - - - -

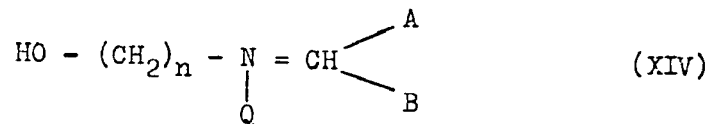
20. Los materiales de partida de la fórmula general (IV) pueden fabricarse haciendo reaccionar un halogenuro de ácido cualquiera de la fórmula general (II) en presencia de un ligante de ácido con un aminoalcohol de la fórmula general (III). Los materiales de partida de las fórmulas generales (V) y (VI) son igualmente conocidos. - - - - -

25. Los compuestos de la fórmula general (VII) se fabrican de ácidos de la fórmula general (II) ( $X = OH$ ) y de

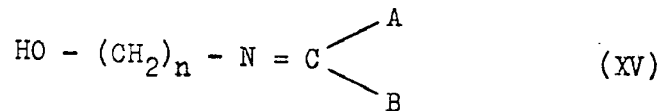
N,N'-carbonildiimidazol. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general (VIII) pueden fabricarse haciendo reaccionar un halogenuro de ácido de la fórmula general (II) y un aminoalcohol de la fórmula general (XIV). - - - - -

5.



Las bases de Schiff de la fórmula general (IX) pueden fabricarse haciendo reaccionar los halogenuros de ácido correspondientes de la fórmula general (II) con compuestos de la fórmula general (XV). - - - - -



10. Los compuestos de las fórmulas generales (X)-(XIII) pueden fabricarse con métodos de por sí conocidos. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general (I) poseen entre otras características un efecto anestésico local, de antifibrilación y de antiarritmia. Los siguientes ensayos demuestran el efecto farmacológico de estos compuestos: - -

15.

1) Supresión de la arritmia de estrofantina en pe rros; - - - - -

En perros, los cuales habían sido narcotizados con

- Nembutal (25 mg/Kg por vía intravenosa) se produjo una perturbación del ritmo cardíaco en función de la sensibilidad de los animales mediante una infusión intravenosa lenta de 40-80 mg/Kg de estrofantina. Después de aparecer frecuentes extrasístoles ventriculares, los compuestos objetos de ensayo se inyectaron en dosis crecientes por vía intravenosa y su efecto supresor de la arritmia puede considerarse como positivo si después de terminar el efecto de los compuestos se vuelve a presentar la perturbación del ritmo cardíaco. (La Tabla I contiene los resultados obtenidos). - -
- 5.
- 10.

TABLA I

Nombre del compuesto	Dosis mg/Kg i.v.	U n	Duración de la supresión de la arritmia por estrofantina (segundos)
<u>1</u>	2	5	213
	4	4	260
<u>2</u>	0,5	4	145
	1	4	228
	2	6	287

2) Efecto antifibrilante en la aurícula y en el ventrículo de gatos: - - - - -

- En gatos que fueron narcotizados con una mezcla de cloralosa y uretano (60/300 mg/Kg i.p.), se excitaron la aurícula y el ventrículo derecho mediante un electrodo bipo
- 15.

lar de plata durante 1 mseg con una frecuencia de 20 Hz mediante impulsos de corriente rectangulares. A continuación se determinó el valor de umbral de la intensidad de corriente (el llamado umbral de fibrilación) el cual es necesario para provocar la fibrilación de la aurícula y del ventrículo. Al ensayar los compuestos se estudió hasta que extremo los mismos, inyectados por vía intravenosa, son capaces de aumentar el umbral de fibrilación. (British J. Pharmacol. 17, 167 /1961/). - - - - -

5.

10.

(La Tabla II contiene los resultados obtenidos).-

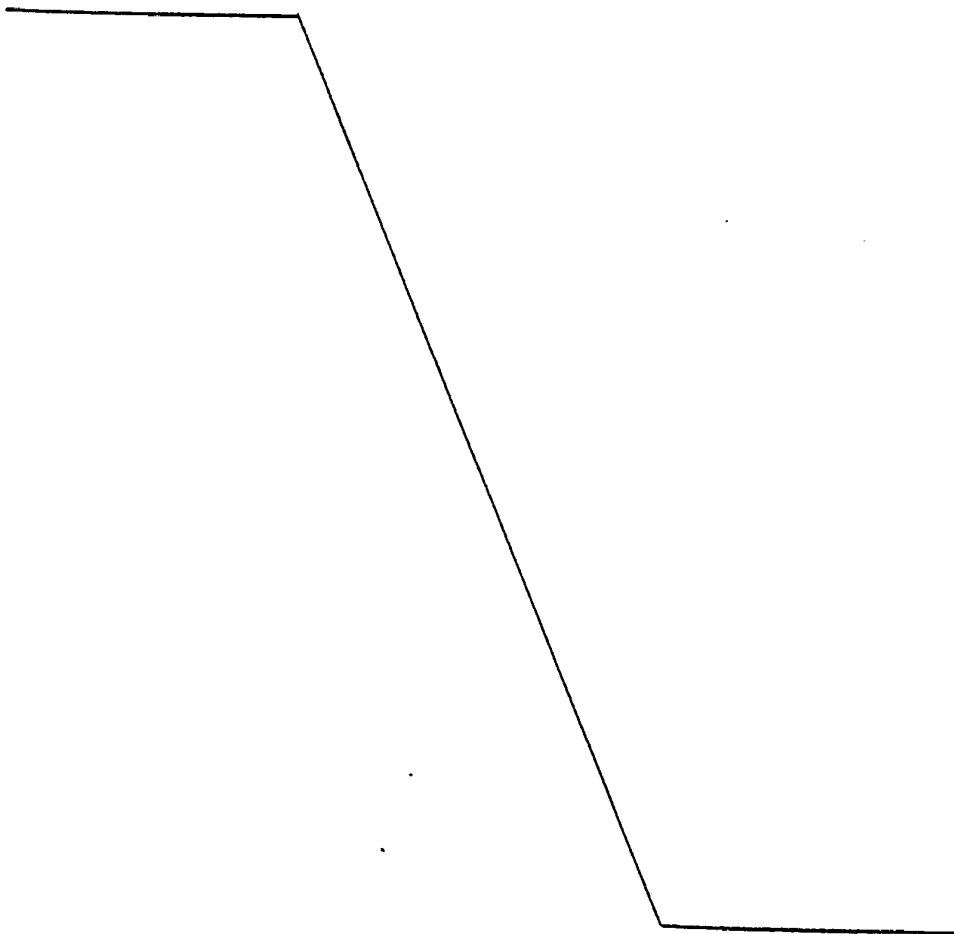


TABLA II

Nombre del com- puesto	Dosis mg/Kg i.v.	n	Umbral de fibrilación de la aurícula			Umbral de fibrilación del ventrículo		
			Valor base (mA)	Valor mo- dificado (mA)	Desviación del valor base (%)	Valor base	Valor mo- dificado	Desviación del valor base (%)
1 =	2	5	0,88	1,02	+ 16	0,88	0,97	+ 10
2 =	2	10	0,55	0,66	+ 20	0,69	0,82	+ 19
	4	15	0,64	0,90	+ 41	0,75	0,99	+ 32
	6	10	0,57	0,89	+ 56	0,98	1,46	+ 49
3 =	2	15	0,67	0,95	+ 42	0,76	1,02	+ 34
	4	16	0,66	1,02	+ 55	0,67	1,19	+ 75
	6	11	0,66	1,18	+ 79	0,76	1,68	+121

3) Influencia ejercida sobre las características electrofisiológicas de la aurícula derecha o izquierda aislada de la liebre: - - - - -

5. En la aurícula derecha, aislada y sobreviviente en una solución de Locke de 32°, de liebres que habían sido sacrificadas mediante un golpe en la nuca, se determinó la frecuencia espontánea, y en la aurícula izquierda, en cambio, el umbral eléctrico, la velocidad de la conducción del estímulo y la frecuencia máxima de propulsión. (Más detalles en: Szekeres, L., Papp, J. Gy. : Experimental/cardiacc arrhythmias and antiarrhythmic drugs. Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest /1971/). - - -
- 10.

15. El aumento de umbral producido por la acción de la concentración creciente de los diversos compuestos muestra la disminución de la excitabilidad miocárdial, la disminución de la frecuencia máxima de propulsión muestra en cambio el alargamiento del periodo refractario. Los resultados obtenidos están resumidos en las Tablas III/A y III/B. - -

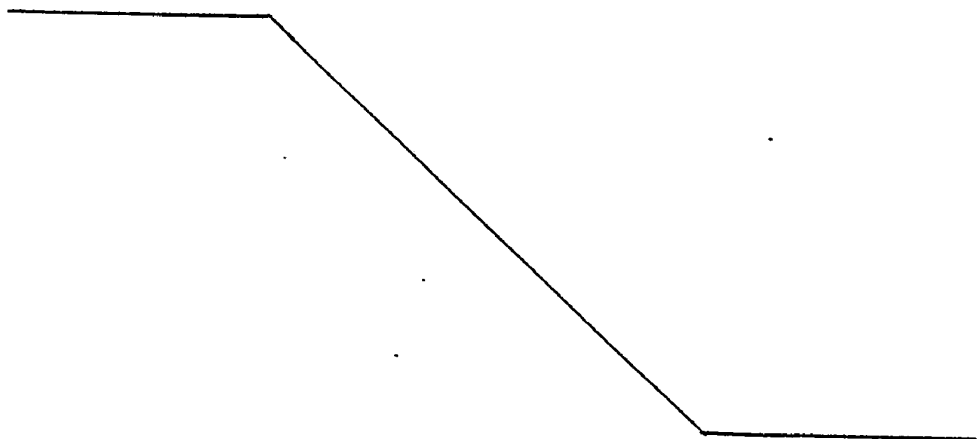


TABLA III/A

Nombre del com- puesto	Concen- tración (mg/l)	n	Frecuencia espontánea/min		Umbral de excitación eléctrica			
			Valor base	Valor mo- dificado	Desviación del valor base (%)	Valor base	Valor mo- dificado	Desviación del valor base (%)
1 =	5	4	133	121	- 9	0,27	0,32	+ 18
	10	4	142	115	-19	0,20	0,21	+ 5
2 =	5	4	137	134	- 9	0,30	0,39	+ 30
	10	4	150	120	-20	0,37	0,62	+ 68
3 =	1	4	121	116	- 4	0,25	0,26	+ 4
	5	4	154	136	-12	0,24	0,31	+ 29
	10	4	141	120	-15	0,54	1,71	+217

TABLA III/B

Nombre del compuesto	Concentración mg/l	n	Velocidad de la conducción del estímulo		Frecuencia máxima de propulsión/min			
			Valor base	Valor mo dificado	Desviación del valor base (%)	Valor base	Valor mo dificado	Desviación del valor base (%)
1 =	5	4	0,40	0,34	- 15	319	267	- 16
	10	4	0,52	0,43	- 17	360	280	- 22
2 =	5	4	0,39	0,32	- 18	422	334	- 21
	10	4	0,44	0,32	- 27	308	251	- 18
3 =	1	4	0,52	0,49	- 6	379	352	- 7
	5	4	0,57	0,34	- 40	402	264	- 34
	10	4	0,44	0,20	- 54	392	226	- 42

4) Efecto anestésico local: - - - - -

5. El efecto anestésico local característico de la mayoría de los medios antiarrítmicos se estudió en el nervio ciático aislado de las ranas. Como medida de la actividad anestésica local sirvió la determinación de la dosis que reduce en un 50% el potencial de acción derivable cuando se excita el nervio ( $ED_{50}$ ). Los resultados están contenidos en la Tabla IV. - - - - -

5) Toxicidad: - - - - -

10. Los ensayos de toxicidad aguda se efectuaron en ratas de 150-200 gramos de peso. La inyección de la dosis se efectúa en la vena de la cola, durante un máximo de 5 segundos, con un volumen de 0,2 ml/100 g. La evaluación del valor  $LD_{50}$  y de los límites de la confiabilidad se efectuó  
15. mediante la determinación del número de animales muertos en 24 horas (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 /1949/). - - - - -

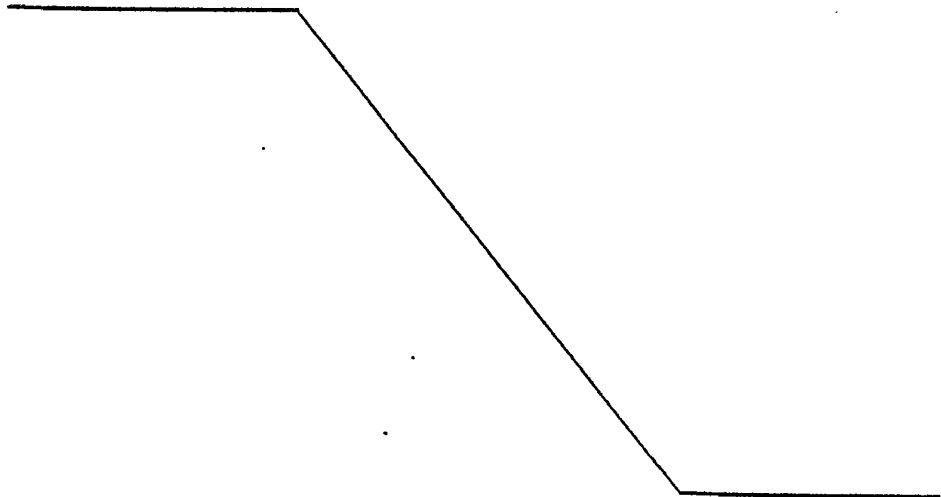


TABLA IV

Nombre del compuesto	Concentración mg/l	n	Disminución de la amplitud del potencial de acción del nervio ciático (%)	ED <sub>50</sub> (mg/ml)
1 =	0,1	2	37	0,71
	0,5	4	48	
	5	4	83	
2 =	0,5	6	47	0,57
	1	4	58	
	2,5	5	79	
3 =	0,1	2	26	0,45
	0,5	6	55	
	1	6	70	

En las Tablas se utilizaron los siguientes compues  
tos de ensayo: - - - - -

- 1 = N-2-hidroxietyl-1-feniletilamino-3,4,5-trimetoxibenzoa  
tohidrocloruro, - - - - -
- 5. 2 = N-2-hidroxietyl-2-propilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato-  
hidrocloruro, - - - - -
- 3 = N-2-hidroxietyl-ciclohexilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato  
hidrocloruro, - - - - -
- 4 = N-2-hidroxietyl-3,4-dimetoxifeniletilamino-3,4,5-trime  
10. toxibenzoatohidrocloruro, - - - - -
- 5 = N-2-hidroxietyl-1-feniletilaminonicotinatodihidrocloru  
ro, - - - - -
- 6 = N-2-hidroxietyl-ciclohexilaminonicotinatodihidrocloru-  
ro, - - - - -
- 15. 7 = N-2-hidroxietyl-2-propilaminonicotinatohidrocloruro, -  
8 = N-2-hidroxietyl-2-propilamino-3,4-dimetoxibenzoatohidro  
cloruro, - - - - -
- 9 = N-3-hidroxi-propil-2-propilamino-3,4-dimetoxibenzoatohi  
drocloruro, - - - - -
- 20. 10 = N-3-hidroxi-propil-ciclohexilamino-3,4-dimetoxibenzoato-  
hidrocloruro, - - - - -
- 11 = N-3-hidroxi-propil-ciclohexilamino-3,4,5-trimetoxibenzoa  
tohidrocloruro, - - - - -

- 12 = N-2-hidroxietyl-3,4-dimetoxifeniletilamino-3,4-dimeto-  
xibenzoatohidrocloruro, - - - - -
- 13 = N-2-hidroxietyl cicloheptilamino-3,4,5-trimetoxibenzoa-  
tohidrocloruro, - - - - -
5. 14 = N-2-hidroxietyl ciclohexilamino-3,4-dimetoxifenilaceta-  
tohidrocloruro, - - - - -
- 15 = N-2-hidroxietyl ciclohexilamino-2-furoatohidrocloruro,-
- 16 = N-2-ciclopentilaminoetyl-3,4,5-trimetoxibenzoatohidro-  
cloruro, - - - - -
10. 17 = N-2-ciclohexilaminoetyl-2-cloro-5-sulfamoilbenzoatohi-  
drocloruro, - - - - -
- 18 = N-2-ciclohexilaminoetyl-3-sulfamoil-4-clorobenzoatohi-  
drocloruro, - - - - -
- 19 = N-2-ciclohexilaminoetyl-3-nitro-4-cloro-5-sulfamoilben-  
zoatohidrocloruro, - - - - -
15. 20 = N-2-ciclohexilaminoetyl-3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzoato  
hidrocloruro, - - - - -
- 21 = N-2-ciclohexilaminoetyl-3-metil-5-fenilisoazol-4-car-  
boxilatohidrocloruro, - - - - -
20. 22 = N-2-ciclohexilaminoetyl-2,4-diclorbenzoatohidrocloru-  
ro. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general (I) y sus sa

- les terapéuticamente adecuadas pueden utilizarse en la terapia en la forma de preparados terapéuticos que contienen la sustancia activa y diluyentes y portadores orgánicos e inorgánicos inertes, no tóxicos, adecuados para la dosificación enteral y parenteral. Como portadores pueden utilizarse, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, carbonato de calcio, almidón, agua, polialquilenglicoles, etc. Los preparados pueden formularse en forma sólida (por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas), semisólida (por ejemplo pomada) o líquida (por ejemplo solución, suspensión, emulsión). Los preparados pueden esterilizarse, en su caso, y/o contener materiales auxiliares (por ejemplo dispersantes, emulgentes y humectantes) y contener además otros compuestos terapéuticamente activos. - - - - -
- 5.
- 10.
15. Otros detalles del presente procedimiento se dan a conocer en el ejemplo, sin que por ello la invención quede limitada al mismo. - - - - -

Ejemplo 1

- 5,95 g de ciclohexilamina se disuelven en 10 ml de dimetilsulfóxido, y a continuación se añade una solución de 5,5 g de 3,4,5-trimetoxi-ácido benzoico- $\beta$ -cloretiléster en 20 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se calienta durante 8 horas en baño de María y se concentra a continuación. El residuo se disuelve en cloroformo, se lava con agua y se satura la fase de cloroformo con gas de ácido clorhídrico. Los cristales precipitados con éter se separan me-
- 20.
- 25.

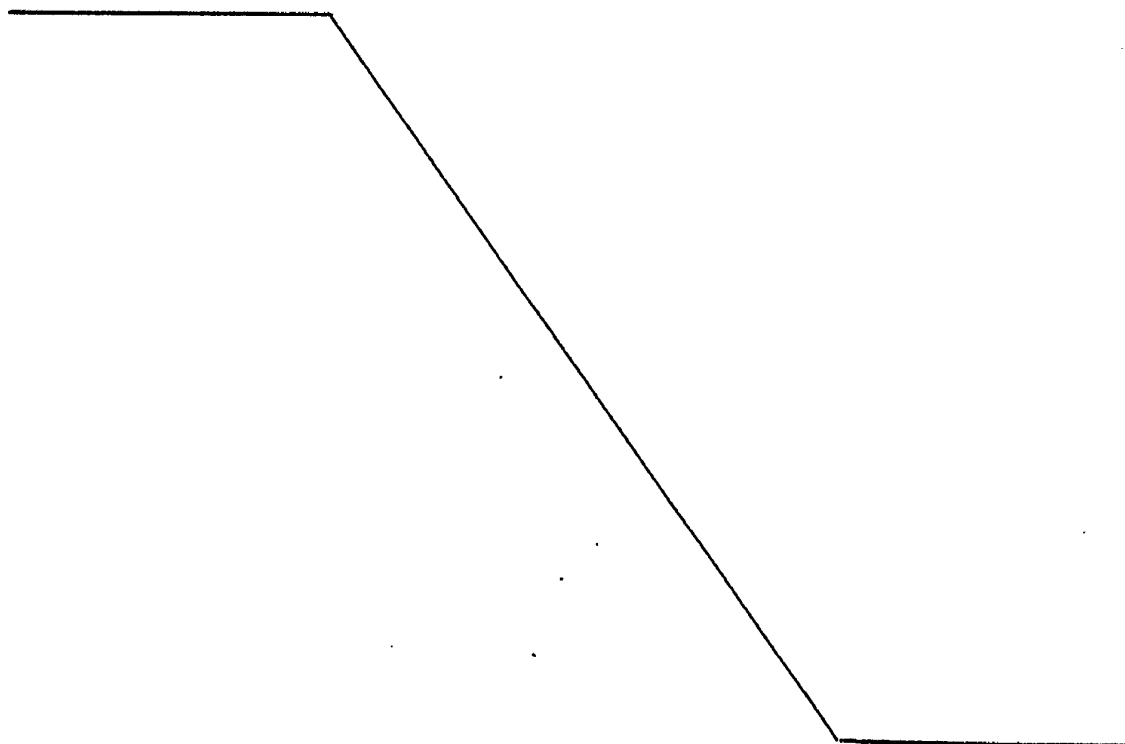
diante filtrado y se recristalizan de etanol. Se obtiene el N-2-hidroxietilciclohexilamino-3,4,5-trimetoxibenzoatohidrocloruro. Punto de fusión: 208-210°C. - - - - -

De manera análoga se obtienen según el método arriba

5. ba indicado los compuestos siguientes. - - - - -

Com- pues to	Ac	n	A	B	Método de fabricación (Ejemplo)	Punto de fusión °C
1	3,4,5-trimetoxibenzoil	2	metil	fenil	6	183-186
2	3,4,5-trimetoxibenzoil	2	metil	metil	6	169-74
3	3,4,5-trimetoxibenzoil	2	A+B	ciclo hexil	1	209-211
4	3,4,5-trimetoxibenzoil	2	hidró geno	3,4-di metoxi bencil	6	149-151
5	Nicotinoil	2	metil	fenil	3	215
6	Nicotinoil	2	A+B	ciclo- hexil	6	150
7	Nicotinoil	2	metil	metil	6	152-158
8	3,4-dimetoxibenzoil	2	metil	metil	6	188-190
9	3,4-dimetoxibenzoil	3	metil	metil	3	168-172
10	3,4-dimetoxibenzoil	3	A+B	ciclo- hexil	6	176-178
11	3,4,5-trimetoxibenzoil	3	A+B	ciclo- hexil	6	173-174
12	3,4-dimetoxibenzoil	2	hidró geno	3,4-di metoxi bencil	6	138-140
13	3,4,5-trimetoxibenzoil	2	A+B	ciclo- heptil	6	176-180
14	3,4-dimetoxifenilacetil	2	A+B	ciclo- hexil	3	138-140

Com- pues to	Ac	n	A	B	Método de fabricación (Ejemplo)	Punto de fusión °C
15	2-furoil	2	A+B	ciclo- hexil	3	205-207
16	3,4,5-trimetoxibenzoil	2	A+B	ciclo- pentil	6	166
17	2-cloro-5-sulfamoilben- zoil	2	A+B	ciclo- hexil	8	216
18	3-sulfamoil-4-cloroben- zoil	2	A+B	ciclo- hexil	7	259
19	3-nitro-4-cloro-5-sul- famoilbenzoil	2	A+B	ciclo- hexil	7	250
20	3,5-dimetoxi-4-hidroxi- benzoil	2	A+B	ciclo- hexil	7	211
21	3-metil-5-fenilisoxa- zolcarbonil	2	A+B	ciclo- hexil	8	140
22	2,4-diclorobenzoil	2	A+B	ciclo- hexil	2	209



Com- pues to Nº	A n á l i s i s ( % )							
	C		H		N		Cl <sup>-</sup>	
	Calcu lado	Encon trado	Calcu lado	Encon trado	Calcu lado	Encon trado	Calcu lado	Encon trado
1	60,67	60,53	6,62	6,7	3,54	3,54	8,96	9,2
2	53,97	54,10	7,25	7,11	4,2	4,33	10,62	10,89
3	58,15	57,56	7,56	7,65	3,75	4,34	9,5	9,65
4	57,95	57,5	6,63	6,5	3,7	2,98	7,77	7,87
5	56,0	56,1	5,85	6,6	8,27	7,3	20,6	19,83
6	52,5	51,4	6,65	6,8	8,8	8,59	22,2	21,07
7	54,0	53,9	7,15	7,9	11,45	11,31	14,5	15,41
8	55,35	55,60	7,3	7,28	4,61	4,38	11,66	11,45
9	56,68	57,26	7,61	7,15	4,4	4,66	11,15	11,04
10	60,4	60,9	7,98	8,01	3,92	4,04	9,91	9,88
11	58,03	59,5	7,79	7,79	3,61	3,64	9,14	8,91
12	59,1	57,9	6,62	7,19	3,29	3,04	8,3	7,75
13	58,79	58,26	7,79	7,9	3,61	3,31	9,14	8,9
14	60,6	58,11	7,88	7,69	3,91	5,16	9,91	9,87
15	57,03	57,86	7,35	7,40	5,12	5,10	12,95	12,63
16	56,85	55,96	7,29	7,27	3,9	4,07	9,87	9,62
17	45,33	45,2	5,58	5,5	7,05	7,09	17,85	17,88±Cl
18	45,34	45,91	5,58	5,64	7,05	7,22	8,92	8,36
19				xx	9,50	9,56	16,03	16,47±Cl
20	56,84	57,05	7,29	7,15	3,9	4,26	9,87	9,79
21	62,54	65,3	6,91	6,93	7,68	7,65	9,71	9,67
22	51,08	51,91	5,71	5,80	3,97	3,95	30,16	30,55±Cl
Toxicidad LD <sub>50</sub> mg/Kg			Compuesto Nº		xx		Calcu lado	Encon trado
					S		7,25	7,38
28 (22-34) <sup>x</sup>			1					
57 (47-69) <sup>x</sup>			2					
29 (23-36) <sup>x</sup>			3					

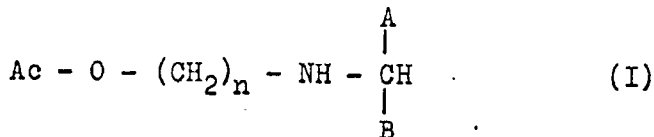
x = con un límite de fiabilidad del 95%. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

- 5. 1.- Método para la fabricación de derivados ésteres básicos, de la fórmula general - - - - -



y de sus sales de adición terapéuticamente adecuadas, en cuya fórmula el significado de - - - - -

- 10. Ac es un grupo benzoilo substituído con por lo menos 2 átomos de halógeno, con un grupo alquilo bajo, grupo alcoxi bajo, hidroxilo, nitro y/o sulfamoilo; o un grupo fenilacetilo o β-fenilpropionilo o γ-fenilbutirilo substituido, en su caso, con uno o varios átomos de halógeno, con un grupo alquilo bajo, alcoxi bajo, hidroxilo, nitro y/o sulfamoilo; o el radical de ácido de un ácido carboxílico heterocíclico, substituído en su caso, y que contiene por lo menos un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno y/o azufre; - - - - -
- 15. n significa un número entero de 2-4; - - - - -
- A significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo bajo

B significa un grupo alquilo con 1-6 átomos de carbono, un grupo fenilo o bencilo, en cuyo caso en los dos últimos grupos el anillo de fenilo puede estar substituido, en su caso, por uno o varios grupos alcoxi y/o hidroxilo; -

5. ó A y B pueden formar conjuntamente con el átomo de carbono el anillo cicloalquilo de 3-7 átomos con el que enlaza, con la condición de que cuando A significa un grupo metilo, B no puede representar ningún grupo bencilo, caracterizado porque un compuesto de la fórmula - - - - -



10. se combina con un compuesto de la fórmula - - - - -



y se transforma en el caso deseado el compuesto obtenido de la fórmula I en una sal de adición de ácido, o se libera de una sal (en las cuales fórmulas Ac, n, A y B tienen el significado indicado anteriormente; X significa halógeno o sulfoniloxi e Y significa amino o X significa amino e Y halógeno o sulfoniloxi; pudiéndose aplicar también el compuesto amino en la forma de su sal). - - - - -

15.

2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en la presencia de un ligante de ácido, ventajosamente en la presencia de aminas terciarias

rias, particularmente piridina y trietilamina. - - - - -

3.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente aprótico depolar. - - - - -

5. 4.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la alquilización se efectúa en un disolvente aprótico dipolar. - - - - -

10. 5.- "METODO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS ESTERES BASICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de treinta y una hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 24 SET. 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL

Por Poder  
Firmado: M. Rodríguez

mcm.