

141247

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:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPUESTOS ES  
TERES 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.

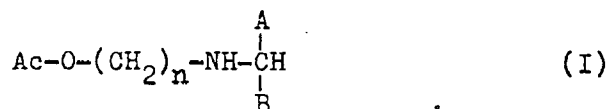
Nota: Solicitada como división de la soli  
citud de patente de invención 414.148.

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparar nuevos ésteres básicos terapéuticamente valiosos y sus sales terapéuticamente utilizables, ésteres y sales que se incluyen en la expresión "compuestos ésteres básicos". - - - - -

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



son conocidos los ésteres de p-alcoxi-ácido benzoico-amino-  
10. 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-butoxibenzoico han sido descritos  
15. otros compuestos (J.A.C.S. 64, 1961, 1962: Bota-n. Gaz. 107, 476 /1946/). Numerosas publicaciones se ocupan de los ésteres del ácido p-aminobenzoico que se forman mediante aminoalcoholes, de los cuales los p-aminobenzoatos formados mediante los aminoalcoholes utilizados por nosotros figuran  
20. en las siguientes publicaciones: J.A.C.S. 59, 2251, 2280

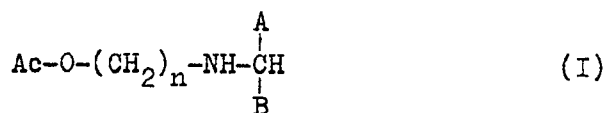
(1937); 66, 1738, 1747, 1753 (1944); 67, 933 (1945); U.S.P. 2 363 018, 2 363 083, 2 339 914; Arzneimittel-Forschung 17, 1491. (1967). - - - - -

5. En los últimos tiempos han sido dadas a conocer las sustancias descritas en DOS 1 802 656, de las cuales el 3-(4,4-difenilpropilamino)-propil-3,4,5-trimetoxibenzoato-hidrocloruro 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 preparados 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; - - - - -
5. 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-propilo o isobutilo, etc.). La expresión "grupo alcoxi bajo" se refiere a grupos alcoxi con 1-6 átomos de carbono, 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
5. en el caso de que se indique expresamente otra cosa. - - -
- 10.

- El significado de Ac puede ser, en su caso, el radical de ácido de un ácido carboxílico heterocíclico substituido 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: ácido furan-2-carboxílico, ácido pirrolcarboxílico,
15. ácidos tiofencarboxílicos, ácidos piperidincarboxílicos, ácidos conolincarboxílicos, ácidos indolcarboxílicos, ácidos isoquinolincarboxílicos, 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, representa preferentemente un radical de 2-furoilo o un grupo nico-
- 25.

tinoilo. - - - - -

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;

N-2-hidroxietyl-2-propilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato; - -

15.

N-2-hidroxiethylciclohexilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato; - -

N-2-hidroxiethyl-3,4-dimetoxifeniletilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato; - - - - -

N-2-hidroxiethyl-1-feniletilaminonicotinato; - - - - -

N-2-hidroxiethylciclohexilaminonicotinato; - - - - -

20.

N-2-hidroxiethyl-2-propilaminonicotinato; - - - - -

N-2-hidroxiethyl-2-propilamino-3,4-dimetoxibenzoato; - - - -

N-3-hidroxiethyl-2-propilamino-3,4-dimetoxibenzoato; - - -

- N-3-hidroxiopropilciclohexilamino-3,4-dimetoxibenzoato; - -
- N-3-hidroxiopropilciclohexilamino-3,4,5-trimetoxibenzoato; -
- N-2-hidroxietyl-3,4-dimetoxifeniletilamino-3,4-dimetoxibenzoato; - - - - -
5. N-2-hidroxietyl cicloheptilamino-3,4,4-trimetoxibenzoato; -
- N-2-hidroxietyl-1-ciclohexilamino-3,4-dimetoxifenilacetato;
- N-2-hidroxietyl ciclohexilamino-2-furoato; - - - - -
- N-2-ciclopentilaminoetyl-3,4,5-trimetoxibenzoato; - - - -
- N-2-ciclohexilaminoetyl-2-cloro-5-sulfamoil-benzoato; - -
10. N-2-ciclohexilaminoetyl-3-sulfamoilo-4-clorobenzoato; - -
- N-2-ciclohexilaminoetyl-3-nitro-4-cloro-5-sulfamoilbenzoato;
- N-2-ciclohexilaminoetyl-3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzoato; -
- N-2-ciclohexilaminoetyl-3-metil-5-fenil-isoxazol-4-carboxi  
lato; - - - - -
15. N-2-ciclohexilaminoetyl-2,4-diclorobenzoato - - - - -

y las sales de adición de los compuestos arriba indicados, particularmente los hidroccloruros o los dihidroccloruros, respectivamente. - - - - -

20. Mediante el procedimiento según la invención, los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales de adición pueden prepararse - - - - -

a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general -----

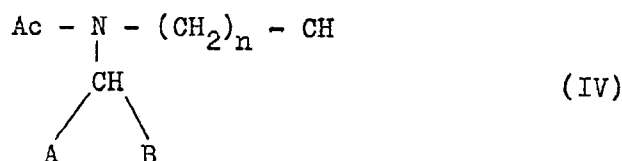


(en cuya fórmula Ac tiene el significado indicado más arriba, X significa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno)  
5. con un aminoalcohol de la fórmula general -----



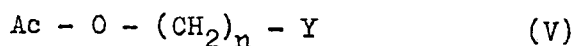
(en cuya fórmula A, B y n tienen el significado indicado más arriba) o con la sal del mismo; o -----

10. b) en el caso de la fabricación de compuestos de la fórmula general (I) en donde n significa 2 ó 3 re disponiendo en medio ácido una amida ácida de la fórmula general



(en cuya fórmula n significa 2 ó 3 y Ac, A y B tienen el significado indicado más arriba); o -----

c) transformando un éster  $\omega$ -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 sulfonilo) con una amina de la fórmula general - - - - -



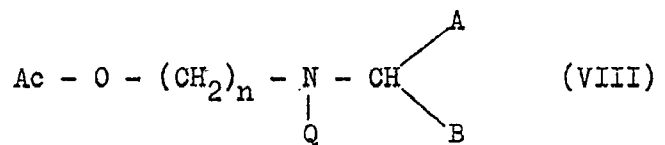
5. (en cuya fórmula A y B tienen el significado arriba indicado); o - - - - -

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



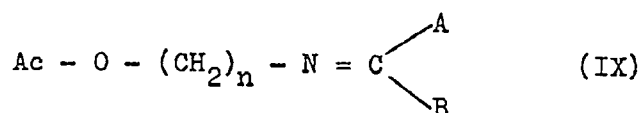
10. con la sal del aminoalcohol de la fórmula general (III); o

e) eliminando un éster de aminoalcohol terciario de la fórmula general - - - - -



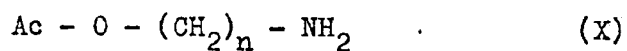
15. (en cuya fórmula Ac, n, A y B tienen el significado arriba indicado y Q significa un grupo eliminable mediante hidrogenólisis) o de su sal el grupo Q mediante hidrogenólisis; o

f) saturando un compuesto de la fórmula general



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

5. 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 - - - - -

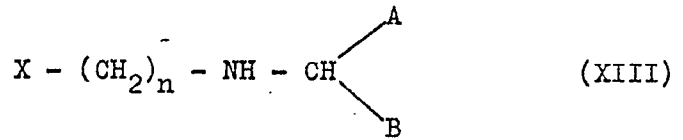


10. (en cuya fórmula A y B tienen el significado arriba indicado e Y significa un átomo de halógeno o un grupo sulfonilo-  
xi); o - - - - -

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

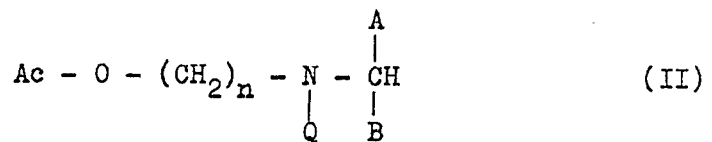


(en cuya fórmula Ac tiene el significado arriba indicado y Me significa un átomo de metal) con una amina de la fórmula general - - - - -



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 se libera de una sal. - - - - -

10. Más particularmente, se reivindica en la presente la variante e). Según ello, se reivindica un procedimiento de preparar compuestos ésteres básicos (comprendiendo sus sales terapéuticamente adecuadas), caracterizado esencialmente porque de un compuesto de la fórmula - - - - -



15. (en donde Ac, n, A y B tienen el significado indicado anteriormente y Q significa un grupo que puede eliminarse mediante hidrogenólisis) o de su sal se elimina el grupo Q mediante hidrogenólisis y el compuesto obtenido de la fórmula I se transforma en el caso deseado en una sal o se libera de una sal. - - - - -

Según la variante e) de la presente invención, el grupo Q es eliminado de un compuesto de la fórmula general (VIII) mediante hidrogenólisis. Q significa un grupo eliminable mediante hidrogenólisis, preferentemente un grupo

5. -arilalquilo (por ejemplo grupo bencilo), grupo bencilhidrido o tritilo. Ventajosamente pueden utilizarse en lugar de Q compuestos de la fórmula general (VIII) que contienen un grupo de bencilo. La hidrogenólisis puede efectuarse ventajosamente en medio ácido (particularmente en ácido acético glacial), pero se puede trabajar, en su caso, en un medio de un alcohol bajo, particularmente en etanol. La hidrogenólisis se efectúa por vía catalítica en la presencia de un catalizador preferentemente de metal precioso, particularmente en la presencia de un catalizador de paladio. - -
- 10.
15. 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. - - - - -
- 20.

- Además, los compuestos de la fórmula general (I) pueden liberarse de sus sales mediante álcalis. Las señales terapéuticamente no utilizables pueden transformarse de modo conocido en sales terapéuticamente utilizables. - - - - -
- 25.

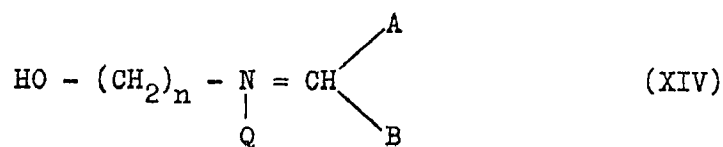
Los materiales de partida utilizables en el proce

dimiento 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. - - - - -

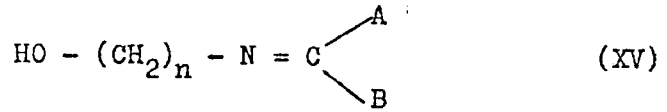
5. Los materiales de partida de la fórmula general (IV) pueden fabricarse haciendo reaccionar un halogenuro de ácido cualquiera de la fórmula general (II) en presencia de un ligante de ácido con un aminoalcohol de la fórmula general (III). Los materiales de partida de las fórmulas generales (V) y (VI) son igualmente conocidos. - - - - -
- 10.

Los compuestos de la fórmula general (VII) se fabrican de ácidos de la fórmula general (II) (X = OH) y de N,N'-carbonildiimidazol. - - - - -

15. 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). - - - - -



20. 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). - - - - -



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: - -

5.

1) Supresión de la arritmia de estrofantina en perros: - - - - -

10.

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

15.

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). - - -

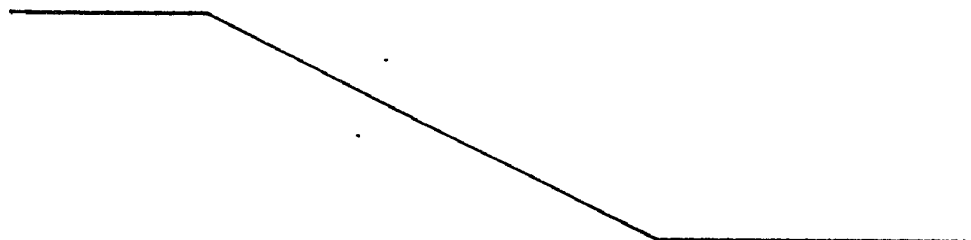


TABLA I

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

10. 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 bipolar de plata durante 1 msec 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/). - - - - -

25. (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 32º, 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/cardiac 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 período refractario. Los resultados obtenidos están resumidos en las Tablas III/A y III/B. - -

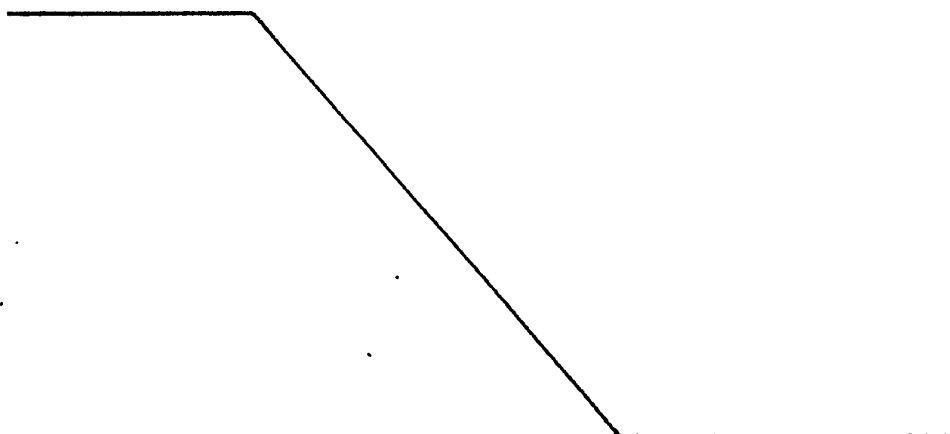


TABLA III/A

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

TABLA III/B

Nombre del com- puesto	Concen- tración 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: - - - - -

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.

5) Toxicidad: - - - - -

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 mediante la determinación del número de animales muertos en 24 horas (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 /1949/). - - - -

10.

15.

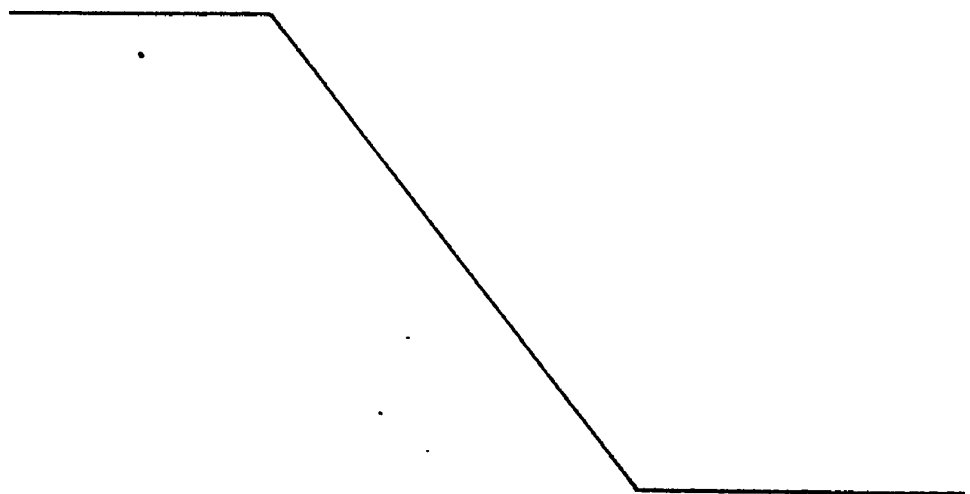


TABLA IV

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 compuestos de ensayo: - - - - -

- 1 = N-2-hidroxietyl-1-feniletilamino-3,4,5-trimetoxibenzoatohidrocloruro, - - - - -
5. 2 = N-2-hidroxietyl-2-propilamino-3,4,5-trimetoxibenzoatohidrocloruro, - - - - -
- 3 = N-2-hidroxietyl-ciclohexilamino-3,4,5-trimetoxibenzoatohidrocloruro, - - - - -
- 4 = N-2-hidroxietyl-3,4-dimetoxifeniletilamino-3,4,5-trimetoxibenzoatohidrocloruro, - - - - -
10. 5 = N-2-hidroxietyl-1-feniletilaminonicotinatodihidrocloruro, - - - - -
- 6 = N-2-hidroxietyl-ciclohexilaminonicotinatodihidrocloruro,
- 7 = N-2-hidroxietyl-2-propilaminonicotinatodihidrocloruro, -
15. 8 = N-2-hidroxietyl-2-propilamino-3,4-dimetoxibenzoatohidrocloruro, - - - - -
- 9 = N-3-hidroxi-propil-2-propilamino-3,4-dimetoxibenzoatohidrocloruro, - - - - -
- 10 = N-3-hidroxi-propil-ciclohexilamino-3,4-dimetoxibenzoatohidrocloruro, - - - - -
20. 11 = N-3-hidroxi-propil-ciclohexilamino-3,4,5-trimetoxibenzoatohidrocloruro, - - - - -

- 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-hidroxi benzoato  
hidrocloruro, - - - - -
- 21 = N-2-ciclohexilaminoetyl-3-metil-5-fenilisoazol-4-car-  
boxilatohidrocloruro, - - - - -
20. 22 = N-2-ciclohexilaminoetyl-2,4-diclorobenzoatohidrocloru-  
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 substancia 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

- 1,4 g de 2-(N-bencil-N-ciclohexil-amino)-etil-3,4,5-trimetoxi-benzoato-hidrocloruro se disuelven en 35 ml de ácido acético glacial y se hidrogenan luego en la presencia de paladio-carbón animal-catalizador. La reacción se produce con gran rapidez. Después de filtrar el catalizador se condensa la solución mediante evaporación. Se obtuvo 1 g de 2-ciclohexil-amino-etil-3,4,5-trimetoxi-benzoato-hidrocloruro. - - - - -
- 20.
- 25.

Fabricación del material inicial:

2,3 g de 3,4,5-trimetoxi-benzoil-cloruro y 2,7 g de 2-(N-bencil-ciclohexil-amino)-etanol-hidrocloruro se calientan hasta la ebullición en 30 ml de tolueno hasta la terminación del desarrollo de gas. El residuo que queda después de la condensación se recrystaliza dos veces de etanol anhidro. Se obtienen 2,5 g (55%) del compuesto de 2-(N-bencil-ciclohexil-amino)-etil-3,4,5-trimetoxi-benzoato-hidrocloruro. - - - - -

10. Análisis:

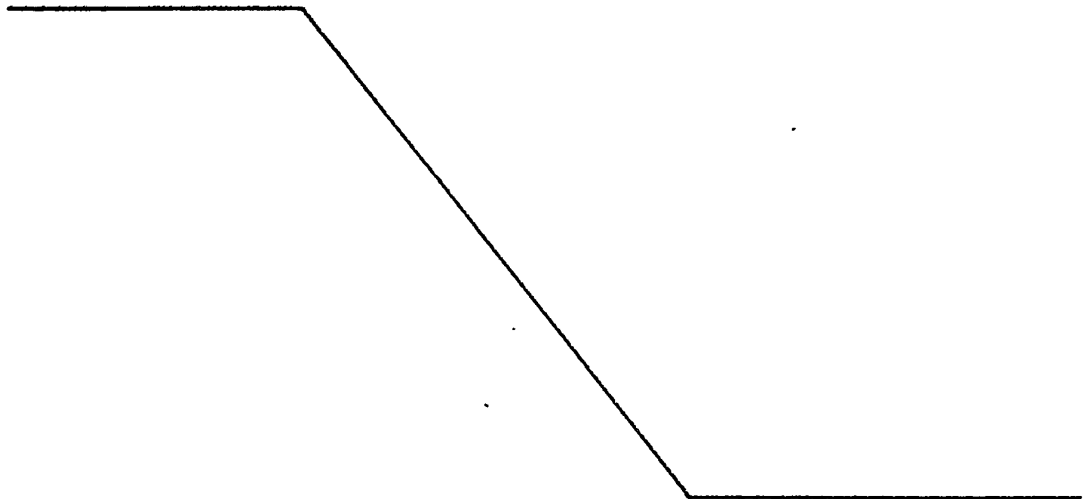
Calculado : O% = 64,71; H% = 7,38; N% = 3,02; Cl<sup>-</sup>% = 7,64.

Encontrado: O% = 64,78; H% = 7,52; N% = 2,98; Cl<sup>-</sup>% = 7,41.

De manera análoga se obtienen según el procedimiento arriba 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	fenil	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

Com- pues to	Ac	n	A	B	Método de fabricación (Ejemplo)	Punto de fusión °C
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
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-diclorbenzoil	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	12,69
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
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
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

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			

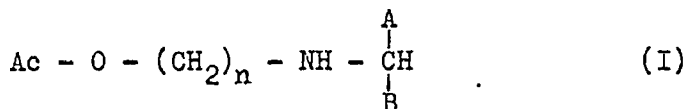
x = con un límite de fiabilidad del 95%. - - - - -

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.- Procedimiento de preparar compuestos ésteres básicos, de la fórmula general - - - - -



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

- 10. Ac es un grupo benzóilo substituido 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, substituido 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; - - - - -

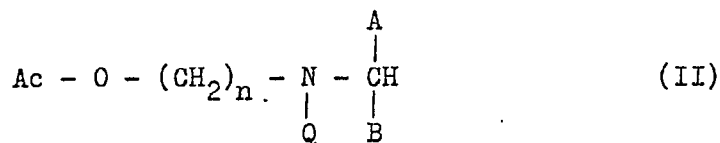
A significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo bajo

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 de un compuesto de la fórmula - - - - -

10.



(en donde Ac, n, A y B tienen el significado indicado anteriormente y Q significa un grupo que puede eliminarse mediante hidrogenólisis) o de su sal se elimina el grupo Q mediante hidrogenólisis y el compuesto obtenido de la fórmula I se transforma en el caso deseado en una sal o se libera de una sal. - - - - -

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utilizan como materiales de salida compuestos de la fórmula general (VIII) que contienen en el lugar de Q un grupo  $\alpha$ -arilalquilo, preferentemente un grupo bencilo; grupo benzhidrilo o un grupo tritilo. - - - - -

20.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la hidrogenólisis se efectúa en un medio ácido, preferentemente en ácido acético glacial. - - - - -

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la hidrogenólisis se efectúa en un alcohol bajo como medio, preferentemente en etanol. - - - - -

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenólisis se efectúa por vía catalítica, ventajosamente en la presencia de un metal precioso, particularmente en la presencia de un catalizador de paladio. - - - - -

6.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPUESTOS ESTERES BASICOS". - - - - -

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

MADRID, 24 SET. 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL

Por Poder  
Firmado: M. Rodríguez

maf.