

30 ENE. 1978

ES

11	NUMERO
21	457.551
22	FECHA DE PRESENTACION
	5-4-1977

A 1



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.574
3.01.2 OA/
7312-950

Verida la prioridad

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
31	NUMERO				
	P 26 15 161		7-4-76		R.F.A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COTC/A6AK		

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ω -AMINO-ALCOXIALCANOS"

71 SOLICITANTE (S)

CHEM. PHARM. FABRIK DR. HERMANN THIEMANN GMBH

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Kirchstrasse 12-16, 4670 Luenen/Westf., República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Paul Richard BOCK y Anton GAMBANIS

73 TITULAR (ES)

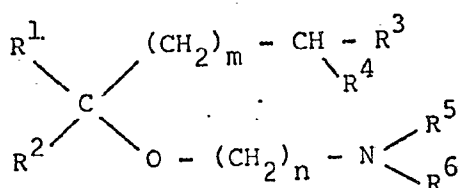
74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

TGG

1 La invención se refiere a nuevos ω -amino-alco
xialcanos, y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más particularmente, la invención se refiere
a nuevos compuestos de fórmula general:



10 y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, fór-
mula en la que R^1 y R^2 representan iguales o diferentes
grupos alcoholilo,

R^3 representa cicloalcoholilo o arilo, opcionalmente susti-
15 tuídos por alcoholilo de 1 a 4 C ó halógeno,

R^4 representa hidrógeno o alcoholilo,

R^5 y R^6 representan iguales o diferentes grupos alcoholilo,

n tiene un valor de 2, 3 ó 4, y

m tiene el valor de 0, 1, 2, 3 ó 4.

20 Los grupos R^1 y R^2 son preferiblemente restos
de alcoholilo de cadena recta. Los restos de alcoholilo con-
tienen preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono; son ejem-
plos el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, tal
como n-butilo y terc-butilo, pentilo, tal como n-pentilo,
25 terc-pentilo y neopentilo, y hexilo, tal como n-hexilo o
isohexilo. Se prefieren particularmente los grupos R^1 y R^2
con, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono, en particu-
lar los grupos R^1 y R^2 que tienen conjuntamente 5, 6 ó 7
átomos de carbono, tales como la combinación etilo/propilo,
30 etilo/pentilo, y especialmente propilo/propilo.

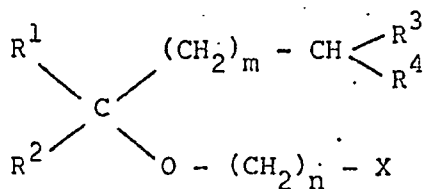
1 Cuando R^3 significa un grupo cicloalcohilo,
se da especial consideración a los grupos ciclopentilo y
ciclohexilo. Cuando R^3 significa un resto aromático,
5 éste puede ser preferiblemente fenilo o naftilo, prefi-
riéndose el grupo fenilo. Los grupos cicloalcohilo y
arilo pueden sustituirse por halógeno, tales como bromo
o yodo, y preferiblemente flúor o cloro, o por alcoholo
con 1-4 átomos de carbono, y en particular metilo o etilo.
10 El lugar preferido de sustitución es la posición 4^a o
para-.

Cuando R^4 significa un grupo alcoholo,
éste es preferiblemente no ramificado y contiene de 1 a
3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n- e iso-pro-
15 pilo. Son ejemplos de R^5 y R^6 el metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo, butilo, tal como n-butilo y terc-
-butilo, pentilo, tal como n-pentilo, terc-pentilo y
neopentilo, y hexilo, tal como n-hexilo o iso-hexilo.
Para R^5 y R^6 se prefieren restos de alcoholo de C_1 a
20 C_4 , y en particular metilo.

20 m es preferiblemente 0, 1 ó 2, en par-
ticular 0, y n significa preferiblemente 2 ó 3, en
particular 3.

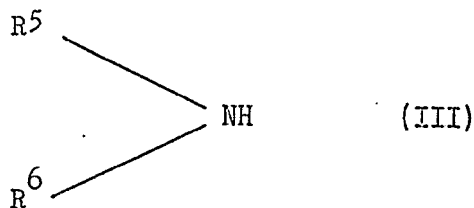
Los compuestos de la invención pueden
prepararse por cualquier procedimiento conocido para la
25 preparación de compuestos análogos.

Uno de los métodos preferidos para pre-
parar los compuestos de la presente invención comprende
la reacción de un compuesto de fórmula general



II

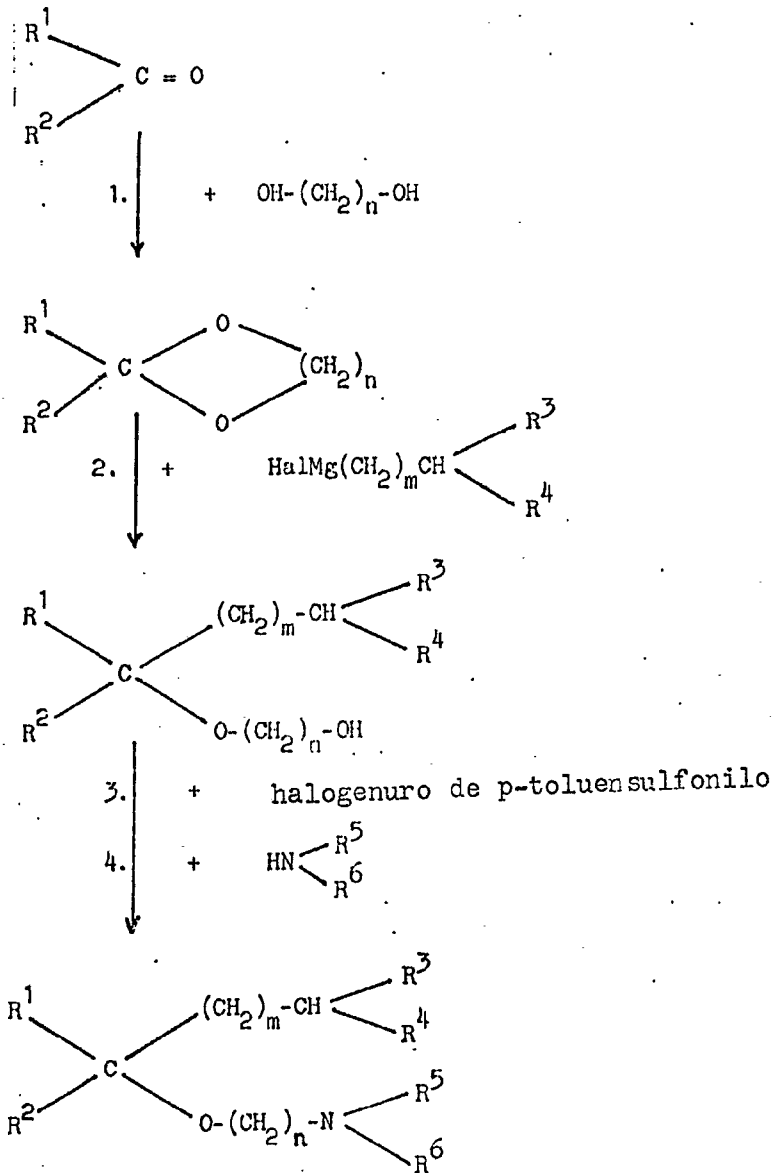
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m y n tienen los significados asignados antes, y X representa un grupo eliminable bien conocido, con una amina secundaria de fórmula III



o una sal de adición de ácido de la misma, teniendo R^5 y R^6 los significados definidos anteriormente.

La síntesis completa de los compuestos de la presente invención, preparados por el método definido anteriormente, se ilustra en la cadena de ecuaciones químicas que siguen:





1 Se discuten brevemente las etapas de reacción por separado citadas en la cadena de ecuaciones.

5 Etapa 1: Los reaccionantes se calientan bajo reflujo en un disolvente adecuado, tal como benceno seco, en presencia de una pequeña cantidad de un ácido fuerte, tal como ácido toluensulfónico, hasta que se ha desprendido la cantidad calculada de agua.

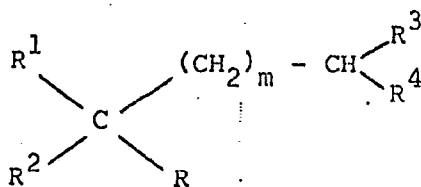
10 Etapa 2: El compuesto de Grignard se prepara del modo usual a partir del correspondiente compuesto halogenado y magnesio en éter seco, y después se deja reaccionar con el cetol cíclico de la alca- nona. El compuesto resultante se descompone, por ejemplo con disolución acuosa de cloruro de amonio, 15 tras lo cual la mezcla de reacción se somete a extracción con un disolvente orgánico; después se aísla el ω -hidroxialcoxialcano deseado a partir de la fase orgánica.

20 Etapa 3: El grupo hidroxilo del ω -hidroxialcoxialcano obtenido en la etapa anterior se provee de un grupo eliminable, que puede ser un grupo éter, éster o halógeno. Los grupos eliminables pre- 25 feridos son grupos sulfoniloxi, tal como un grupo p-toluensulfoniloxi o metilsulfoniloxi, pero también pueden usarse otros grupos separadores, tales como cloro, bromo ó yodo. El ω -hidroxial- 30 coxialcano se disuelve en un disolvente adecuado, por ej. piridina seca, tras lo cual, por ejemplo, se añade cloruro de tosilo a la disolución, a baja temperatura. La mezcla de reacción se deja

reposar a esta temperatura durante un rato.

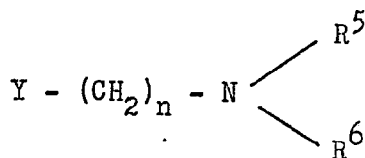
Etapa 4: El éster de sulfonilo así obtenido (o cualquier otro compuesto, en el que el grupo sulfonilo esté sustituido por cualquier otro eliminable), se somete a reflujo con la amina secundaria en un disolvente adecuado, tal como tolueno seco.

Un segundo método para preparar los compuestos de la invención, es acudir a la reacción de un compuesto de fórmula general



IV

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y m tienen los significados definidos anteriormente, y R representa un grupo hidroxilo o halógeno, con un compuesto de fórmula:



V

o una sal de adición de ácido del mismo, donde

R^5 , R^6 y n tienen los significados dados anteriormente, e Y representa halógeno, si R es hidroxilo, o hidroxilo si R es halógeno.

La reacción de un compuestos IV, en el que R es hidroxilo, con un compuesto V, en el que Y es halógeno, es la preferida.

1 Antes de la reacción con el compuesto V, el
compuesto de fórmula IV, en el que R es hidroxilo, se con-
vierte preferiblemente en una sal, y en particular una
5 sal de metal alcalino, por reacción con una base, tal como
hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o particularmente
sodamida. No es necesario aislar esta sal.

 El compuesto de partida de fórmula IV puede
prepararse muy convenientemente a partir de la cetona
(primer compuesto citado en la hoja de procesos de la pá-
10 gina 5 por una reacción de Grignard muy conocida con el
compuesto $\text{HalMg}(\text{CH}_2)_m\text{CHR}^3\text{R}^4$, en la que Hal representa haló-
geno, seguida opcionalmente por una halogenación del alcohol
terciario así obtenido.

 Por sales farmacéuticamente aceptables de los
15 compuestos de fórmula general I hay que entender las sales
de adición de ácido obtenidas por reacción de la base libre
de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico, tal como
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico,
ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido
20 glicólico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico,
ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico o ácido
tartárico. Usualmente, la base libre de fórmula I se di-
suelve en un alcohol y la disolución resultante se añade
a una disolución caliente del ácido en cuestión en alcohol.

25 Las sales preferidas son los clorhidratos,
bromhidratos, tartratos y fumaratos. Se prefieren parti-
cularmente los fumaratos ácidos.

 Los compuestos de la invención comprenden
los racematos e isómeros ópticamente activos, en aquellos
30 casos en los que los compuestos I tienen un carbono asimétri-

1 co (R^1 y R^2 son grupos alcohilo diferentes). Los isómeros
ópticos separados de fórmula I se preparan por resolución
del racemato I de modo bien conocido, por ejemplo usando
ácidos activos, tales como ácido tartárico (+) ó (-).

5 Los compuestos según la invención tienen una
notable actividad vasodilatadora. Tienen una toxicidad
muy baja y los efectos secundarios que usualmente acompa-
ñan a la actividad vasodilatadora coronaria y/o periférica,
tales como efectos inotrópicos, efectos depresores de la
10 tensión sanguínea, y los cambios en el ritmo cardíaco, son
sorprendentemente bajos. Tienen también propiedades espas-
molíticas y antitrombóticas.

Los compuestos según la invención pueden tra-
tarse para obtener las formulaciones farmacéuticas flúidas
15 o sólidas usuales, tales como grageas, tabletas, suposi-
torios y disoluciones, también para inyección. Con este
fin se usan los excipientes y diluyentes usuales.

La dosis unitaria oral es de 0,5 a 50 mg/kg,
y la dosis diaria oral, de 1,5 a 150 mg/kg. La dosifi-
20 cación unitaria parenteral es de 0,1 a 5 mg/kg, y la do-
sis diaria parenteral es de 0,3 a 15 mg/kg.

Los compuestos preferidos según la invención
son los compuestos de fórmula I en los que R^1 y R^2 son
grupos alcohilo que contienen en conjunto 5, 6 ó 7 átomos

25 de carbono,

R^3 representa fenilo, que opcionalmente puede
estar sustituido por halógeno o metilo,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 y R^6 representan metilo,

30 n tiene un valor de 2 ó 3, y

m. tiene un valor de 0.

Para evitar un carbono asimétrico (que causa mezclas de isómeros ópticos), se prefieren también los compuestos en los que R^1 y R^2 representan el mismo grupo alcohilo, por ej. propilo.

Son compuestos excelentes según la invención los compuestos de fórmula I en los que R^1 y R^2 son propilo, R^3 es fenilo, p-toluido o p-fluorofenilo, R^4 es hidrógeno, R^5 y R^6 son metilo, n es 2 ó 3 y m es 0.

Ejemplo 1

(a) 1-toluensulfonato de 4-oxa-5-bencil-5-propil-n-octano

0,2 moles de 4-oxa-5-bencil-5-propil-n-octano-1-ol ($n_D^{20} = 1,5017$; punto de ebullición: 135°C a 0,3 torr) se disuelven en 200 ml de piridina seca y se añaden después 0,2 moles de cloruro de 4-toluensulfonilo a 0°C. La mezcla de reacción se mantiene a 0-5°C durante la noche, tras lo cual se vierte sobre 500 g de hielo. La sustancia oleosa que se separa se somete a extracción 3 veces con porciones de 100 ml de cloroformo, y los extractos en cloroformo reunidos se lavan con 5 x 200 ml de agua. Después de secarla sobre $CaCl_2$, la disolución se evapora hasta sequedad en el baño de agua a una temperatura que no excede de 50°C. El residuo oleoso consta de 1-toluensulfonato de 4-oxa-3-bencil-5-propil-n-octano en rendimiento casi cuantitativo. Puede usarse para la etapa siguiente sin tratamiento adicional.

(b) 4-oxa-5-bencil-5-propil-1-dimetilamino-n-octano

0,1 mol de 1-toluensulfonato de 4-oxa-5-ben

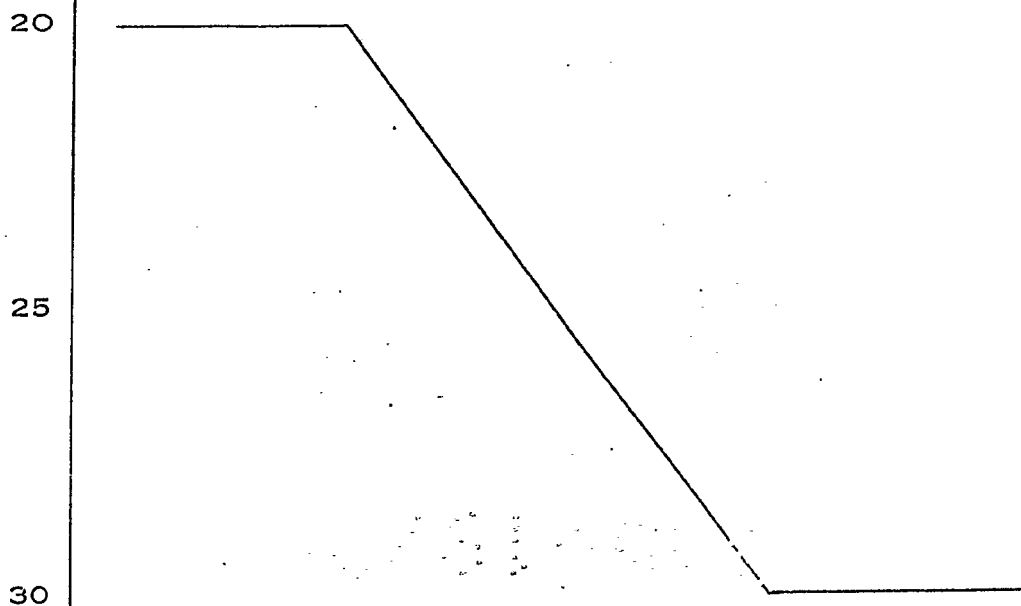
1 cil-5-propil-n-octano se caliente a reflujo con 0,25 moles
de dimetilamina en 50 ml de tolueno seco durante 2 horas.
Después de enfriar, la mezcla de reacción se lava tres
veces con porciones de 50 ml de agua, la fase orgánica se
5 evapora hasta sequedad, y el residuo se destila bajo va-
cío.

El 4-oxa-5-bencil-5-propil-1-dimetilamino-
-n-octano destila a 134°C a una presión de 0,6 torr;
n_D²⁰ = 1,4958.

10 La sal formada con una cantidad equimolar
de ácido fumárico en alcohol se precipita con éter des-
pués de reducir la disolución a un pequeño volumen por
evaporación. El punto de fusión de la sal de fumarato áci-
do es de 68-70°C. El rendimiento global de la síntesis de
15 la amina y la formación de la sal es de 77%.

Ejemplo 2

De modo similar al descrito en el ejemplo
1 se preparan los compuestos siguientes:



R ¹	R ²	n	m	R ³	R ⁴	R ⁵ R ⁶	P. de Eb. °C/torr	n _D ²⁰	Rendi- miento %	P. de F. del fumarato ácido (°C)
etilo	pentilo	3	0	fenilo	H	metilo	137/0,4	1,4917	83	65-67
propilo	propilo	3	0	p-tolilo	H	metilo	120-127/0,1	1,4948	82	89-90
etilo	pentilo	3	0	p-tolilo	H	metilo	138/0,1	1,4940	76	64-69
etilo	pentilo	3	0	4-F-fenilo	H	metilo	138/0,1	1,4830	77	78-80
propilo	propilo	3	1	fenilo	H	metilo	125-130/0,05	1,4950	44	78-79
etilo	pentilo	2	1	fenilo	H	metilo	130/0,03	1,4955	34	83-86

Ejemplo 3

De modo similar al descrito en el Ejemplo 1 se preparan los compuestos siguientes:

	R ¹	R ²	R ³	n	m	R ⁴	R ⁵ /R ⁶
5	1. metilo	butilo	p-toluilo	2	0	H	CH ₃
	2. butilo	butilo	p-fluorofenilo	3	0	H	CH ₃
	3. hexilo	metilo	fenilo	3	0	H	CH ₃
	4. hexilo	metilo	p-toluilo	3	0	H	CH ₃
10	5. hexilo	metilo	p-fluorofenilo	3	0	H	CH ₃
	6. isoamilo	metilo	fenilo	3	0	H	CH ₃
	7. isoamilo	metilo	p-toluilo	3	0	H	CH ₃
	8. isoamilo	metilo	p-fluorofenilo	3	0	H	CH ₃
	9. metilo	isoamilo	fenilo	3	1	H	CH ₃
15	10. propilo	metilo	fenilo	3	0	H	CH ₃
	11. pentilo	etilo	fenilo	3	1	CH ₃	CH ₃

Ejemplo 4

(a) 0,1 mol de 2-fenil-4-hidroxi-4-etil-n-nonano ($n_D^{20} = 1,5013$; p. de eb. 124°C a 0,2 torr) se disuelve en 30 ml de benceno seco y se añade gota a gota, con agitación vigorosa, a una suspensión de 0,1 mol de sodamida en polvo finamente dividido en 30 ml. de benceno, en un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta después a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a 35-40°C, se añade una disolución de 0,11 moles de cloruro de dimetilaminopropilo en 20 ml de benceno seco. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas más, tras lo cual se enfría y se lava 3 veces con porciones de 50 ml de agua. El disolvente se separa de la fase orgánica por

1 evaporación y el residuo oleoso se somete a destilación frac
cionada bajo vacío, dando 2-fenil-4-(3'-dimetilamino-n-propoxi)-4-
etil-n-nonano con un rendimiento de 48%; n_D^{20}
1,4868; p. de eb. 148°C a 0,5 torr.

5 (b) 0,1 mol de 2-fenil-4-(3'-dimetilamino-n-propoxi)-4-
-etil-n-nonano se disuelven en 50 ml de alcohol etílico,
y la disolución resultante se añade a una disolución de 0,1
mol de ácido fumárico en 50 ml de alcohol etílico calien
te. La disolución se reduce a un pequeño volumen por eva-
10 poración, se enfría en hielo, y la sal se precipita con
éter dietílico, dando fumarato ácido de 2-fenil-4-(3'-di
metilamino-n-propoxi)-4-etil-n-nonano con un rendimiento
de 97%; punto de fusión 28-29°C. (El bajo punto de fusión
es atribuible a la presencia de una mezcla de isómeros).

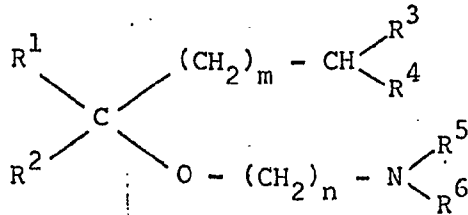
15

20 REIVINDICACIONES

25 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:

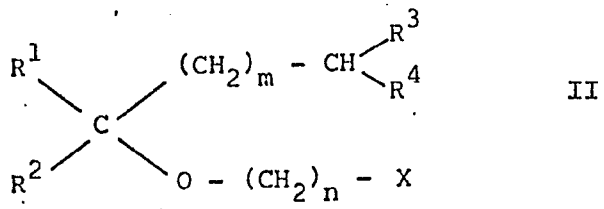
30 1ª.- Un procedimiento de preparación de
omega-amino-alcoxialcanos de fórmula general

1
5



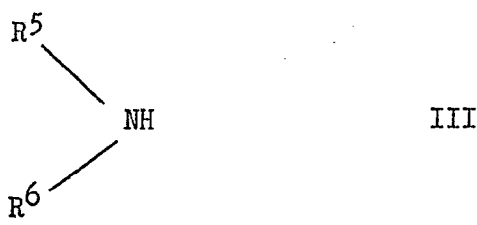
10 y sus sales farmacéuticamente aceptables, fórmula en la que R¹, R² representan iguales o diferentes grupos alcoholo, R³ representa cicloalcoholo o arilo, que puede estar sustituido por halógeno o alcoholo de 1 a 4 C, R⁴ representa hidrógeno o alcoholo, R⁵ y R⁶ representan alcoholo de 1 a 6 C, m es de 0 a 4, y n es de 2 a 4, caracterizado por (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

15
20



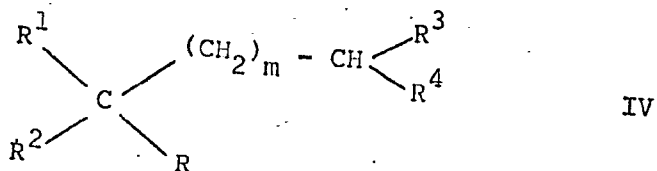
donde R¹, R², R³, R⁴, m y n tienen los significados indicados anteriormente, y X representa un grupo eliminable bien conocido, con una amina secundaria de fórmula general

25
[Handwritten signature]

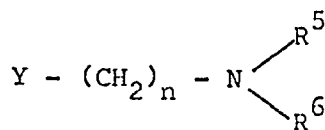


30 o una sal de adición de ácido de la misma, donde R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos anteriormente, ó (b) ha-

cer reaccionar un compuesto de fórmula general



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y m tienen los significados definidos anteriormente, y R representa un grupo hidroxilo o halógeno, con un compuesto de fórmula general



o una sal de adición de un ácido del mismo, donde R^5 , R^6 y n tienen los significados indicados anteriormente, e Y representa halógeno si R es hidróxilo, o hidroxilo si R es halógeno, y después resolver, si se desea, el compuesto resultante cuando tal compuesto se obtiene en forma de mezcla recémica, y/o convertir el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

2^a.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ω -AMINO-ALCOXIALCANOS.

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

