

20 JUL. 1978

ES

NUMERO 466600

A 1



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

FECHA DE PRESENTACION
03.FEB.1978

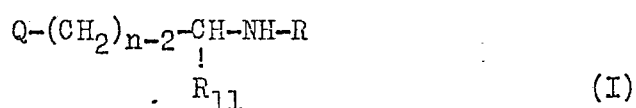
PATENTE DE INVENCION

②⑨ PRIORIDADES:		
③① NUMERO	③② FECHA	③③ PAIS
P 26 09 645.7	9-3-76	Rep.Federal Alemana
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	Nº 456.622
⑥④ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HETEROCICLOS AMINOALCOHILICOS"		
⑦① SOLICITANTE (S)		(Case 1/558-III) Div. III
C.H. BOEHRINGER SOHN		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
⑦② INVENTOR (ES)		
Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm, Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Richard Reichl, Dr. Werner Traunecker y Dr. Wolfgang Hoefke.		
⑦③ TITULAR (ES)		
⑦④ REPRESENTANTE		(P.- 67.715)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

lfg

POOR
QUALITY

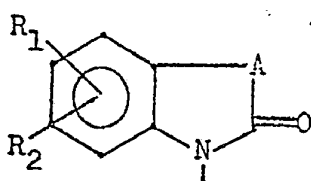
1 El invento concierne a nuevos heterociclos aminoalcohólicos de la fórmula



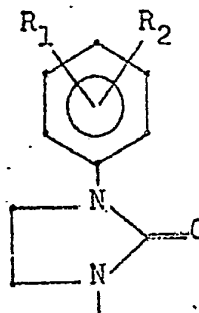
5 eventualmente en forma de racematos o de antípodos ópticos individuales, así como las correspondientes sales, y además a su utilización como medicamentos o como productos intermedios, especialmente para la preparación de medicamentos.

10 En la fórmula I y en lo que sigue:

Q representa uno de los radicales



(IIa)



(IIb),

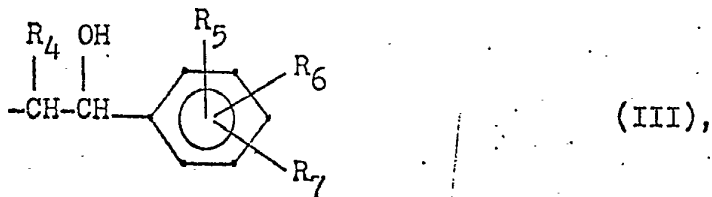
en los que

20 R_1 y R_2 , que también pueden ser iguales, significan hidrógeno, halógeno, alcohilo, alcoxi, trifluorometilo o conjuntamente también metilendioxi o etilendioxi, R_1 representa también amino;

25 A significa un radical bivalente, NR_3 (con R_3 igual a hidrógeno o alcohilo), OCH_2 (en donde el oxígeno

1 está unido con el anillo bencénico), $-O-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
 n representa un número entero de 2 a 6, y
 R representa hidrógeno, bencilo o el grupo

5



10

R_4 representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R_5 , R_6 y R_7 , que también pueden ser iguales, representan
 hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, al-
 cohilo, alcoxi, nitro, nitrilo, CONHR_3 , CONHOH , COOR_3 ,
 $R_8\text{O}$, metilsulfonilmetilo, además NR_3R_9 , caso de que uno
 15 o dos de los sustituyentes R_5 hasta R_7 no representen ha-
 lógeno o trifluorometilo,

R_5 y R_6 representan en común también uno de los radicales
 bivalentes, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{OCH}_2-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ ó $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$;

20

R_8 representa hidrógeno, acilo, alcoholo, aralcoholo;
 R_9 representa hidrógeno, acilo inferior, metanosulfonilo,
 carbamoilo, dimetilsulfamoilo o alcoxycarbonilo;
 R_{11} representa hidrógeno o metilo.

25

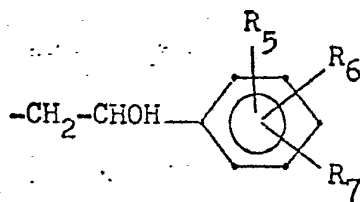
Los grupos alcoholo, alqueniolo, alquiniolo, al-
 coxi, y alquenioloxi mencionados en las definiciones, con

16018

1 tienen hasta 4 átomos de carbono. R_8 en el significado
 de radical acilo puede abarcar hasta 20 átomos de carbono,
 y por consiguiente, aparte de radicales acilo inferior,
 tales como formilo, acetilo, propionilo, puede significar
 5 también radicales como pivalilo, laurilo, palmitilo o
 estearilo. Los ésteres de los ácidos de cadena más larga
 pueden ser utilizados eventualmente para lograr un efecto
 de liberación retardada.

10 Hay que hacer resaltar los compuestos de la fórmula I, en los cuales Q representa uno de los radicales
 IIa ó IIb, en donde R_1 representa hidrógeno, metoxi o ami-
 no; R_2 representa hidrógeno o metoxi, n significa un número
 entero de 3 a 6, R significa hidrógeno o un radical

15



20

en donde

R_5 es hidrógeno, R_8O , R_9NH , hidroximetilo, CN, $CONHR_3$ ó
 halógeno; R_6 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno;

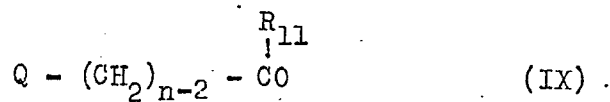
R_7 es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi (con la condi-
 ción de que R_5 no representa R_9NH cuando R_6 y/o R_7 repre-
 25 senten átomos de halógeno);

- 1 R_8 es hidrógeno, bencilo, metilo, acilo y
 R_9 es hidrógeno, formilo, acetilo, metilsulfonilo, carba-
 moilo, dimetilsulfamoilo.

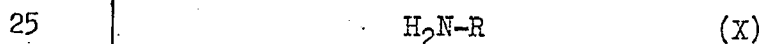
5 Merecen interés especial los compuestos de la
 fórmula I en los cuales

- R es hidrógeno o un radical de la fórmula III,
 R_1 y R_2 significan hidrógeno o metoxi, R_1 también signi-
 fica amino;
 R_5 significa hidrógeno o hidroxí;
 10 R_6 significa hidrógeno, hidroxí, hidroximetilo, nitrilo,
 $CONHR_3$, R_8O , cloro;
 R_5 y R_6 significan conjuntamente $-CH=CH-CH=CH-$, $-OCH_2-CONH-$,
 $-CH_2-CH_2-CO-NH-$, $-O-CONH-$;
 R_7 significa hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxí o cloro;
 15 R_8 significa hidrógeno, acilo o bencilo, representando
 acilo en R_8 principalmente radicales de ácidos carboxíli-
 cos saturados inferiores.

20 Los nuevos compuestos son preparados de forma
 en sí conocida por aminación reductiva de un compuesto
 de la fórmula

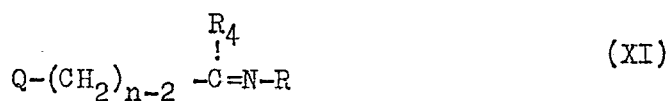


con un compuesto de la fórmula



1 Como agentes reductores sirven en general hidruros complejos, preferiblemente borohidruro de sodio, o la hidrogenación catalítica con catalizadores tales como platino, paladio o níquel.

5 En lugar de los compuestos IX y X se pueden utilizar como sustancias de partida también compuestos de la fórmula



10 Si en el modo de procedimiento antedicho se obtienen racematos, éstos pueden ser desdoblados a continuación de modo usual en los antípodas ópticos. A partir de las sales obtenidas en el procedimiento se pueden preparar, de acuerdo con procedimientos usuales, las bases libres de la fórmula I, y a partir de las bases resultantes se pueden preparar sales por adición de ácido.

15

Las sustancias de partida para el procedimiento según el invento son obtenidas de acuerdo con métodos en sí conocidos.

20 Los compuestos según el invento son valiosos medicamentos y productos intermedios, especialmente para la síntesis de medicamentos. Hay que hacer resaltar el efecto vasodilatador, que permite también la utilización de las sustancias como agentes antihipertónicos, broncolíticos y agentes activadores de la circulación sanguí-

25

1 nea, y además el efecto sobre el sistema nervioso central, especialmente el efecto antidepresivo.

5 Se ha puesto de manifiesto que en los compuestos según el invento, en los cuales R significa el radical de la fórmula III, la sustitución en este radical favorece también el sentido preferido de efecto de los correspondientes compuestos.

10 Si R_5 , R_6 y R_7 son radicales lipófilos o comunican al radical III carácter lipófilo (por ejemplo R_5 , R_6 , R_7 son iguales a hidrógeno, halógeno, alcoxi, amino, alcoholilo, trifluorometilo, o R_7 significa hidrógeno, R_5 y R_6 significan conjuntamente etilendioxi o sobre todo metilendioxi), los correspondientes compuestos tienen preferiblemente efecto antidepresivo.

15 Si R_5 , R_6 y R_7 representan OR_8 , NH-acilo, amino, hidroximetilo (R_8 es hidrógeno, acilo, aralcoholilo) o bien R_5 y R_6 representan uno de los radicales $-OCH_2-CONH-$, $-CH_2-CH_2-CONH-$, $-O-CO-NH-$, y al mismo tiempo R_7 representa hidroxilo, en general predomina el efecto vasodilatador, por ejemplo broncolisis, vasodilatación periférica, etc.

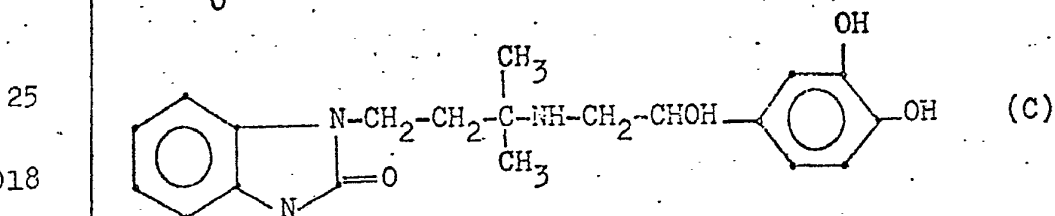
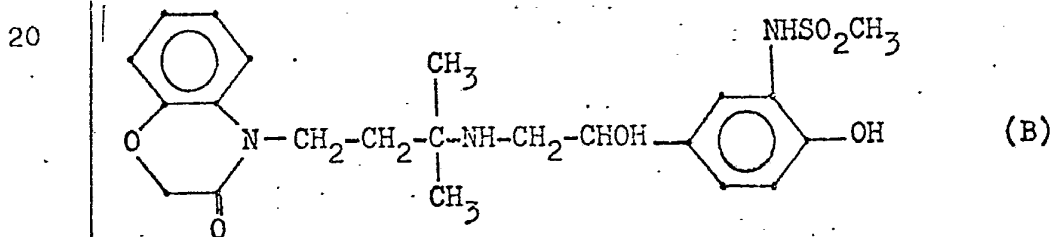
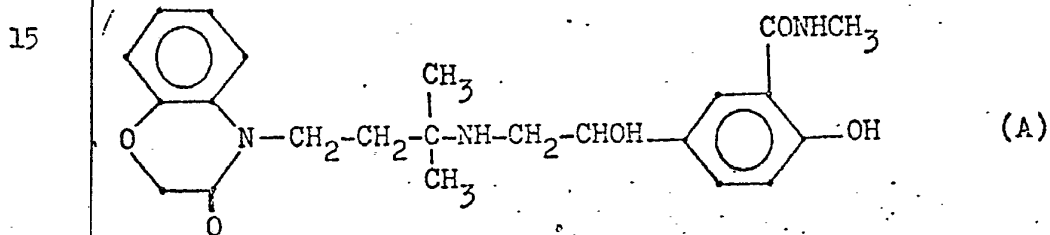
20 Si, por ejemplo, R_5 representa OR_8 (R_8 es H, acilo, aralcoholilo), R_6 representa $CONHR_3$, y R_7 representa especialmente hidrógeno, se destaca en general el efecto antihipertensivo.

25 Para la utilización, las sustancias activas de

1 acuerdo con el invento son transformadas, con las sustan-
 5 cias auxiliares usuales en la farmacia galénica, en for-
 mas medicamentosas habituales, por ejemplo tabletas, gra-
 5 geas, cápsulas, tinturas, soluciones para inyección, su-
 positorios, preparados para inhalación, etc.

La dosis individual se encuentra entre 1 y 500
 mg, preferiblemente en 2-200 mg; dependiendo de la forma
 de administración, de la sustancia activa y del peso cor-
 poral de la persona a tratar. Las elevadas dosificaciones
 10 entran en consideración sobre todo para formas de libera-
 ción retardada.

El buen efecto farmacológico de los compuestos
 según el invento se manifiesta, por ejemplo, en los si-
 guientes datos:



1 En la vasodilatación periférica en el perro, el compuesto
B muestra un tiempo de vida media 22 veces más largo y un
efecto 18 veces más intenso que el del producto comercial
Isoxsuprin. Se midió la circulación en la extremidad tra-
5 sera izquierda después de administración por vía arterial.
A proporciona en ratas despiertas, genéticamente hipertó-
nicas, con una dosis de 30 mg/kg i.p. una disminución de
la presión sanguínea de 85 mm de Hg. En el caso de C se
determinó en el cobaya la DE₅₀ broncolítica (por vía intra-
10 venosa) con un valor de 0,09 µg/kg, mientras que para el
producto comercial intensamente activo, Isoproterenol, el
correspondiente valor DE₅₀ es de 3,0 µg/kg.

Seguidamente se indican ejemplos de preparados
medicamentosos de acuerdo con el invento.

15

Tabletas:

Composición:

Sustancia activa según el invento	2 partes en peso
Acido esteárico	6 partes en peso
Glucosa	592 partes en peso

20

Los componentes son transformados de modo usual
en tabletas de 600 mg de peso. En caso deseado, el conteni-
do de sustancia activa puede ser aumentado o reducido, y
correspondientemente se puede disminuir o aumentar la can-
tidad de glucosa.

25

1 Supositorios

Composición:

Sustancia activa de acuerdo con el invento	100 partes en peso
5 Lactosa, pulverizada	45 partes en peso
Manteca de cacao	1555 partes en peso

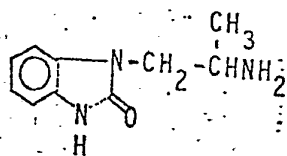
Los componentes son transformados de modo usual en supositorios de 1,7 g de peso.

Cápsulas:

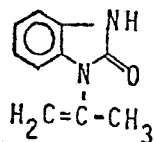
10 Composición:

Sustancia activa de acuerdo con el invento	10 partes en peso
Lactosa	490 partes en peso
Fécula de maíz	400 partes en peso

15 Porciones de 1.000 mg cada una de la mezcla finalmente pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina dura.

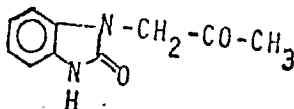
Ejemplo

a partir de 69,6 g de



1 y 55,6 g de cloroacetona se obtienen, con adición de carbonato de potasio y yoduro de potasio en acetona y después de hidrólisis catalizada por ácidos, 32 g del compuesto

5



(punto de fusión 182°C).

10

Para la aminación reductiva, 19 g de esta sustancia en 300 ml de metanol son mezclados con 25 ml de amoníaco e hidrogenados con níquel Raney como catalizador a 50-60°C y 5 atmósferas manométricas. Se aíslan 15,6 g del compuesto antes mencionado en forma de clorhidrato (punto de fusión 267-270°C).

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
6	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-N} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{H} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	60	93		
7	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-N} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	93	93		
8	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-N} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	82		Sulfato	183
9	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{CH-CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-N} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	80	68		

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
10	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array} $	61		Maleato	137
11	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array} $	81		Maleato	123
12	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{HSO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	83		Clorhidrato	196

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
13	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N-SO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O} \\ \\ \text{CH-OH} \\ \\ \text{NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-N} \\ \\ \text{CO} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	86		Clorhi- drato	142

REIVINDICACIONES

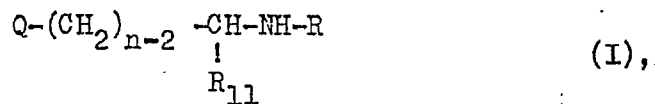
1

5

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:

10

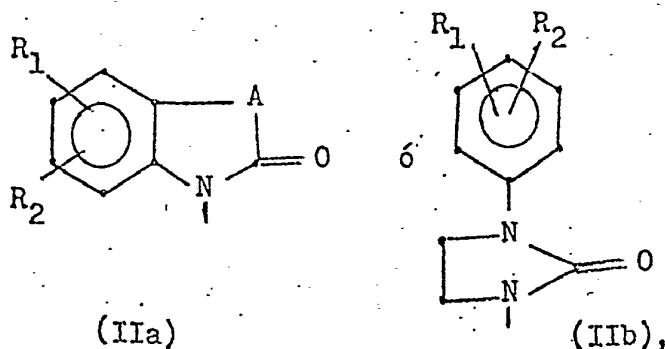
1ª.- Procedimiento para la preparación de heterociclos aminoalcohólicos de la fórmula



15

en la que Q representa uno de los radicales

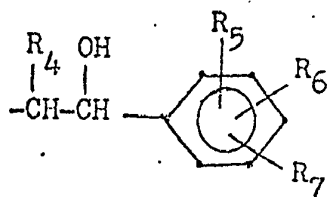
20



25

R_1 y R_2 , que también pueden ser iguales, significan hidrógeno, halógeno, alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o conjuntamente también metilendioxi o etilendioxi, R_1 representa

1 también amino; A representa un radical bivalente NR_3 (con
 5 R_3 igual a hidrógeno o alcoholo), OCH_2 estando el oxígeno
 unido con el anillo bencénico), $-O-$ ó $-CH_2-CH_2-$; n repre-
 5 senta un número entero de 2 a 6; R representa hidrógeno,
 bencilo o el grupo

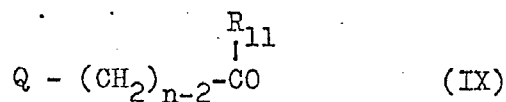


10

R_4 significa oxígeno, metilo o etilo; R_5 , R_6 y R_7 , que
 también pueden ser iguales, representan hidrógeno, halóge-
 no, hidroximetilo, trifluorometilo, alcoholo, alcoxi, ni-
 tro, nitrilo, $CONHR_3$, $CONHOH$, $COOR_3$, R_8O , metilsulfonilme-
 15 tilo, y además NR_3R_9 , caso de que uno o dos de los susti-
 tuyentes R_5 hasta R_7 no representen halógeno o trifluoro-
 metilo; R_5 y R_6 representan también conjuntamente uno de
 los radicales bivalentes $-OCH_2O-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-CH=CH-CH=CH-$,
 $-OCH_2-CONH-$, $-CH_2-CH_2-CO-NH-$ ó $-O-CO-NH-$; R_8 representa hi-
 20 drógeno, acilo, alcoholo, aralcoholo; R_9 representa hidró-
 geno, acilo inferior, metansulfonilo, carbamoilo, dimetil-
 sulfamoilo o alcoxicarbonilo; y R_{11} significa hidrógeno o
 metilo, eventualmente en forma de racematos o antípodas óp-
 ticos individuales, y las correspondientes sales, caracte-
 25 rizado porque se somete a aminación reductiva un compuesto

25

1 de la fórmula



5 con un compuesto de la fórmula



10 y porque los compuestos obtenidos, si son racematos, son desdoblados, en caso deseado, en antípodas ópticos, bases obtenidas en primer término son transformadas eventualmen te en sales; y sales obtenidas en primer término son trans formadas en bases o sales de otros ácidos.

2a.- Procedimiento para la preparación de hetero ciclos aminoalcohólicos.

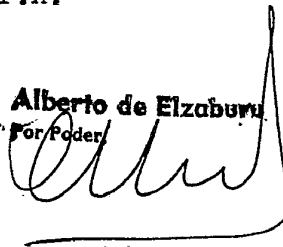
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escri tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 03.FEB.1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
For Poder



MCC.

16018

(MLF)