

20 JUL. 1978

ES

11	NUMERO
21	466603
22	FECHA DE PRESENTACION
	03.FEB.1978

A1



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 26 09 645.7	9.3.76	Rep.Fed.A1.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 456.622
------------------------	--	---

54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HETEROCICLOS AMINOALCOHILICOS"
---

71 SOLICITANTE (ES) C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/558-VI)
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana
--

72 INVENTOR (ES) Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm, Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Richard Keichl, Dr. Werner Traunecker y Dr. Wolfgang Hoefke
---

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.718)
--

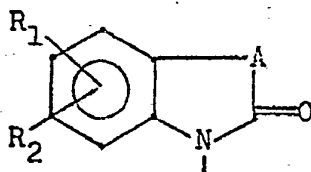
1 El invento concierne a nuevos heterociclos amino-  
alcohólicos de la fórmula



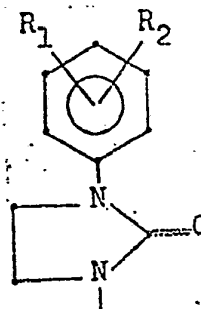
eventualmente en forma de racematos o de antípodas ópticos  
individuales, así como las correspondientes sales, y además  
a su utilización como medicamentos o como productos inter-  
medios, especialmente para la preparación de medicamentos.

10 En la fórmula I y en lo que sigue:

Q representa uno de los radicales



(IIa)



(IIb),

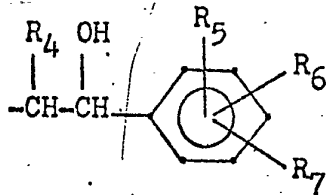
20 en los que

$R_1$  y  $R_2$ , que también pueden ser iguales, significan hidró-  
geno, halógeno, alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o conjun-  
tamente también metilendioxi o etilendioxi,  $R_1$  representa  
también amino;

25 A significa un radical bivalente,  $\text{NR}_3$  (con  $R_3$

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

5



(III),

- 10  $\text{R}_4$  representa hidrógeno, metilo o etilo,  
 $\text{R}_5$  representa  $\text{NR}_3\text{R}_9$ ,  
 $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$ , que también pueden ser iguales, representan hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, alcoholilo, alcoxi, nitro, nitrilo,  $\text{CONHR}_3$ ,  $\text{CONHOH}$ ,  $\text{COOR}_3$ ,  $\text{R}_8\text{O}$ , metil-sulfonilmetilo,  
 15  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  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  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ ;  
 $\text{R}_8$  representa hidrógeno, acilo, alcoholilo, aralcoholilo;  
 20  $\text{R}_9$  representa acilo inferior, metanosulfonilo, carbamoilo, dimetilsulfamoilo o alcoxicarbonilo.

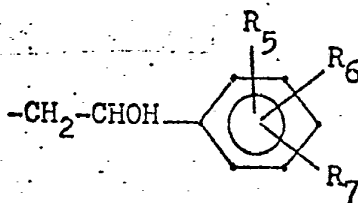
25 Los grupos alcoholilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, y alqueniloxi mencionados en las definiciones, contienen hasta 4 átomos de carbono.  $\text{R}_8$  en el significado de radical acilo puede abarcar hasta 20 átomos de carbono, y por

1 -consiguiente, aparte de radicales acilo inferior, tales como formilo, acetilo, propionilo, puede significar también radicales como pivalilo, laurilo, palmitilo o estearilo. Los ésteres de los ácidos de cadena más larga pueden ser  
5 utilizados eventualmente para lograr un efecto de liberación retardada.

El grupo  $-C_nH_{2n}-$  puede ser de cadena recta o ramificada.

Hay que hacer resaltar los compuestos de la fórmula I, en los cuales Q representa uno de los radicales  
10 IIIa ó IIb, en donde  $R_1$  representa hidrógeno, metoxi o amino;  $R_2$  representa hidrógeno o metoxi, n significa un número entero de 3 a 6, R significa un radical

15



en donde

20  $R_6$  es hidrógeno, hidroxilo, halógeno;  
 $R_7$  es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi y  
 $R_9$  es formilo, acetilo, metilsulfonilo, carbamoilo, dimetil sulfamoilo.

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

1 -R es un radical de la fórmula III,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan hidrógeno o metoxi, R<sub>1</sub> también significa amino;

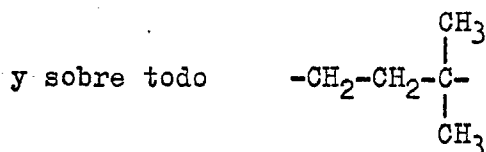
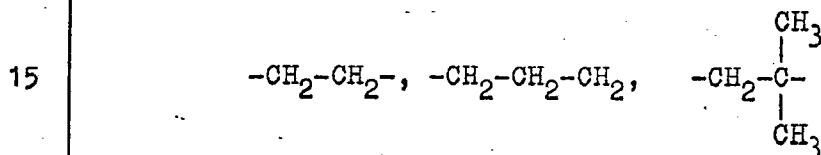
5 R<sub>3</sub> significa hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo, nitrilo, CONHR<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>O;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> significan conjuntamente -CH=CH-CH=CH-, -OCH<sub>2</sub>-CONH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-, -O-CONH-;

R<sub>6</sub> significa hidrógeno, metilo, metoxi o hidroxilo;

10 R<sub>7</sub> significa hidrógeno, acilo o bencilo, representando acilo en R<sub>8</sub> principalmente radicales de ácidos carboxílicos saturados inferiores.

El grupo -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> en la fórmula I representa preferiblemente



20

en donde el átomo de carbono terciario está unido con el nitrógeno de la etanolamina.

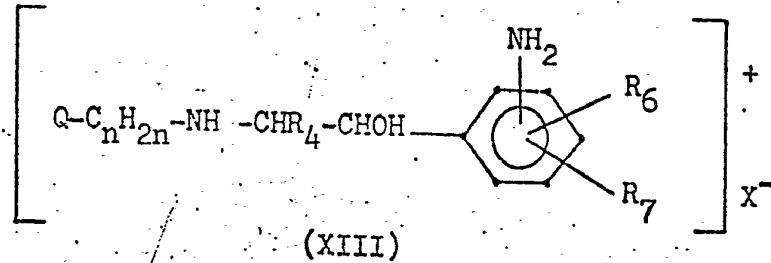
Los nuevos compuestos son preparados de forma en sí conocida por reacción de un compuesto de la fórmula

25

7018

1

5



(X<sup>-</sup> igual a un anión)

con anhídridos de ácidos carboxílicos para la introducción de los radicales acilo o con un cianato y un ácido para la introducción del radical carbamoilo. Se necesita adicionalmente por lo menos 1 mol de un ácido, que protege por formación de una sal al grupo amino secundario.

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.

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

Los compuestos según el invento son valiosos medicamentos y productos intermedios, especialmente para la síntesis de medicamentos. Hay que hacer resaltar el efecto va-

1 -sodilatador, que permite también la utilización de las sus-  
tancias como agentes antihipertónicos, broncolíticos y agen-  
tes activadores de la circulación sanguínea, y además el  
efecto sobre el sistema nervioso central, especialmente el  
5 efecto antidepresivo.

Se ha puesto de manifiesto que en los compuestos  
según el invento, la sustitución en este radical favorece  
también el sentido preferido de efecto de los correspon-  
dientes compuestos.

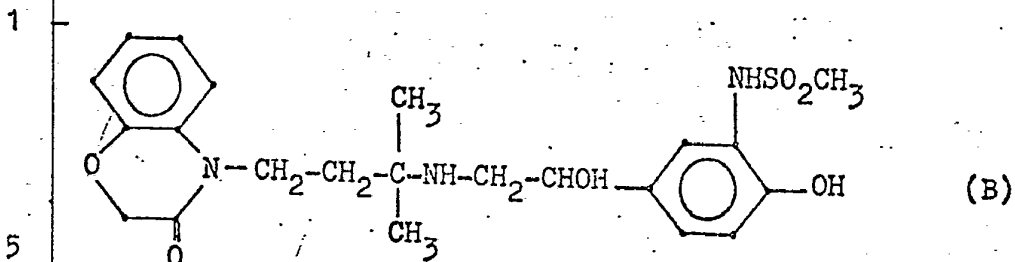
10 Para la utilización, las sustancias activas de  
acuerdo con el invento son transformadas, con las sustan-  
cias auxiliares usuales en la farmacia galénica, en formas  
medicamentosas habituales, por ejemplo tabletas, grageas,  
cápsulas, tinturas, soluciones para inyección, supositorios,  
15 preparados 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 corporal  
de la persona a tratar. Las elevadas dosificaciones entran  
20 en consideración sobre todo para formas de liberación re-  
tardada.

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

25

7018



10 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 trase-

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

Tabletas:

15 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 contenido de sustancia activa puede ser aumentado o reducido, y correspondientemente se puede disminuir o aumentar la cantidad de glucosa.

Supositorios

25 Composición:

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

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

Cápsulas:

Composición:

10	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.

Supositorios

Composición:

20	Clorhidrato de 1-(3-carboximetil-amido-4-hidroxigenil)-2-[1,1-dimetil-3-(3-metilbencimidazolidin-2-on-1-il)-propilamino]-etanol	10 partes en peso
	Lactosa, pulverizada	90 partes en peso
25	Manteca de cacao	1600 partes en peso

1 — Los componentes son transformados de modo usual en supositorios de 1,7 g de peso, y éstos son utilizados para disminuir la presión sanguínea.

5 Cápsulas:

Composición:

Clorhidrato de 1-(3-carboximetilamido-4-hidroxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(1,2,3,4-tetrahidroquinol-2-on-1-il)-propilamino]-etanol 200 partes en peso

Lactosa 440 partes en peso

Fécula de maíz 360 partes en peso

15 Porciones de 1.000 mg cada una de la mezcla finamente pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina dura (agentes hipotensores).

Tabletas:

Composición:

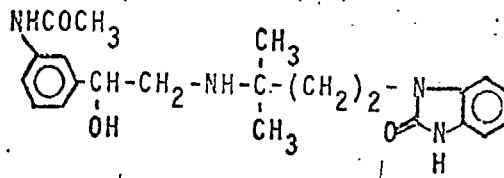
20 Clorhidrato de 1-(3-metansulfonamido-4-hidroxifenil)-2-{1,1-dimetil-3-[3-(3,4-dimetoxifenil)-imidazolidin-2-on-1-il]-propilamino}-etanol 10 partes en peso

Acido esteárico 6 partes en peso

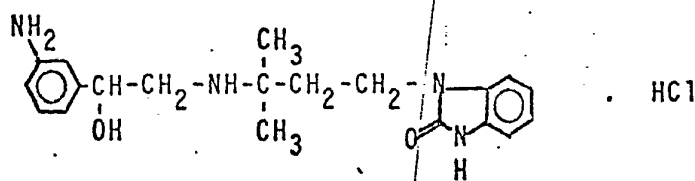
25 Glucosa 584 partes en peso

1 Los componentes son transformados en tabletas de  
600 mg de peso y éstas son utilizadas por ejemplo como agen  
tes broncolíticos.

5 Ejemplo 1



10 Una mezcla de 3,9 g de

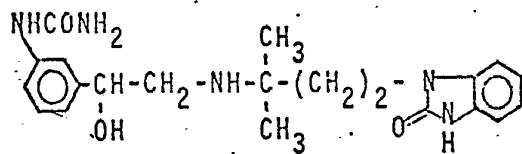


15 y 2 g de anhídrido de ácido acético en 40 ml de dimetilfor-  
mamida es calentada durante 1 hora sobre un baño María hir-  
viendo. Tras la separación por destilación del disolvente  
en vacío la base es puesta en libertad con amoníaco, es re-  
cogida en acetato de etilo y secada. El acetato de etilo es  
20 separado por destilación y la base es mezclada en acetoni-  
trilo con la cantidad calculada de ácido maleico. El compues-  
to antes designado es obtenido como maleato con un rendi-  
miento de 3,5 g. El punto de fusión después de la recrista-  
lización en metanol es de 202°C.

25

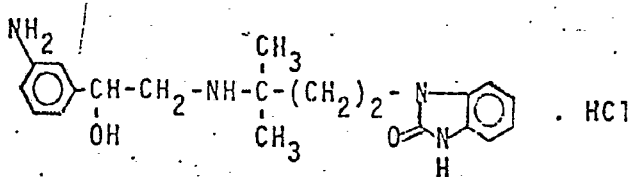
7018

1

Ejemplo 2

5

Una solución de 6,1 g de



- 10 en una mezcla de 20 ml de agua y 7,5 ml de ácido acético  
glacial es mezclada con una solución de 1,41 g de cianato  
de potasio en 7,5 ml de agua a 35°C. Después de reposar du  
rante la noche, la base es puesta en libertad con amoníaco,  
es separada por extracción por agitación tres veces con iso  
15 butanol y es transformada en el maleato en etanol. A partir  
del compuesto antes designado se obtienen 6 g en forma de  
maleato, que después de la recristalización en agua mani  
fiestan el punto de fusión 202°C.

20

Análogamente, se obtienen los compuestos de los  
ejemplos de la tabla.

25

7018

7018

25

20

15

10

5

1

Tabla

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
1	$  \begin{array}{c}  \text{SO}_2\text{CH}_3 \\    \\  \text{HN} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-O-CH-CH}_2\text{-NH-} \underset{\text{OH}}{\text{C}} \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \underset{\text{CH}_3}{\text{C}} \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}  \end{array}  $	81		Maleato	217
2	$  \begin{array}{c}  \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-O-CH-CH}_2\text{-NH-} \underset{\text{OH}}{\text{C}} \text{-} (\text{CH}_2)_2 \text{-N} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{CO} \\ \diagdown \end{array} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-Cl}  \end{array}  $	87		Sulfato	225
3	$  \begin{array}{c}  \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-O-CH-CH}_2\text{-NH-} \underset{\text{OH}}{\text{C}} \text{-} (\text{CH}_2)_2 \text{-N} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{CO} \\ \diagdown \end{array} \langle \text{C}_6\text{H}_3 \rangle \text{-Cl}_2  \end{array}  $	80		p-Amino benzoato	123
4	$  \begin{array}{c}  \text{SO}_2\text{CH}_3 \\    \\  \text{HN} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-O-} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{-O-CH-CH}_2\text{-NH-} \underset{\text{OH}}{\text{C}} \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}  \end{array}  $	70		Clorhidrato	193

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
5	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_5\text{H}_4\text{N} \\    \\  \text{HN}-\text{SO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $	78		p-Amino-benzoato	118
6	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_8\text{H}_7\text{NO} \\    \\  \text{HN}-\text{SO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $	73	178	Maleato	161
7	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_5\text{H}_4\text{N} \\    \\  \text{H}_3\text{CN}-\text{SO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $	62		Succinato	198
8	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2 \\    \\  \text{HN}-\text{SO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $	83		Clorhidrato	196

7018

25

20

15

10

5

1

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
9	$  \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{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \\    \quad   \quad   \quad   \quad   \\  \text{OH} \quad \text{H} \\    \\  \text{H}_7\text{C}_3\text{N}-\text{SO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $	67		Succinato	180
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{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \\    \quad   \quad   \quad   \quad   \\  \text{OH} \quad \text{H} \\    \\  \text{HN}-\text{SO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $	79		Clorhidrato	116
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{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \\    \quad   \quad   \quad   \quad   \\  \text{OH} \quad \text{H} \\    \\  \text{NSO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $	84,5		Clorhidrato	197
12	$  \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   \quad   \quad   \\  \text{OH} \quad \text{H} \\    \\  \text{N}-\text{SO}_2\text{CH}_3  \end{array}  $	86		Clorhidrato	142

7018 25

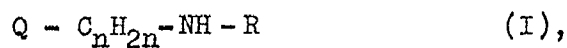
1 5 10 15 20

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
13	$  \begin{array}{c}  \text{C}_3\text{H}_7 \\    \\  \text{NSO}_2\text{CH}_3 \\    \\  \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{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \\    \\  \text{OH}  \end{array}  $	83		Clorhidrato	176
14	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{O} \\     \\  \text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	62		Sulfato	259

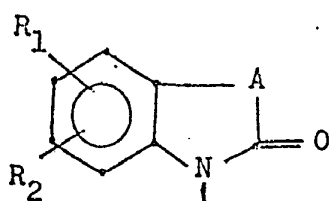
## - REIVINDICACIONES -

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:

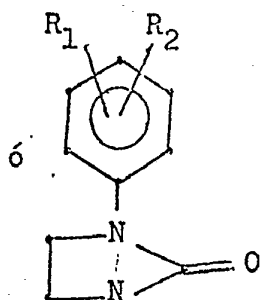
1ª.- Procedimiento para la preparación de heterociclos aminoalcohólicos de la fórmula



en la que Q representa uno de los radicales



(IIa)

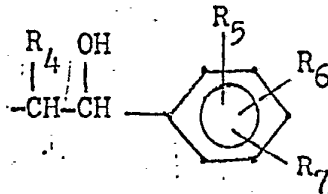


(IIb),

$R_1$  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  
 2  $R_3$  igual a hidrógeno o alcoholo),  $OCH_2$  estando el oxígeno  
 3 unido con el anillo bencénico),  $-O-$  ó  $-CH_2-CH_2-$ ; n repre-  
 4 senta un número entero de 2 a 6; R representa el grupo

5

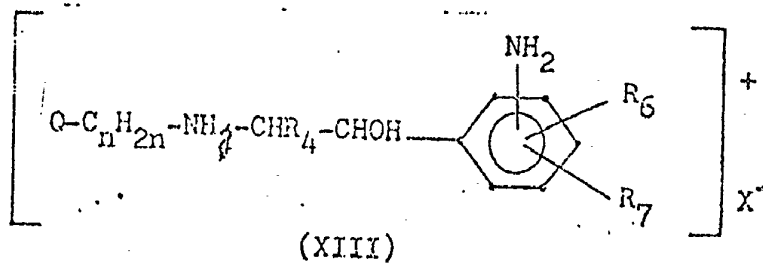


6  $R_4$  significa hidrógeno, metilo o etilo;  $R_5$  significa  $NR_3R_9$ ;  
 7  $R_6$  y  $R_7$ , que también pueden ser iguales, representan hidró-  
 8 geno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, alcoholo,  
 9 alcoxi, nitro, nitrilo,  $CONHR_3$ ,  $CONHOH$ ,  $COOR_3$ ,  $R_8O$ , metil-  
 10 sulfonilmetilo;  $R_5$  y  $R_6$  representan también conjuntamente  
 11 uno de los radicales bivalentes  $-OCH_2O-$ ,  $-O-CH_2CH_2-O-$ ,  
 12  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-OCH_2-CONH-$ ,  $-CH_2-CH_2-CO-NH-$  ó  $-O-CO-NH-$ ;  
 13  $R_8$  representa hidrógeno, acilo, alcoholo, aralcoholo; y  $R_9$   
 14 representa acilo inferior, metansulfonilo, carbamoilo, di-  
 15 metilsulfamoilo o alcoxicarbonilo, eventualmente en forma  
 16 de racematos o antípodos ópticos individuales, y las corres-  
 17 pondientes sales, caracterizado porque en un compuesto de  
 18 la fórmula

20

25

7018



(X<sup>-</sup> igual a anión) se somete a acilación el grupo amino primario con un anhídrido de ácido carboxílico o se le transforma con un cianato y un ácido en el grupo carbamoylo; y porque los compuestos obtenidos, si son racematos, son desdoblados, en caso deseado, en antípodas ópticos, bases obtenidas en primer término son transformadas eventualmente en sales; y sales obtenidas en primer término son transformadas en bases o sales de otros ácidos.

10

2a.- Procedimiento para la preparación de heterociclos aminoalcohólicos.

15

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

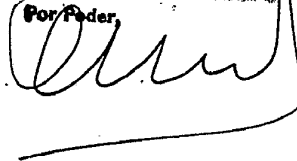
Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 03.FEB.1978

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.



D N M 25

7018  
(MLF)