

20 JUL. 1978



ESPAÑA

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

10	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	466604		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			03.FEB.1978		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 09 645.7	9.3.76	Rep.Fed.Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	456.622
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HETEROCICLOS AMINOALCOHILICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/558-VII)		
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		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.719)		

IFG

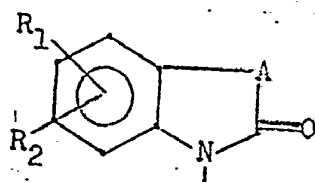
POOR
QUALITY

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

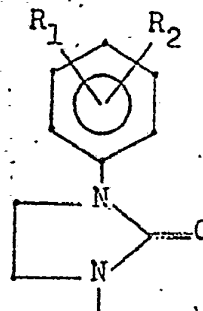


5 eventualmente en forma de racematos o de antípodas ópticos
individuales, así como las correspondientes sales, y además
a su utilización como medicamentos o como productos inter-
medios, especialmente para la preparación de medicamentos.

10 En la fórmula I y en lo que sigue:
Q representa uno de los radicales



(IIa)



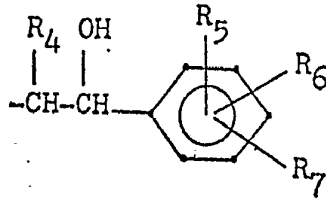
(IIb),

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, NR_3 (con R_3

1 igual a hidrógeno o alcoholilo), 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



- 10 R_4 representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R_5 representa CONHR_3 , CONHNH_2 o CONHOH ,
 R_6 y R_7 , que también pueden ser iguales, representan hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, alcoholilo, alcoxi, nitro, nitrilo, $R_8\text{O}$, COOH , metilsulfonilmetilo,
 15 además NR_3R_9 , caso de que uno de los sustituyentes R_6 hasta R_7 no representen halógeno o trifluorometilo,
 R_7 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, alcoholilo, aralcoholilo;
 R_9 representa hidrógeno, acilo inferior, metanosulfonilo, carbamoilo, dimetilsulfamoilo o alcoxicarbonilo.

Los grupos alcoholilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, y alqueniiloxi mencionados en las definiciones, contienen hasta 4 átomos de carbono. R_9 en el significado de re-

25
 2018

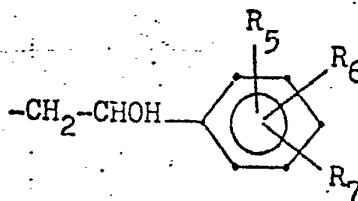
1 radical acilo puede abarcar hasta 20 átomos de carbono, y por consiguiente, aparte de radicales acilo inferior, tales como formilo, acetilo, propionilo, puede significar también radicales como pivalilo, laurilo, palmitilo o estearilo.

5 Los ésteres de los ácidos de cadena más larga pueden ser utilizados eventualmente para lograr un efecto de liberación retardada.

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

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 amino; R_2 representa hidrógeno ó metoxi, n significa un número entero de 3 a 6, R significa un radical

15



en donde

20

R_5 es $CONHR_3$;

R_6 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno;

R_7 es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi y

R_8 es hidrógeno, bencilo, metilo y acilo.

25

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

2018

1 -R es un radical de la fórmula III,

R_1 y R_2 significan hidrógeno o metoxi, R_1 también significa amino;

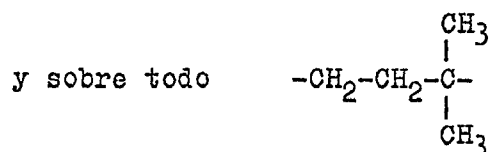
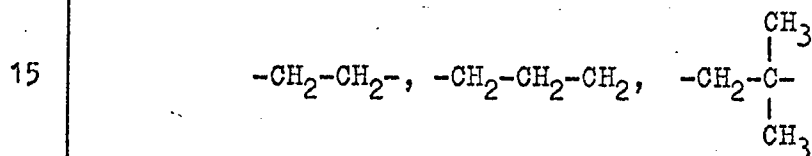
5 R_6 significa hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo, nitrilo, R_8O , cloro;

R_5 y R_6 significan conjuntamente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CONH}-$;

R_7 significa hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo o cloro;

10 R_8 significa hidrógeno, acilo o bencilo, representando acilo en R_8 principalmente radicales de ácidos carboxílicos saturados inferiores.

El grupo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}$ en la fórmula I representa preferiblemente



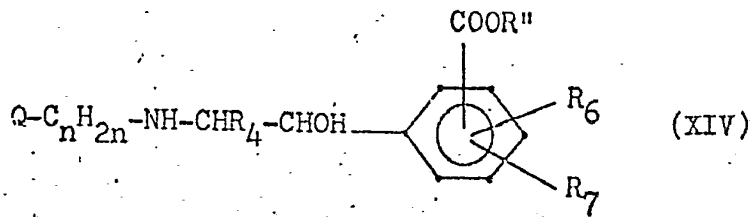
20

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 éster de la fórmula

25

2018



(R'' es igual a alcoholo o alcoholo sustituido)
con un compuesto de la fórmula



en donde R₁₂ significa hidrógeno, alcoholo inferior, hidroxi o amino.

15 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.

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

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

1 vasodilatador, que permite también la utilización de las
sustancias como agentes antihipertónicos, broncolíticos y
agentes activadores de la circulación sanguínea, y además
el efecto sobre el sistema nervioso central, especialmente
5 el efecto antidepressivo.

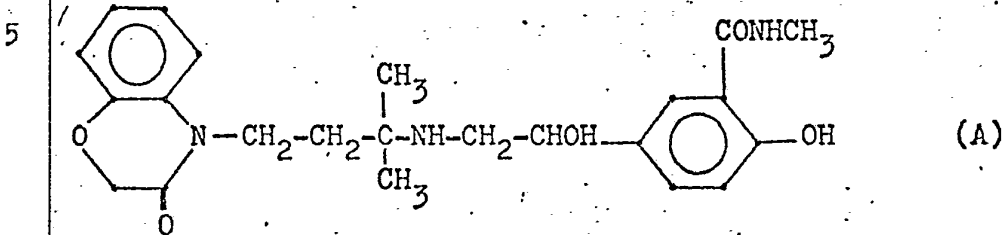
Se ha puesto de manifiesto que en los compuestos
según el invento, en los cuales R significa el radical de
la fórmula III, la sustitución en este radical favorece
también el sentido preferido de efecto de los correspondien
10 tes compuestos.

Si, por ejemplo, R_6 representa OR_8 (R_8 es H, aci-
lo, aralcohilo), y R_7 representa especialmente hidrógeno,
se destaca en general el efecto antihipertensivo.

Para la utilización, las sustancias activas de
15 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, suposito-
rios, preparados para inhalación, etc.

20 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 corpo-
ral de la persona a tratar. Las elevadas dosificaciones en
tran en consideración sobre todo para formas de liberación
25 retardada.

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



10 A proporciona en ratas despiertas, genéticamente hipertóni-
 cas, con una dosis de 30 mg/kg i.p. una disminución de
 la presión sanguínea de 85 mm de Hg.

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

15

Tabletas:

Composición:

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

25

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

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.

10 Cápsulas:

Composición:

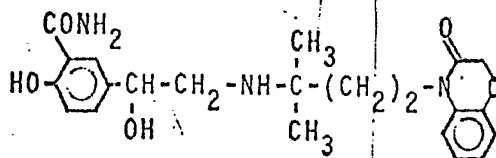
Sustancia activa de acuerdo con

el invento 10 partes en peso

Lactosa 490 partes en peso

15 Fécula de maíz 400 partes en peso

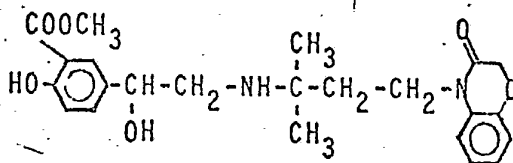
Porciones de 1.000 mg cada una de la mezcla finalmente pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina dura.

20 Ejemplo

25 Una mezcla de 5 g de

2018

1



5

100 ml de metanol y 100 ml de solución concentrada de amoníaco es calentada ligeramente, hasta que se haya formado, una solución. Después de largo reposo se separan por cristalización 4,3 g de la base arriba designada (punto de fusión 198°C), que son transformados en el clorhidrato en etanol (punto de fusión 235°C).

10

Análogamente se obtienen los compuestos de los ejemplos de la Tabla VI.

15

20

25

2018

2018

25

20

15

10

5

1

Tabla VI

Nº	Fórmula	Rendi- miento	Punto de fu- sión de la base (°C)	Sal	Punto de fu- sión de la sal (°C)
1		83	172	Clorhi- drato	204
2		86	113	Clorhi- drato x H ₂ O	80 - 82
3		84	180	Clorhi- drato	190
4		84		Clorhi- drato	221

Nº	Fórmula	Rendimiento	Punto de fusión de la base (°C)	Sal	Punto de fusión de la sal (°C)
9		95		Clorhidrato	208 (Desc.)
10		90	145	Clorhidrato	215 (Desc.)
11		88		Clorhidrato	197 (Desc.)
12		63	157	Clorhidrato	137

1

- REIVINDICACIONES -

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:

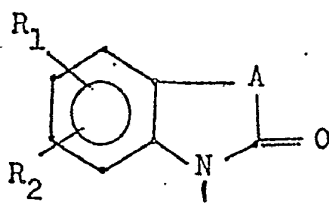
10

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

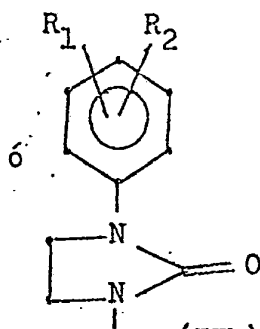


en la que Q representa uno de los radicales

15



(IIa)



(IIb),

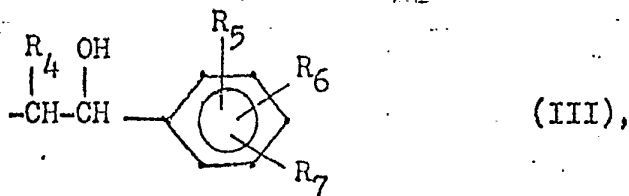
20

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

25

2018

1 -también amino; A representa un radical bivalente NR_3 (con
 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 el grupo

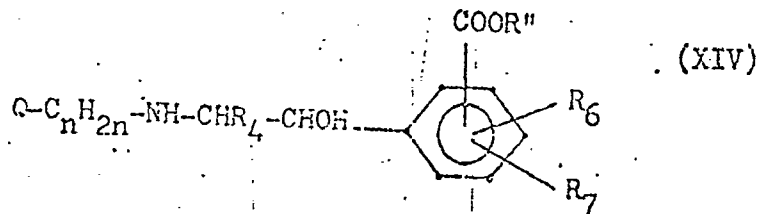


10 R_4 significa hidrógeno, metilo o etilo; R_5 significa $CONHR_3$,
 $CONHNH_2$, $CONHOH$; R_6 y R_7 , que también pueden ser iguales,
 representan hidrógeno, halógeno, hidroximetilo, trifluoro-
 metilo, alcoholo, alcoxi, nitro, nitrilo, R_8O , $COOH$, metil-
 15 sulfonilmetilo, y además NR_3R_9 , caso de que uno de los sus-
 tituyentes R_6 hasta R_7 no representen halógeno o trifluoro-
 metilo; R_7 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; y R_9 representa hi-
 drógeno, acilo inferior, metansulfonilo, carbamoilo, dime-
 tilsulfamoilo o alcóxicarbonilo, eventualmente en forma de
 racematos o antípodas ópticos individuales, y las corres-
 pondientes sales, caracterizado porque se hace reaccionar
 un compuesto de la fórmula

25

2018

1



5

en la que R'' es igual a alcoholo o alcoholo sustituido, con un compuesto de la fórmula



10

en donde R₁₂ significa hidrógeno, alcoholo inferior, hidroxilo o amino; y porque los compuestos obtenidos, si son racematos, son desdoblados, en caso deseado, en antípodos 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.

15

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

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

20

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

Madrid, 03.FEB.1978

P.A.

D N M 25

2018

(MLF)

Alberto de Elizaburu
Por Poder

