

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

20 SET. 1978

ES

11	NUMERO	467.565
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	4.3.78

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:	31	NUMERO	32	FECHA	33	PAIS
			F 27 10 997.3		14.3.77		Rep.Fed.Al.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	60	PATENTE DE LA QUE ES CIVILICARIA
			C04C A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 4-ACILAMINO-FENIL-ETANOLAMINAS"

71	SOLICITANTE (S)
	Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/699)

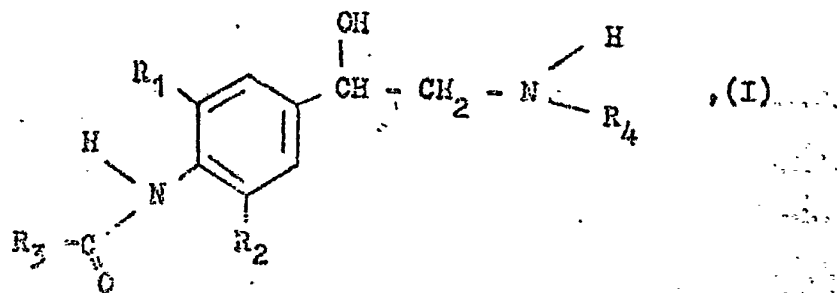
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Günther Engelhardt, Dr. Johannes Keck, Dr. Gerd Krüger, Dr. Klaus Noll y Dr. Helmut Pieper

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 68.183)

Objeto de la presente invención son nuevas 4-aci-
lamino-fenil-etanolaminas de la fórmula general.



10 y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compati-
bles con ácidos inorgánicos y orgánicos, que tienen valio-
sas propiedades farmacológicas, junto a un efecto analgési-
15 co, espasmolítico del útero y un efecto antiespástico so-
bre la musculatura estriada, en especial efectos β_2 -mimé-
ticos y/o β_1 -bloqueantes, así como a un procedimiento pa-
ra su preparación.

En la fórmula general I anterior

20 R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno o el gru-
po ciano,

R_2 significa un átomo de flúor, el grupo ciano, trifluoro-
metilo o nítro, o un grupo alcohilo con 1 - 4 átomos de
carbono,

25 R_3 significa un grupo alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono

- 1 de cadena recta o ramificado, un grupo alquenilo con
2 a 5 átomos de carbono, un grupo arilo con 6 a 10
átomos de carbono o un grupo aralcoxi con 7 a 11 átomos
de carbono, o un grupo amino que puede estar monosusti-
5 tuido o disustituido con un grupo alcohol con 1 a 5
átomos de carbono de cadena recta o ramificado, con un
grupo alquénilo con 2 a 5 átomos de carbono, con un gru-
po arilo con 6 a 10 átomos de carbono y/o con un grupo
aralcohol con 7 a 11 átomos de carbono, y
- 10 R_4 significa un grupo cicloalcohol o alcohol en cada ca-
so con 3 a 5 átomos de carbono.

Entre los significados mencionados en la defini-
ción de los radicales $R_1 - R_4$ entran por consiguiente en
consideración para

- 15 R_1 los del átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
o del grupo ciano, para
- R_2 los del átomo de flúor, o de los grupos ciano, trifluo-
rometilo, nifro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
n-butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-butilo, para
- 20 R_3 el de los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi,
n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, n-pentilo-
xi, isopentiloxi, ter-pentiloxi, fenoxi, naftiloxi, ben-
ciloxi, fenilstiloxi, aliloxi, buteniloxi, penteniloxi,
amino, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropil-
25 amino, n-butilamino, sec-butilamino, isobutilamino,

1 ter-butilamino, n-pentilamino, dimetilamino, dietilami-
no, di-n-propilamino, diisopropilamino, di-n-butilami-
no, di-sec-butilamino, diisobutilamino, di-ter-butilami-
5 amino, feniletilamino, metiletilamino, metilbencilami-
no, metil-n-propilamino, metil-isopropilamino, metil-n-
-butilamino, etil-propilamino, etil-isopropilamino, di-
fenilamino, metil-fenilamino, etil-fenilamino, isopro-
pil-fenilamino, alilamino, dialilamino, n-butenilamino
10 o n-pentenilamino, y para

R_4 el de los grupos isopropilo, sec-butilo, isobutilo,
ter-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

Sin embargo, compuestos preferidos de la fórmula
general I anterior son aquellos en los que

15 R_1 , R_2 y R_4 están definidos como al principio, y
 R_3 significa un grupo alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono,
de cadena recta o ramificado, un grupo alquenilo con
2 a 5 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 11
átomos de carbono o, si R_1 representa un átomo de hidró-
20 geno o de halógeno y R_2 representa un átomo de flúor,
el grupo trifluorometilo o el grupo nitro, significa
también un grupo amino eventualmente sustituido con un
grupo alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono de cadena
recta o ramificado, un grupo alqueno con 2 a 5 átomos
25 de carbono, un grupo arilo con 6 a 10 átomos de carbono

1 o un grupo aralcohilo con 7 a 11 átomos de carbono.

Sin embargo, son compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I anterior aquellos en los que R_1 y R_2 están definidos como al principio,

5 R_3 significa un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o, si R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno y R_2 representa un átomo de flúor, el grupo trifluorometilo o el grupo nitro, significa también un grupo amino eventualmente sustituido con un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, y

10

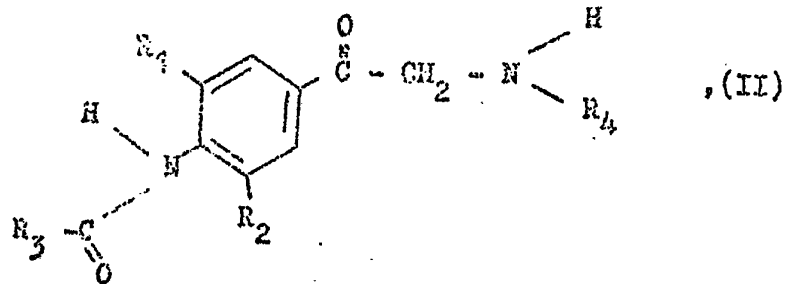
R_4 significa el grupo isopropilo o el grupo ter-butilo.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I anterior se pueden preparar según la invención por el procedimiento siguiente:

15

Reducción de una acetofenona de la fórmula general

20



25

06068

1 en la que

R_1 a R_4 están definidos como al principio.

5 La reducción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como metanol, metanol/agua, etanol, isopropanol, butanol, éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, convenientemente con un hidruro metálico complejo, con isopropilato de aluminio en presencia de un alcohol primario o secundario, con hidrógeno activado catalíticamente o con hidrógeno nascente, a temperaturas entre -20°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

10 Convenientemente, la reducción se lleva a cabo, por ejemplo, con un hidruro metálico complejo, tal como borohidruro de sodio o hidruro de aluminio y litio, en un disolvente adecuado, tal como metanol, metanol/agua, éter dietílico o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -20°C y 50°C , la reducción con isopropilato de aluminio se lleva a cabo en isopropanol a la temperatura de ebullición del isopropanol y con separación por destilación de la acetona formada, la reducción con hidrógeno activado catalíticamente se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como platino, paladio, níquel Raney o cobalto Raney a la temperatura ambiente y con una presión de hidrógeno de 1 - 5 atmósferas, y la reducción con hidrógeno nascente se lleva a cabo, por ejemplo, con aluminio metálico activado y agua o con zinc y ácido clorhídrico, a tempera-

1 turas hasta la temperatura de ebullición del disolvente em-
pleado.

5 Si se desea, los nuevos compuestos de la fórmula
general I obtenidos se pueden transformar con ácidos inor-
gánicos u orgánicos, en sus sales por adición de ácido fi-
siológicamente compatibles, con 1 equivalente del ácido co-
rrespondiente. Como ácidos se han manifestado como adéqua-
dos, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sul-
fúrico, fosfórico, láctico, cítrico, tartárico, maleico o
10 fumárico.

Los compuestos de la fórmula general II, emplea-
dos como sustancias de partida, pueden ser preparados por
procedimientos conocidos de por sí. Así, por ejemplo, se
obtiene un compuesto de la fórmula general III por reacción
15 de una correspondiente 2-halogeno-acetofenona con una co-
rrespondiente amina; en este caso no es necesario aislar
los compuestos de partida necesarios.

Como ya se ha mencionado al principio, los nue-
vos compuestos de la presente solicitud y sus sales fisio-
lógicamente compatibles con ácidos inorgánicos y orgánicos
20 tienen valiosas propiedades farmacológicas con una buena re-
sorción oral, junto a un efecto analgésico, espasmolítico
del útero y antiespástico sobre la musculatura estriada,
en especial efectos β_2 -miméticos (broncolíticos) y/o
25 β_1 -bloqueantes, y se distinguen en especial por una rápida

1 iniciación del efecto después de administración por vía oral.

Por ejemplo, las sustancias

5 A = clorhidrato de 1-(4-etoxicarbonilamino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-ter-butilamino-etanol,

B = clorhidrato de 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-ter-butilamino-etanol,

C = clorhidrato de 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-fenil)-2-ter-butilamino-etanol y

10 D = clorhidrato de 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-fenil)-2-isopropilamino-etanol

se investigaron en cuanto a su efecto broncolítico como sigue:

15 El efecto broncolítico se ensayó con la disposición experimental según KONZETT y ROSSLER (Arch. exp. Path. Pharmak. 195, 71 (1940)) en cobayas narcotizados. A partir de la debilitación porcentual determinada, del broncoespasmo provocado por 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de acetilcolina por vía intravenosa, lograda con las diferentes dosis intravenosas o in-

20 traduodenales, se calculó por análisis de regresión lineal según LINDER (Statistische Methoden, 4ª edición, páginas 148-162, Birkhäuser, Basilea 1964) una dosis efectiva 50, DE_{50} :

25

06068

1

Sustancia	después de administración intravenosa		después de administración intraduodenal
	DE ₅₀ µg/kg	t/2 min	DE ₅₀ µg/kg
A	30,7	60	32,2
B	5,6	70	7,0
C	23,5	>50	8,7
D	62,0	>50	

5

10

Además de ello, la sustancia B se ensayó en la disposición experimental según KALLOS y PAGEL (Acta med. scand. 91, 292, (1937)) en cuanto a su efecto antiasmático después de administración oral. Para ello los cobayas se sometieron a una corriente de aerosol de acetilcolina, que se generó a partir de una solución al 0,4 por ciento de acetilcolina en solución al 0,9 por ciento de NaCl, con ayuda de una boquilla a una presión de 1,5 atmósferas manométricas. La prolongación del tiempo hasta el comienzo del ataque de asma a más de tres veces el obtenido en el ensayo previo, se evaluó como protección absoluta. A partir del porcentaje de animales protegidos después de las diferentes dosis se calculó una DE₅₀ según LICHTFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Ther. 95, 99 (1949)):

15

20

25

06068

1

Sustancia	después de administración por vía oral	
	DE ₅₀ µg/kg	Efecto máximo al cabo de, t/2 minutos
B	14,3	15 - 30 150

5

10

La toxicidad aguda se determinó en ratones de ambos sexos con un peso medio de 20 g, después de administración intravenosa. A partir del porcentaje de animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis, se calculó la dosis letal 50 DL₅₀ según LIGHTFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 (1949)):

15

Sustancia	DL ₅₀ mg/kg intravenosa
A	70,2
B	37,5
C	67,2
D	61,9

20

25

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos, preparados según la invención, son adecuados para la tocólisis, la reducción de la presión sanguínea por vasodilatación periférica, para la movilización de las grasas corporales, o para tratamientos de estados alérgicos, tal como asma alérgica, o de estados inflamato-

1 rios alérgicos, de enfermedades espásticas de las vías res-
piratorias de diversa génesis, o de alteraciones del ritmo
cardíaco, y para ello se pueden incorporar, eventualmente
5 en combinación con otras sustancias activas, en las formas
de preparados farmacéuticos habituales, tales como tabletas,
grageas, soluciones, aerosoles, ampollas, o supositorios.
En este caso la dosis individual es, en hombres, de 5-100
µg de dos hasta cuatro veces al día.

Los siguientes ejemplos ilustran más detalladamen-
10 te la invención:

Ejemplo 1

1-(4-etoxicarbonilamino-5-bromo-3-metil-fenil)-2-ter-butil-
amino-etanol

12 g de 4'-etoxicarbonilamino-5'-bromo-3'-metil-acetofenona
15 se disuelven en 200 ml de cloroformo y se calientan a ebu-
llición. A la solución hirviendo se le añaden gota a gota
6,5 g de bromo, que se consumen rápidamente con desprendi-
miento de bromuro de hidrógeno. Después de ello, la 4'-eto-
xicarbonilamino-5',2-dibromo-3'-metil-acetofenona, ahora
20 presente en la solución, se transforma en 4'-etoxicarbonil-
amino-5'-bromo-3'-metil-2-ter-butilamino-acetofenona por
adición de 14,6 g de ter-butilamina y ebullición durante 30
minutos. Se concentra a sequedad por evaporación en vacío,
el residuo se recoge en 50 ml de metanol y 20 ml de agua, y
25 el grupo ceto se reduce por adición de una solución de 3,8

1 g de boro hidruro de sodio en 20 ml de agua, manteniéndose
simultáneamente el valor del pH de la mezcla de reacción en-
tre 6 y 8 por adición de ácido clorhídrico diluido. Al tér-
mino de la reducción se separa el metanol por destilación
5 en vacío, el residuo se diluye con agua, se alcaliniza cla-
ramente con amoníaco, y se extrae con cloroformo. La fase
orgánica se separa, se seca y se concentra a sequedad. El
residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (elu-
yente: cloroformo/metanol 2:1), el eluato se concentra, el
10 residuo se disuelve en etanol y se mezcla con ácido clorhí-
drico etéreo. Se obtiene el clorhidato de 1-(4-etoxicarbo-
nilamino-5-bromo-3-metil-fenil)-2-ter-butilamino-etanol.
Punto de fusión: 212 - 214°C (con descomposición).

De modo análogo al del ejemplo 1 se prepararon
15 los compuestos siguientes:
1-(4-etoxicarbonilamino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-
-ter-butilamino-etanol.
Punto de fusión: 168 - 170°C (con descomposición).
Clorhidrato de 1-(4-etoxicarbonilamino-3-bromo-5-fluoro-fe-
20 nil)-2-isopropilamino-etanol.
Punto de fusión: 180 - 182°C.
Clorhidrato de 1-(4-etoxicarbonilamino-3-bromo-5-fluoro-fe-
nil)-2-ter-butilamino-etanol.
Punto de fusión: 197 - 198°C (con descomposición).
25 Clorhidrato de 1-(4-etoxicarbonilamino-3-fluoro-fenil)-2-

- 1 -ter-butilamino-etanol.
Punto de fusión: 235 - 236°C
Clorhidrato de 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-ter-butilamino-etanol
- 5 Punto de fusión: 198 - 200°C (con descomposición)
Clorhidrato de 1-(4-etoxicarbonilamino-3-nitro-fenil)-2-ter-butilamino-etanol
Punto de fusión: 189 - 190°C (con descomposición)
1-(4-etoxicarbonilamino-3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol
- 10 Punto de fusión: 127 - 130°C
Clorhidrato de 1-(3-fluoro-5-yodo-4-(3-metil-ureido)-fenil)-2-ter-butilamino-etanol
Punto de fusión: sinterización a partir de 115°C (sustancia amorfa)
- 15 Espectro de masas ($C_{14}H_{17}N_3O_2FJ$):
Pico molecular de la base: encontrado: 409 calculado: 409,25
Clorhidrato de 1-(3-fluoro-5-yodo-4-(3-metil-ureido)-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol
- 20 Punto de fusión: 167 - 170°C
Clorhidrato de 1-(3-ciano-5-fluoro-4-isobutiloxicarbonilamino-fenil)-2-ter-butilamino-etanol
Punto de fusión: 189 - 191°C
- 25 1-(4-benciloxicarbonilamino-3-fluoro-5-yodo-fenil)-2-ciclo-

- 1 - propilamino-etanol
Punto de fusión: 135 - 137°C
1-(3-fluoro-4-isobutiloxycarbonilamino-5-yodo-fenil)-2-ciclopropilamino-etanol
- 5 - Punto de fusión: 126 - 128°C
1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-fenil)-2-isopropilamino-etanol
Punto de fusión: 112 - 115°C
1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-fenil)-2-ter-butylamino-etanol
- 10 - Punto de fusión: 78 - 82°C
1-(3-ciano-4-(3-ter-butyl-ureido)-fenil)-2-ter-butylamino-etanol
Punto de fusión: 105 - 110°C (con descomposición)
- 15 - Espectro de masas ($C_{18}H_{28}N_4O_2$)
Pico molecular de la base: encontrado: 332 calculado: 332,45
La 4'-(3-ter-butyl-ureido)-2-bromo-3'-ciano-acetofenona necesaria como producto de partida, se preparó por reacción
- 20 - de 4'-fenoxicarbonilamino-2-bromo-3'-ciano-acetofenona y ter-butylamino a la temperatura ambiente.

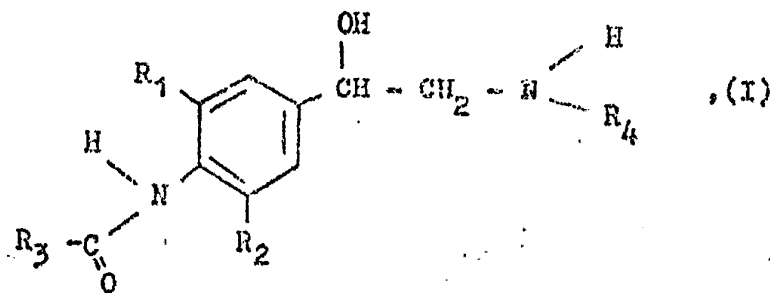
25

06068

REIVINDICACIONES

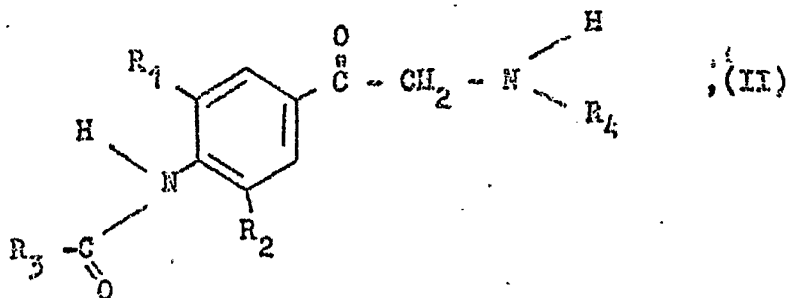
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 4-acilamino-fenil-etanolaminas de la fórmula general



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno o el grupo ciano, R_2 significa un átomo de flúor, el grupo ciano, trifluorometilo o nitro, o un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, R_3 significa un grupo alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificado, un grupo alquenoiloxi con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo ariloxi con 6 a 10 átomos de carbono, un grupo aralcoxi con 7 a 11 átomos de carbono, o un grupo amino que puede estar monosusti-

1 - tuido o disustituido con un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos
 de carbono de cadena recta o ramificado, un grupo alqueno
 con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo arilo con 6 a 10 áto-
 mos de carbono y/o un grupo aralcoholo con 7 a 11 átomos de
 5 carbono, y R_4 significa un grupo cicloalcoholo o alcoholo
 en cada caso con 3 a 5 átomos de carbono, así como de sus
 sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con
 ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se re-
 10 duce una acetofenona de la fórmula general



15 en la que R_1 a R_4 están definidas como al principio, en un
 disolvente adecuado, y a continuación, si se desea, el con-
 20 puesto de la fórmula general I así obtenido se transforma
 con ácidos inorgánicos u orgánicos en sus sales fisiológica-
 mente compatibles.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque la reducción se lleva a cabo con un hi-
 druro metálico complejo, con isopropilato de aluminio en

1 presencia de un alcohol primario o secundario, con hidrógeno
no activado catalíticamente, o con hidrógeno nascente, a
temperaturas entre -20°C y la temperatura de ebullición del
disolvente empleado.

5 3^a.- Procedimiento para la preparación de nuevas
4-acilamino-fenil-etanolaminas.

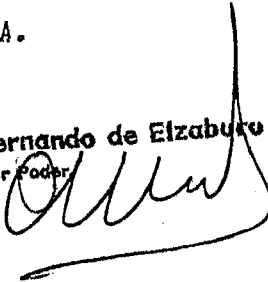
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 14 JUN. 1978

P.A.

15 Fernando de Elizaburu
Por Poder



20

25

06068

F C M