



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	472.591		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16.8.78		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
34346/77	16 de agosto de 1977	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-FENILETANOLAMINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Imperial Chemical House, Thames House North, Millbank, Londres SW1P, 3JF, Inglaterra.		
72 INVENTOR (ES)		
JOHN PRESTON, AUSTIN JOHN REEVE.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

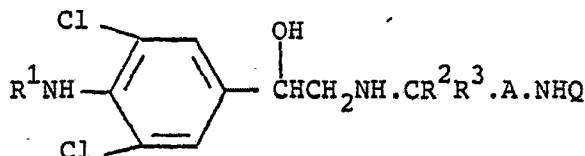
Esta invención se relaciona con derivados de 1-feniletanolamina que poseen propiedades antiinflamatorias cuando se aplican localmente a una zona de inflamación, y asimismo se refiere a composiciones farmacéuticas de los mismos y a métodos de fabricación y métodos de tratamiento usando dichos derivados.

Es sabido que los derivados de 1-feniletanolamina tales como 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-t-butilamino etanol (conocido por el nombre de clenbuterol) posee potentes propiedades estimulantes adrenérgicas β -receptoras. (Von G. Engelhardt, Arzneimittelforschung, 1976, 26, 1403-1420).

También es sabido (patente británica N° de serie 1468156) que los derivados de 1-feniletanolamina tales como 1-fenil-2-(1,1-dimetil-2-(2-fenil-acetamido)etilamino)etanol poseen propiedades estimulantes adrenérgicas β -receptoras.

Ahora hemos descubierto, y en ello reside nuestra invención, que ciertos derivados de 1-feniletanolamina que contienen características estructurales de estos derivados conocidos, sorprendentemente poseen actividad antiinflamatoria útil cuando se aplican localmente a un área de inflamación.

De acuerdo con la presente invención se provee un derivado de 1-feniletanolamina de la siguiente fórmula:



donde R^1 es hidrógeno o un radical alcanilo C_{2-6} ; R^2 y R^3 ,
que pueden ser iguales o distintos, son hidrógeno o radicales
alquilo C_{1-4} ; A es un dirradical alquilenos C_{1-4} ; y Q es un ra-
dical alcanilo C_{4-20} , o un radical fenilacetilo, fenoxiaceti-
5 lo o fenilaminocarbonilo, que porta opcionalmente un sustituyen-
te aromático elegido entre átomos de halógeno, radicales metilo,
metoxi y trifluorometilo, o una sal ácida de adición farmacéu-
ticamente aceptable de los mismos.

Se observará que, según la naturaleza de sus sustituyentes,
10 un compuesto de la fórmula I posee uno o más átomos
asimétricos de carbono y por lo tanto puede existir en una o
más formas racémicas, y dos o más formas ópticamente activas.
La presente invención se relaciona con la forma racémica de un
compuesto de la fórmula I y a cualquier forma ópticamente acti-
15 va que posee actividad antiinflamatoria, siendo bien conocido
en el ramo cómo preparar formas ópticamente activas por resolu-
ción de la forma racémica, o por síntesis de materiales inicia-
les ópticamente activos, y cómo determinar la actividad anti-
inflamatoria por los ensayos convencionales que se describen
20 más abajo.

Un valor especial de R^1 cuando es un radical alcanilo-
lo C_{2-6} es, por ejemplo, un radical 2,2-dimetilpropionil (piva-
loilo) o 3,3-dimetilbutirilo.

Un valor particular de R^2 o R^3 cuando es un radical
25 alquilo C_{1-4} es, por ejemplo, un radical metilo.

Un valor particular de A es, por ejemplo, un dirradical metileno, etileno, etilideno o isopropileno, prefiriéndose especialmente entre ellos un dirradical metileno.

Un valor particular de Q cuando es un radical alcoilo C_{4-20} es, por ejemplo, un radical octadecanoilo (estearoilo).

Un valor particular de un átomo de halógeno cuando se halla presente como sustituyente opcional como parte del radical Q es, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro o bromo.

Valores específicos de Q son, por ejemplo, cuando es un radical octadecanoilo, fenilacetilo, 4-metilfenilacetilo, 4-clorofenilacetilo, fenoxiacetilo, 3-(trifluorometil)-fenoxiacetilo, 4-metoxifenoxiacetilo o fenilaminocarbonilo.

Ciertos grupos de compuestos de la fórmula I se componen como sigue:

- 15 a) Los compuestos de la fórmula I donde R^1 es hidrógeno, R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o distintos, son radicales hidrógeno o metilo, A es un dirradical metileno, y Q tiene cualquiera de los significados definidos arriba;
- 20 b) Los compuestos de la fórmula I donde R^1 es hidrógeno, R^2 y R^3 son ambos hidrógeno o radicales metilo, A es un dirradical metileno, y Q es un radical fenilacetilo, fenoxiacetilo, fenilaminocarbonilo u octadecanoilo;
- 25 c) Los compuestos de la fórmula I donde R^1 es un radical alcoilo C_{2-6} , y R^2 , R^3 , A y Q tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente; y en cada grupo, junto con

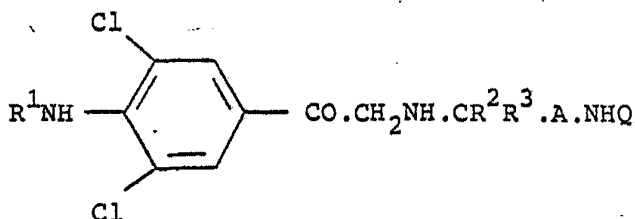
las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

De estos grupos particulares, se prefiere especialmente el definido en el apartado b). Una sal ácida de adición particular de un compuesto de la fórmula I es, por ejemplo, una sal derivada de un ácido que tiene un anión farmacéuticamente aceptable; por ejemplo, de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico, o de un ácido inorgánico, tal como ácido oxálico, tartárico, láctico, fumárico, cítrico, acético, salicílico, benzóico β -naftóico, metano sulfónico o adípico. Estas sales pueden contener uno o dos equivalentes moleculares de ácido.

En los siguientes ejemplos se describen compuestos específicos de esta invención. Entre los particularmente preferidos se halla el 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2- β -1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino β etanol; o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

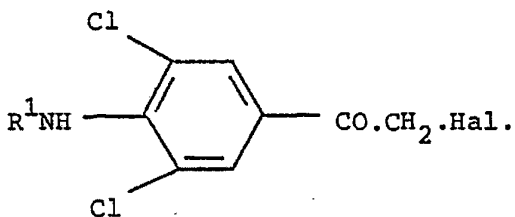
Los compuestos de la fórmula I se pueden fabricar por cualquier proceso conocido para ser útiles para la preparación de compuestos químicamente análogos. Tales procesos se proveen como una característica más de la invención y se ilustran por lo siguiente, donde R^1 , R^2 , R^3 , A y Q tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente.

a) Se reduce una arilcetona de la siguiente fórmula:



La reducción puede efectuarse usando cualquier agente conocido para la reducción de cetonas aromáticas pero que es compatible con los demás sustituyentes presentes en el material inicial de la fórmula II. Por lo tanto la reducción puede efectuarse mediante un borohidruro metálico alcalino tal como borohidruro de sodio, en un diluyente o solvente apropiado tal como metanol, etanol o 2-propanol, o mediante hidrogenación catalítica, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel, en un diluyente o solvente, como por ejemplo etanol o ácido acético y, en cualquier caso, a una temperatura entre -20° y 50°C y convenientemente a una temperatura ambiente normal, por ejemplo entre 15° y 30°C.

Los materiales originales de la fórmula II pueden obtenerse haciendo reaccionar un fenacilhaluro de la fórmula siguiente:



donde Hal. es un átomo de cloro o bromo, con un compuesto amínico de la fórmula:

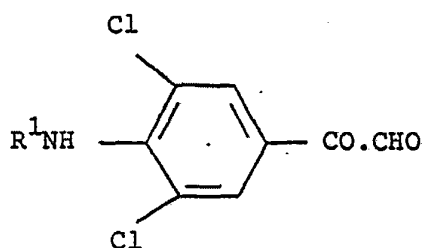


Esta reacción se efectúa convenientemente a la temperatura ambiente normal o casi normal, por ejemplo entre 15° y 30°C, y en un diluyente o solvente, tal como etanol, dioxano, cloroformo o acetonitrilo. También puede efectuarse en presencia de un agente aglutinante de ácidos tal como piridina, trietilamina, un carbonato o bicarbonato metálico alcalino, o en un exceso del compuesto amínico de la fórmula IV.

Los materiales originales de la fórmula III pueden obtenerse por halogenación convencional de la acetofenona correspondiente de la fórmula III, pero con el halógeno sustituido por hidrógeno, por ejemplo, como se describe en los ejemplos que se dan más adelante. Asimismo, los materiales amínicos originales de la fórmula IV pueden obtenerse por acidilación selectiva convencional de una diamina de la fórmula IV, pero con Q sustituida por hidrógeno, con un agente acilidante derivado estructuralmente de un ácido de la fórmula Q.OH, por ejemplo, por la adición, gota a gota, de la diamina a un exceso de acilidante en un solvente, tal como éter, en el cual el hidrocloruro del compuesto de la fórmula IV sea insoluble.

Los materiales originales de la fórmula II pueden obtenerse convenientemente y usarse en el proceso (a) en la misma vasija de reacción, si aislación y purificación por separado;

b) Un aldehído de la siguiente fórmula:



V

o un hidrato o hemiacetal del mismo, se hace reaccionar con una amina de la fórmula IV en condiciones de reducción.

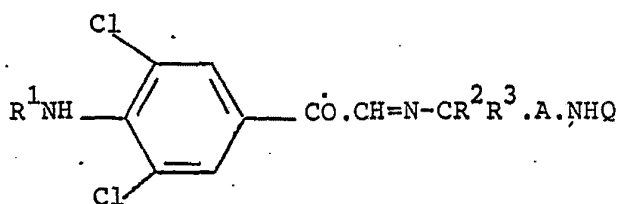
5

Mediante el uso de, por ejemplo, un borohidruro o cianoborohidruro metálico alcalino tal como borohidruro o cianoborohidruro de sodio, se obtienen condiciones de reducción especialmente apropiadas. El proceso se efectúa convenientemente en un diluyente o solvente tal como acetonitrilo, metanol, etanol o 2-propanol a una temperatura por ejemplo, entre -20° y 30°C. Cuando se usa cianoborohidruro de sodio, se efectúa la reacción preferiblemente a un valor aproximado de pH₄, por ejemplo, en presencia de ácido acético.

10

Se comprenderá que el proceso (b) es un ejemplo del proceso conocido en general de alquidilación reductora, y que se efectúa, por lo menos en parte, mediante un intermedio de la siguiente fórmula:

15

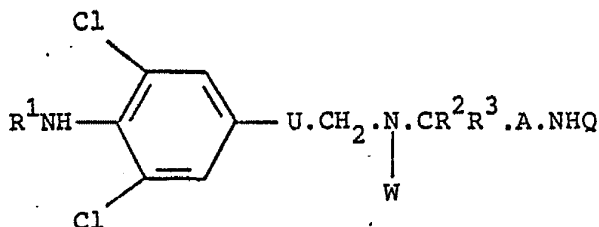


VI

y que el proceso (b) puede, por lo tanto, efectuarse en varias etapas para la preparación y posterior reducción de un intermedio de la fórmula VI.

5 Los aldehidos originales de la fórmula V se obtienen convenientemente como se describe en el ejemplo que se ofrece más adelante, por oxidación con dióxido de selenio de la acetofenona apropiada de la fórmula III (Hal.=H), o por oxidación con dimetilsulfóxido del fenacilbromuro apropiado de la fórmula III (Hal.=Br.), en cada caso en condiciones convencionales.

10 c) Se reduce un compuesto de la siguiente fórmula:



donde U es un dirradical carbonilo o hidroximetileno y W es un grupo protector removible por reducción.

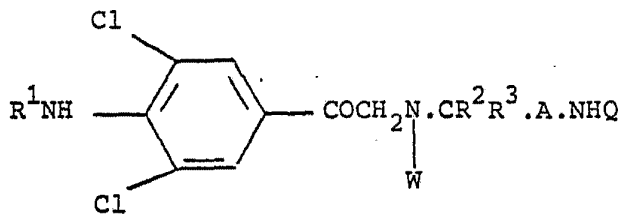
15 Un grupo protector removible por reducción especialmente apropiado es, por ejemplo, un radical bencilo. De preferencia, la reducción se efectúa mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel en un diluyente o solvente como etanol o agua, o una mezcla de ambos. La reducción puede efectuarse a una temperatura de, por ejemplo, 15° a 35°, y, opcionalmente, puede hacerse bajo presión de hidrógeno, por ejemplo,

20

hasta de 5 kg/cm².

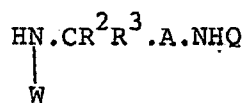
Se entenderá que las condiciones necesarias para remover el grupo protector W en el proceso que antecede, también reducen el radical carbonilo U cuando se halla presente en el material original de la fórmula VII.

Estos materiales originales de la fórmula VII, donde U es un dirradical hidroximetileno, pueden obtenerse, por ejemplo, por reducción del borohidruro de sodio de la arilcetona correspondiente de la siguiente fórmula:



donde W tiene el significado definido más arriba, usando condiciones similares a las descritas en el apartado (a), y se preparan y usan convenientemente en el proceso (c) en la misma vasija sin necesidad de aislación ni purificación.

15 Las arilcetonas de la fórmula VIII (que también son materiales originales de la fórmula VI donde U es un radical carbonilo) se obtienen a su vez por reacción del haluro de fenacilo apropiado de la fórmula III con un compuesto amínico de la siguiente fórmula:



donde W tiene el significado definido anteriormente, usando condiciones análogas a las que se describen para la preparación de compuestos de la fórmula III en el apartado (a). Los materiales originales amínicos de la fórmula IX pueden obtenerse por acidilación selectiva de una amina de la siguiente fórmula:



(obtenida a su vez por procedimientos convencionales conocidos en el ramo), usando un agente acilidante estructuralmente derivado de un ácido de la fórmula Q.OH, tal como un cloruro o bromuro ácido, y utilizando procedimientos generalmente conocidos. Alternativamente, cuando W es un radical bencilo, los materiales originales de la fórmula IX se obtienen, preferentemente, por alquidilación de una amina de la fórmula IV usando benzaldehído y borohidruro de sodio y por analogía con el proceso del apartado (b).

Es posible obtener formas ópticamente activas de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo, por resolución convencional de la forma racémica correspondiente de un compuesto de la fórmula I. Para ello se hace reaccionar la forma racémica de un compuesto de la fórmula I con un ácido ópticamente activo, seguido de cristalización fraccionaria de la mezcla diastereoisomérica de sales así obtenidas a partir de un diluyente o solvente tal como etanol, después de lo cual se libera la

forma ópticamente activa del compuesto de la fórmula I mediante tratamiento con una base en condiciones moderadas. Un ácido ópticamente activo especialmente apropiado es, por ejemplo, (+)- ó (-)-0,0-di-p-ácido toluoiltartárico.

5 Un compuesto de la fórmula I en forma de base libre puede convertirse en una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido apropiado, como se define anteriormente, en condiciones convencionales.

10 Como se menciona más arriba, los compuestos de la fórmula I poseen actividad antiinflamatoria cuando se aplican localmente en una zona de inflamación, y son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o condiciones inflamatorias de la piel, por administración local.

15 Las propiedades antiinflamatorias de un compuesto de la fórmula I pueden demostrarse en un ensayo estándar que comprende la inhibición de inflamaciones inducidas por aceite de crotón en la oreja de una rata. La actividad de un compuesto individual de la fórmula I en este ensayo depende de su estructura química particular, pero compuestos específicos de la fórmula I como los aquí descritos producen una inhibición significativa de la inflamación a una dosis aplicada localmente de 20 0,20 mg. por oreja, o menos.

 No se detectaron efectos tóxicos evidentes a las dosis activas en el ensayo.

25 Cuando se usan para el tratamiento local de una zona

de inflamación que afecta la piel de un animal de sangre caliente, por ejemplo el hombre, puede administrarse localmente un compuesto de la invención a una dosis total diaria del orden de unos 20 µg a 15 mg., o a una dosis equivalente de una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, y, convenientemente, como una dosis dividida. Se apreciará que la cantidad total diaria de un compuesto de la invención administrado depende del tamaño y la seriedad de la inflamación que deba tratarse.

5

10

Como un ejemplo de cómo puede usarse la invención, cuando se usa 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-I,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilaminoIetanol para el tratamiento local de una zona de inflamación que afecta la piel de un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano, se administra localmente una dosis total del orden de 20 µg a 5 mg., o una cantidad equivalente de una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable.

15

20

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas y, de acuerdo con otra característica de la invención, se provee una composición farmacéutica que consiste de un compuesto de la fórmula I, o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable y en una forma apropiada para su administración local.

25

Una composición farmacéutica de acuerdo con este aspecto de la

invención puede contener entre 0,1% y un 10% p/p de un compuesto de la fórmula I o una cantidad equivalente de una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, en adelante llamado ingrediente activo.

5 En especial, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser en forma de unguento, gel, solución o suspensión acuosa u oleosa, emulsión o aerosol. Las composiciones pueden prepararse por métodos bien conocidos en el ramo usando diluyentes o portadores convencionales farmacéuticamente
10 aceptables, junto con agentes colorantes quelatantes y preservativos convencionales.

 Una formulación de unguento apropiada puede prepararse dispersando el ingrediente activo en un diluyente orgánico apropiado, tal como parafina blanda, opcionalmente en presencia de
15 un agente emulsionante y/o coagulante tal como monoestearato de sorbitano.

 Una formulación de gel apropiada puede prepararse agregando un agente gelificante, por ejemplo carboxi-polimetileno, a una solución del ingrediente activo en un solvente orgánico
20 apropiado, por ejemplo alcohol isopropílico.

 Una formulación de emulsión apropiada, tal como una crema o una loción, puede prepararse mezclando el ingrediente activo con un sistema emulsionante convencional apropiado y
 agua.

25 Cuando se usa en particular para el tratamiento de

enfermedades o condiciones inflamatorias de la piel, una composición de acuerdo con la invención puede contener, además del ingrediente activo definido anteriormente, uno o más agentes farmacéuticos seleccionados entre los corticosteroides, tales como flucinola acetonida, prednisolona, pivalato de flumetasona, valerato de betametasona, hidrocortisona o dexametasona; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como teofilina o cafeína; agentes bactericidas, tales como oxitetraciclina, gentamicina, neomicina, gramícidina, clorhexidina o bromuro de cetiltrimetil amonio; agentes fungicidas, tales como griseoflúvina o nistatina; antihistaminas, tales como difenhidramina o clorfenamina; anestésias locales tales como amilocaína, benzocaína o procaína y emolientes, por ejemplo calomina.

Aunque se prevé que los compuestos de la fórmula I sean útiles principalmente en el tratamiento local de enfermedades o condiciones inflamatorias de la piel, también pueden ser útiles para el tratamiento local de las enfermedades o condiciones que afectan otras zonas del cuerpo, tales como las que afectan a los pulmones.

La invención se ilustra, pero no se limita, con los siguientes ejemplos, en los cuales:

i) Salvo indicación contraria, todos los procedimientos se efectuaron a la temperatura ambiente, es decir, entre 18° y 26°C; y todas las evaporaciones se efectuaron por evaporación giratoria;

ii) Las fracciones de éter de petróleo se mencionan como "petróleo" y el punto de ebullición se agrega entre paréntesis; y

iii) Los rendimientos, cuando se dan, son meramente ilustrativos y no deben considerarse limitantes.

Ejemplos 1 y 2

Se agitó una mezcla de hidrato de 4-amino-3,5-diclorofenil-glioxal (1,18 g.) y 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido) etilamina (1,03 g.) en metanol (20 ml.) a la temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se filtró la mezcla y el filtrado se agitó vigorosamente durante el agregado, gota a gota, de una solución de borohidruro de sodio (500 mg.) en agua (2 ml.). Después de agitar durante 2 horas, se aciduló la mezcla con ácido clorhídrico concentrado llevando el valor del pH entre 2 y 3, y luego se evaporó. Se suspendió el residuo sólido en agua (50 ml.) y la suspensión obtenida se extractó con éter (100 ml.) La fase acuosa se basificó a un pH de 12 a 13 mediante el agregado de solución de amoníaco acuosa (densidad 0,88) y se extractó con éter (2 x 100 ml.). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron. El aceite resultante se disolvió en propan-2-ol (5 ml.) y se agregó una solución etérea de cloruro de hidrógeno para lograr un pH de 2 a 3. Otro agregado de un exceso de éter seco dió un precipitado (1,05 g., 43%) de dicloruro de 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2- $\bar{1}$,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino/etanol (ejemplo 1), p.f. 105° a 108°C.

En forma similar, pero usando 1,1-dimetil-2-(2-fenoxi
acetamido)etilamina e hidrato de 4-amino-3,5-diclorofenilglio-
xal como materiales originales se obtuvo 1-(4-amino-3,5-dicloro-
fenil)-2-1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilaminoetanol
5 (ejemplo 2) en un rendimiento del 35%, p.f. 107° a 109°C (hidro-
cloruro, monohidrato).

Los materiales originales se obtuvieron del siguiente
modo:

a) 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamina

10 Se agregó una solución de 1,1-dimetiletilenodiamina
(8,8 g.) en éter (250 ml.) durante 2 horas a una solución en agi-
tación de cloruro de fenilacetilo (15,4 g.) en éter (250 ml.).
Se agitó esta mezcla durante otras 2 horas. Se separó el sólido
por filtración y se disolvió en agua tibia (150 ml.). Se filtró
15 la solución así obtenida y el filtrado se basificó mediante la
aplicación de un exceso de solución acuosa saturada de carbonato
de sodio (50 ml.); luego se extractó con cloroformo (3 x 250 ml).
Los extractos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para obtener
un aceite que se cristalizó al agregarle una mezcla de éter y
10 petróleo (60° a 80°) en proporción de 1:1 v/v, para obtener
1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamina (13,1 g., 63%) p.f.
47° a 48°C.

b) 1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamina

5 Este compuesto se obtuvo en forma de sólido, p.f. 42°
a 46°C, en forma análoga a la que se describe en el apartado (a),

pero usando cloruro de fenoxiacetilo como material original.

c) Hidrato de 4-amino-3,5-diclorofenilglioxal

5 A una solución de 4-amino-3,5-dicloroacetofenona (12,0 g.) en una mezcla de dioxano (60 ml.) y agua (2 ml.) se agregó dióxido de selenio (10,0 g.). Se calentó la solución a 95°C en baño de vapor durante 4 horas. Luego se separó el precipitado por filtración y se evaporó el filtrado. El aceite resultante se disolvió repetidamente en tolueno y se evaporó para eliminar agua; el residuo se disolvió en éter (500 ml.).
10 Se agregó carbón vegetal decolorante a la solución etérea y, luego de filtrada la solución se concentró a un volumen de 200 ml., aproximadamente, separándose hidrato de 4-amino-3,5-diclorofenilglioxal en forma de sólido (8,0 g., 58%) p.f. 95° a 98°C.

15 Ejemplo 3

Se agitó durante 5 minutos una mezcla de hidrocloruro de 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamina (2,42 g.) y trietilamina (1,4 ml.) en cloroformo (50 ml.). Luego se agregó 4-amino-3,5-dicloro- α -bromoacetofenona (1,42 g.). Se agitó la
20 mezcla durante otras 16 horas, se evaporó, y el residuo obtenido se disolvió en agua (50 ml.). Se basificó la solución acuosa mediante la adición de un exceso de solución acuosa de carbonato de sodio al 10% p/v, y se extractó con éter (2 x 100 ml.). Se secaron los extractos combinados. (MgSO₄) y se evaporaron para obtener α -[1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino]₇

-4-amino-3,5-dicloroacetofenona, la que se disolvió sin nueva purificación en metanol (20 ml.).

Se agregó una solución de borohidruro de sodio (0,5 g) en agua (2 ml.) a la solución metanólica y se agitó la mezcla durante 2 horas. Luego se aciduló la mezcla a un valor de pH de 2 a 3 con ácido clorhídrico concentrado y se concentró al vacío. La solución residual se diluyó con agua y luego se extraxó con éter (3 x 100 ml.). A continuación se basificó la fase acuosa a un valor de pH entre 12 y 13 mediante la adición de solución de amoníaco acuosa (densidad 0,88), y se extraxó con éter (3 x 100 ml.). Estos extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para obtener 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-(1,1-dimetil-2(2-fenilacetamido)etilamino)etanol (ejemplo 3) en forma de un aceite que se cristalizó lentamente, para obtener la base libre sólida (0,8 g, 39%), con un punto de fusión de 96° a 98°C, después de purificación mediante su conversión en la sal de dihidrocloruro (como se describe en el ejemplo 1); seguidamente se liberó la base libre basificando una solución acuosa de dihidrocloruro y se extraxó con solvente.

Se obtuvo como sigue 4-amino-3,5-dicloro α -bromoacetofenona:

Se calentó bajo reflujo una solución de 4-amino-3,5-dicloroacetofenona (21,1 g.) en cloroformo (300 ml.) y se trató simultáneamente, gota a gota, con una solución de bromo (16,5 g) en cloroformo (20 ml.), y con etanol absoluto (20 ml.).

**POOR
QUALITY**

Una vez terminada la adición, se calentó la solución bajo reflujo durante 15 minutos y después se concentró calentando en una redoma abierta a un volúmen de unos 50 ml. Se enfrió la solución en baño de hielo, separándose lentamente
5 4-amino-3,5-dicloro- α -bromoacetofenona en forma de sólido cristalino (19,5 g., 66%), p.f. 150° a 152°C.

Ejemplo 4

A una solución de 4-amino-3,5-dicloro- α -bromoacetofenona (0,85 g.) en dioxano (25 ml.) se agregó N-bencil-N'-(fenilacetil)etilenodiamina (1,61 g.), y se agitó la solución durante 16 horas. Luego se diluyó con éter (50 ml.) y se lavó sucesivamente con solución acuosa de carbonato de sodio al 10% p/v (2 x 50ml.), agua (2 x 50 ml.) y salmuera saturada (50 ml).. Se secó la solución etérea (MgSO₄) y se evaporó para obtener
10 α -[N-bencil-2-(2-fenilacetamido)etilamino]-4-amino-3,5-dicloroacetofenona en forma de un residuo oleoso.

Este residuo se disolvió en metanol (25 ml) y se agregó una solución de borohidruro de sodio (0,25 g) en agua (2 ml) agitando vigorosamente. La solución resultante se agitó durante 20 2 horas, luego se agregó suficiente ácido clorhídrico para llevar el pH de la solución a un valor de 2 a 3. Se evaporó la mezcla y el producto sólido se disolvió en agua (50 ml). Se extractó con éter (100 ml) la solución acuosa y se desechó el extracto. Se basificó la fase acuosa con solución de amoniaco
25 acuosa (densidad 0,88) y se extractó nuevamente con éter -

(3 x 100 ml). Se combinaron los extractos, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para obtener 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-N-bencil-2-(2-fenilacetamido)etilamino]etanol en forma de aceite. Se disolvió este aceite en etanol (50 ml) y se agregó paladio sobre carbón vegetal al 30% p/v (50 mg). Se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica hasta que ocurrió la absorción teórica de gas. Se eliminó el catalizador por filtración. Se evaporó el filtrado para obtener 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-N-(2-fenilacetamido)etilamino]etanol en forma de semisólido, el que se aisló como su hidrocloreto (0,54 g, 43%), p.f. 118° a 120°C, disolviendo el semisólido en propan-2-ol (5 ml), agregando suficiente cantidad de una solución de cloruro de hidrógeno en éter seco para llevar el pH a un valor de 2 a 3, precipitando luego la sal de hidrocloreto mediante el agregado de un exceso de éter seco.

La N-bencil-N'-(fenilacetil)etilenodiamina se preparó como sigue:

Se calentó en baño de vapor durante 4 días una mezcla de acetato de etilfenilo (100 g, 0,61 mol) y etilenodiamina (120 ml, 1,86 mol). Se eliminó bajo presión reducida el exceso de etilenodiamina y el residuo se disolvió en agua (500 ml) y se eliminó todo el material insoluble por filtración. La evaporación del filtrado dió N-(2-fenilacetil)etilenodiamina cruda (96,8 g), la que se usó sin purificación.

Se agregó benzaldehído (67,5 g, 0,637 mol) a una

solución de N-(2-fenilacetil)etileno-diamina (113,5 g, 0,637 mol) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se agregó borohidruro de sodio (24,2 g) en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas más. Se agregó ácido acético hasta que se destruyó el exceso de borohidruro.

Se basificó la mezcla de reacción mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio 2N, y se extractó con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. Se introdujo gas de cloruro de hidrógeno en burbujas en el filtrado de acetato de etilo hasta tornarlo ácido (pH2). Después de 4 horas a 0°C, se recogió el precipitado para dar hidrocioruro de N-bencilo-N'-(fenilacetil)etilenodiamina (46,2 g), p.f. 183° a 185°C.

Se liberó la base libre del hidrocioruro (15 g) por basificación de una solución en agua (150 ml) con carbonato de sodio sólido. La mezcla acuosa se extractó con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secaron los extractos ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar N-bencil-N'-(fenilacetil)etilenodiamina en forma de aceite (13,0 g), que se cristalizó lentamente.

20 • Ejemplo 5

Se agitó durante 16 horas una mezcla de hidrato de 4-amino-3,5-diclorofenilglioxal (1,16 g) y 1,1-dimetil-2-(estearoilamino)etilamina (1,77 g) en metanol (25 ml), durante cuyo tiempo se precipitó gradualmente un sólido blanco. Se trató la suspensión en agitación, gota a gota, con una solución de

borohidruro de sodio (500 mg) en agua (5 ml). Durante este agregado se disolvió el sólido blanco obteniéndose una solución transparente. Luego de agitar durante 2 horas, se aciduló la mezcla con ácido acético a un valor de pH 5, y luego se evaporó.

5

El residuo sólido obtenido se suspendió en agua (50 ml) y la suspensión obtenida se extractó con éter (2 x 50 ml). Se combinaron los extractos, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron dando un aceite, el que se disolvió en éter (25 ml). La solución obtenida se enfrió obteniendo 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-
10 1,1-dimetil-2-(estearoilamino)-etilamino etanol (0,9 g, 40%)
p.f. 74° a 76°C.

El derivado de etilamina inicial se obtuvo del siguiente modo:

15

Se agregó una solución de 1,1-dimetiletilenodiamina (3,6 g) en éter (100 ml) durante 2 horas a una solución en agitación de cloruro de estearoilo (12,12 g) en éter (250 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora más. Se separó el sólido formado y se disolvió en agua caliente (300 ml). Se filtró la solución obtenida y el filtrado se basificó mediante el agregado
20 de un exceso de solución acuosa saturada de carbonato de sodio (30 ml) para obtener 1,1-dimetil-2-(estearoilamino)etilamina (8,0 g), p.f. 56° a 58°C (después de lavar con agua y secar al aire).

20

Ejemplo 6

25

Se agitó durante 30 minutos una mezcla de hidrato de

4-amino-3,5-diclorofenilglioxal (1,77 g) y 1,1-dimetil-2-(fenilureido)etilamina (1,55 g) en metanol (30 ml). La mezcla se trató luego, gota a gota, con una solución de borohidruro de sodio (750 mg) en agua (5 ml). Después de agitar dos horas más se aciduló la mezcla con ácido acético a pH 5 y luego se evaporó. El residuo sólido se suspendió en agua (50 ml) y se extractó la suspensión así obtenida con éter (2 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados ($MgSO_4$) y se evaporaron obteniendo un aceite, el que se disolvió en propan-2-ol (5 ml). Se agregó cloruro de hidrógeno etéreo a la solución obtenida para llevar el pH a un valor entre 2 y 3, luego se agregó éter seco hasta que se depositó hidrocloreuro de 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-[1,1-dimetil-2-(fenilureido)etilamino]etanol en forma de sólido; éste se recristalizó a partir de metanol y éter para obtener un material puro (1,2 g, 36%), p.f. 197° a 199°C.

El derivado de etilamina inicial se obtuvo como sigue:

Se agregó una solución de isocianato de fenilo (11,9 g) en éter (250 ml), gota a gota, durante 2 horas a una solución de 1,1-dimetiletilenodiamina (8,8 g) en éter (250 ml). Después de agitar la mezcla durante 2 horas, se separó por filtración y el producto sólido se agitó con un exceso de ácido clorhídrico N. El derivado insoluble de diurea se eliminó por filtración. Se basificó el filtrado mediante la adición de un exceso de solución acuosa saturada de carbonato de sodio, obteniendo 1,1-dimetil-2-(fenilureido)-etilamina (6,5 g), p.f. 124° a 126°C

(después de lavar con agua y secar al aire).

Ejemplo 7

Se agregó 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamina (1,03 g) a una solución de hidrato de 4-(pivaloilamino)-3,5-diclorofenilglioal (1,6 g) en metanol (50 ml). Se agitó la solución durante 2 horas y luego se agregó una solución de borohidruro de sodio (500 mg) en agua (5 ml). Después de otras 2 horas de agitación se agregó suficiente ácido acético para llevar el pH a un valor de 4 a 5. Luego se evaporó la solución y el residuo se disolvió en agua (50 ml). Se extractó la solución acuosa con éter (2 x 50 ml) y después se basificó usando una solución de carbonato de sodio acuosa al 10% p/v para obtener 1-[4-(pivaloilamino)-3,5-diclorofenil]-2-[1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino]-etanol (0,8 g, 32%), p.f. 83° a 85°C.

El derivado de etilamina necesario se obtuvo como sigue:

Se agregó 4-(pivaloilamino)-3,5-dicloroacetofenona (2,6 g) a una solución de dióxido de selenio (2,5 g) en una mezcla de dioxano (30 ml) y agua (1 ml). Se calentó la solución a 90°C durante 3 horas, se enfrió, se eliminó el metal selenio precipitado por filtración y se evaporó el filtrado subsiguiente. El aceite obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando etanol al 3% v/v en cloroformo como eluyente para obtener hidrato de 4-(pivaloilamino)-3,5-

diclorofenilglioxal en forma de aceite (1,2 g), el que se usó sin más purificación.

El derivado de acetofenona se obtuvo como sigue:

Se agregó 4-amino-3,5-dicloroacetofenona (2,0 g) a una mezcla de anhídrido de pivalic (15 ml) y cloruro de pivaloilo (2 ml) y se calentó la solución bajo reflujo durante 3 horas, luego se enfrió y se volcó en un exceso de solución acuosa de carbonato de sodio al 10% p/v (100 ml). La mezcla así obtenida se agitó durante 2 horas y luego se extractó con éter (3 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados ($MgSO_4$) y se evaporaron para obtener un aceite, el que se disolvió en éter (20 ml). La solución obtenida se diluyó con petróleo (60° a 80°) (150 ml), dando 4-(pivaloilamino)-3,5-dicloroacetofenona (2,6 g), p.f. 137° a 139°C.

15 Ejemplo 8

Se agitó durante 30 minutos una mezcla de hidrato de 4-amino-3,5-diclorofenilglioxal (2,35 g) y 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamina (2,06 g) en acetonitrilo (50 ml) y ácido acético (3 ml). Luego se agregó cianoborohidruro de sodio (1,26 g) en porciones a la mezcla de reacción durante 5 minutos. Después de agitar durante 16 horas la mezcla se evaporó y el residuo se repartió entre ácido acético acuoso al 10% v/v (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo semisólido se disolvió en propan-2-ol (10 ml) y se agregó cloruro de

hidrógeno etéreo para llevar el pH a un valor de 2 a 3. El agregado de éter seco dió un precipitado (2,8 g, 63%) de dihidrocloruro de 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino7etanol, p.f. 105° a 108°C.

5 Se obtuvo la forma de base libre (p.f. 95° a 98°C) agregando el dihidrocloruro a un exceso de carbonato de sodio acuoso al 10° v/v y éter, y separando y evaporando los extractos deshidratados (MgSO₄).

Ejemplo 9

10 Se agregó una mezcla de hidrocioruro de 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino7etanol (0,5 p/p) en polvos finos en parafina líquida (10% p/p) a parafina blanca fundida en estado blando (89,5 p/p). Se enfrió la mezcla resultante a la temperatura ambiente agitando rápidamente hasta obtener un unguento dispersado unifor-
15 memente, apropiado para usos terapéuticos.

En forma similar puede obtenerse un unguento que con-
tenga como ingrediente activo un compuesto descrito en los
ejemplos 2, 4, 5, 6 ó 7 o la base libre descrita en el ejem-
20 plo 8.

Ejemplo 10

Se mezcló una solución de hidrocioruro de 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino7etanol (o la base libre) (0,1 p/p) en propan-2-ol (30 p/p)
25 con agua (66,9 p/p) agitando rápidamente y se agregó "Carbopol"

940* (3 p/p) hasta obtener un gel altamente dispersado, apropiado para usos terapéuticos.

5 Usando un procedimiento similar se puede obtener un gel que contenga como ingrediente activo un compuesto descrito en los ejemplos 2, 4, 5, 6 ó 7.

"Carbopol" 940 es un agente gelificante de carboxipolimetileno vendido por B.F. Goodison Chemical Co., de Cleveland, Ohio, EE.UU.A.; "Carbopol" es una marca registrada.

Ejemplo 11

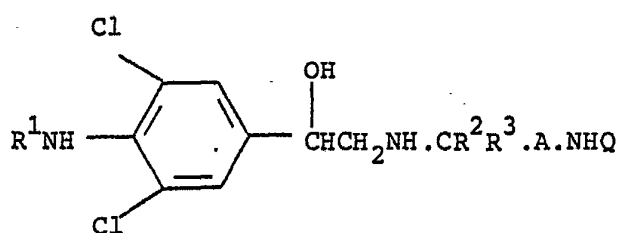
10 Se fundió una mezcla de alcohol de cetosteáril (9 p/p), parafina líquida (7 p/p), monoestearato de sorbitano (2 p/p), polisorbato (60 p/p) e hidrocloreuro 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2-[1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino] etanol en polvos finos (o la base libre) (0,1 p/p) a 65°-70°C.
15 Luego se agregó agua (79,9 p/p) con rápida agitación y se enfrió la mezcla lentamente a la temperatura ambiente para obtener una crema homogénea apropiada para usos terapéuticos.

Empleando un proceso similar se puede obtener una crema que contenga como ingrediente activo un compuesto descrito en los ejemplos 2, 4, 5, 6 ó 7.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.
25

REIVINDICACIONES

1.- Un derivado de 1-feniletanolamina CARACTERIZADO por la siguiente fórmula:



5 donde R¹ es hidrógeno o un radical alcanoilo C₂₋₆; R² y R³,
que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o radicales-
alquilo C₁₋₄; A es un radical alquileo C₁₋₄ y Q es un radical
alcanoilo C₄₋₂₀, o un radical fenilacetilo, fenoxiacetilo o
fenilaminocarbonilo que porta opcionalmente un sustituyente
10 aromático seleccionado entre átomos de halógeno, radicales me-
tilo, metoxi y trifluorometilo; o una sal ácida de adición far-
macéuticamente aceptable de los mismos.

15 2.- Un derivado de 1-feniletanolamina de acuerdo con
la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R¹ es hidrógeno, o
un radical 2,2-dimetilpropionilo o 3,3-dimetilbutirilo; R² y R³,
que pueden ser iguales o distintos, son hidrógeno o radicales
metilo; A es un dirradical metileno, etileno, etilideno o iso-
propilideno; y Q es un radical octadecanoilo o un radical fenil-
20 acetilo, fenoxiacetilo o fenilaminocarbonilo portando opcional-
mente un sustituyente aromático seleccionado entre átomos de
flúor, cloro y bromo, y radicales metilo, metoxi y trifluoro-

metilo

3.- Un derivado de 1-feniletanolamina de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque Q es un radical alcanóilo C₄₋₁₂.

5 4.- Un derivado de 1-feniletanolamina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque R¹ es hidrógeno; R² y R³, que pueden ser iguales o distintos, son hidrógeno o radicales metilo; y A es un dirradical metileno.

10 5.- Un derivado de 1-feniletanolamina de la fórmula I, CARACTERIZADO porque R¹ es hidrógeno; R² y R³ son ambos hidrógeno o radicales metilo; A es un dirradical metileno, y Q es un radical fenilacetilo, fenoxiacetilo, fenilaminocarbonilo u octadecanoilo; o una sal ácida de adición de los mismos, farmacéuticamente aceptable.

15 6.- Un derivado de 1-feniletanolamina, CARACTERIZADO por la fórmula 1-(4-amino-3,5-diclorofenil)-2- \overline{I} ,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino \overline{I} etanol; o una sal ácida de adición del mismo, farmacéuticamente aceptable.

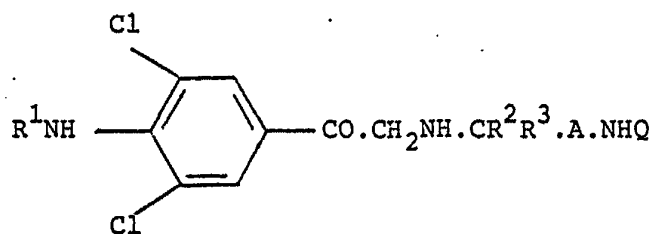
20 7.- Una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADA porque es una sal derivada de ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, oxálico, tartárico, láctico, fumárico, cítrico, acético, salicílico, benzóico, β -naftóico, metanosulfónico o adípico.

25 8.- Un proceso de fabricación de un derivado de

1-feniletanolamina de la fórmula I, o una sal ácida de adición del mismo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque:

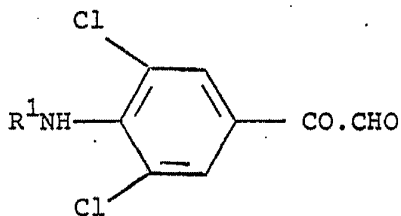
a) se reduce una arilcetona de la fórmula:

5



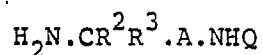
II

b) se hace reaccionar un aldehido de la fórmula:



V

con una amina de la siguiente fórmula:

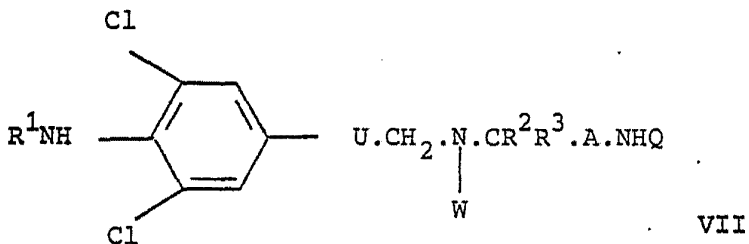


IV

10

o bien,

c) con un compuesto de la siguiente fórmula:



5 donde U es un dirradical carbonilo o hidroximetileno y W es un grupo protector removible por reducci3n; donde R¹, R², R³, A y Q tienen cualquiera de los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; donde luego, de ser necesario, puede resolverse un derivado de 1-feniletanolamina rac3mico en su forma 3pticamente activa; y donde, en caso necesario, puede convertirse un derivado de 1-feniletanolamina en forma de base libre en una sal 3cida de adici3n farmac3ticamente aceptable, haci3ndola reaccionar con un 3cido que ofrezca un an3n farmac3ticamente aceptable.

10 9.- Una composici3n farmac3tica, CARACTERIZADA porque comprende un derivado de 1-feniletanolamina de la f3rmula I, o una sal 3cida de adici3n farmac3ticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en asociaci3n con un diluyente o portador farmac3ticamente aceptable, y en una forma apropiada para su administraci3n local.

20 10.- Una composici3n de acuerdo con la reivindicaci3n 9, CARACTERIZADA porque puede ser en forma de unguento, gel, soluci3n, suspensi3n, emulsi3n o aerosol acuosa u oleosa.

11.- Procedimiento para la obtención de derivados de l-feniletanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

25 AGO. 1978

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

M. GOMEZ ARCEO Y COMPAÑIA
p.p. Firmado: Alejandro Cano Lopez