

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

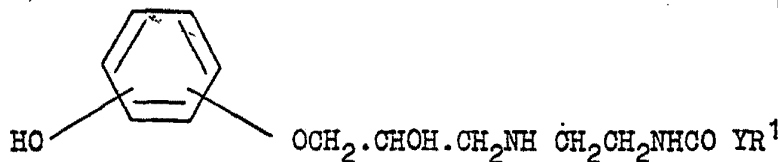
REGISTRO	10 A1
pre- no. 478.222	
FECHA DE PRESENTACION	
1-3-79.	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
21608/77	23 de mayo de 1.977	INGLATERRA
24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL	26 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 265/30 / A61K 31/535	470.108
27 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN NUEVO DERIVADO DE ALCANOLAMINA.		
28 SOLICITANTE (S)		
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.		
29 INVENTOR (ES)		
BRIAN GEOFFREY MAIN, JEFFREY JOHN BARLOW.		
30 TITULAR (ES)		
31 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un estimulante cardiaco o cardiotónico y, de forma más particular, para preparar un nuevo derivado de alcanolamina que posee dicha propiedad.

5 En el arte anterior, memoria de patente británica No. 1.455.116, se describen los derivados de la alcanolamina, entre otros, de fórmula:



15 en la cual Y puede ser un radical imino, alquilimino, iminoalquilenoxi o iminoalquilenoxi y R¹ puede ser hidrógeno o un radical de hidrocarburo tal como un alquilo, alquenilo, cicloalquilo o un arilo. Estos compuestos tienen según lo establecido en el arte anterior, además de una actividad de bloqueo β -adrenérgica, una actividad sustancial de estimulante cardiaco. Esta definición no incluye dentro de su alcance compuestos en los

20 cuales Y es un radical imino di-sustituido y el sustituyente R¹ es un sustituyente alifático en el cual el grupo total -YR¹ contiene un átomo de oxígeno.

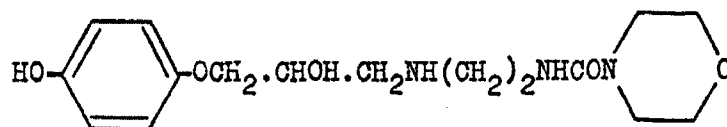
25 Se estima que un estimulante cardiaco ideal debe producir en un perro al cual se retiran los reflejos cardíacos un aumento en la velocidad del latido del corazón de aproximadamente la mitad del aumento producido en condiciones similares por la isoprenalina, y preferentemente un 45 a 60 % del aumento producido por la misma; debe producir este efecto de aumento en la velocidad del latido del corazón a una dosis oral baja; y a dicha dosis oral baja debe estar sustancialmente desprovisto del

30 efecto de disminución de la presión sanguínea ejercido por la

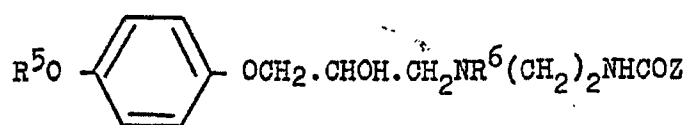
isoprenalina en la dosis correspondiente. Ningún compuesto ejemplificado específicamente en el arte anterior (Memoria patente británica No. 1.455.116) tiene exactamente este equilibrio de propiedades, a los que se denominará más adelante propiedades estimulantes selectivas β -adrenérgicas, aunque muchos
5 compuestos descritos en el arte anterior si poseen propiedades sustancialmente de estimulación cardíaca.

Hemos encontrado y en esto radica el objeto de la presente invención, que ciertos compuestos que se encuentran
10 íntimamente relacionados con los compuestos descritos en el arte anterior antedicho, pero que no están incluidos en al alcance de las reivindicaciones del mismo, poseen el equilibrio deseado de propiedades estimulantes β -adrenérgicas.

De acuerdo con la presente invención se provee un procedimiento para preparar un derivado de alcanolamina, de fórmula:
15



20 y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque comprende reaccionar un compuesto de fórmula:



25 en la que R^5 y R^6 , iguales o diferentes, representan hidrógeno o un grupo protector, y Z representa un radical desplazable, con morfolina de fórmula:



5 tras lo cual, si R⁵ o R⁶ son un grupo protector, se separan uno o los dos grupos protectores; seguido por la resolución de un producto racémico en sus enantiomorfos ópticamente activos; y por la conversión de un producto en forma de base libre en una sal de adición de ácido por reacción con un ácido.

10 Se comprenderá que el derivado de alcanolamina obtenido por el proceso de la presente invención posee un átomo de carbono asimétrico, a saber el átomo de carbono del grupo -CHOH- en la cadena lateral de alcanolamina y por lo tanto puede existir en formas racémicas y ópticamente activas. Se comprenderá que la presente invención cubre la forma racémica del derivado de alcanolamina y cualquier forma ópticamente activa que posee una actividad estimulante β-adrenérgica, siendo conocido el hecho de que un compuesto racémico se puede resolver en formas ópticamente activas, y como se puede determinar la actividad β-adrenérgica estimulante de dichas formas. Se comprenderá además que la actividad β-adrenérgicas estimulante generalmente predomina en la forma ópticamente activa que tiene la configuración "S" absoluta de dicho grupo -CHOH-.

20 Una sal ácida de adición adecuada del derivado de alcanolamina obtenido por el proceso de la presente invención es, por ejemplo, una sal derivada de un ácido inorgánico, por ejemplo hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o una sal derivada de un ácido orgánico, por ejemplo, un oxalato, fumarato, lactato, tartrato, acetato, salicilato, citrato, benzoato, β-naftoato, adipato. ó 1,1-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato) o una sal derivada de una resina sintética acídica, por ejemplo una resina sulfonada de poliestireno.

30 Se prefiere el isómero S-(-) del compuesto preparado por el proceso de la invención.

R^5 y R^6 son preferentemente ambos radicales bencilo, siendo éstos separados por hidrogenólisis.

Los enantiomorfos ópticamente activos del derivado de alcanolamina de la presente invención se pueden obtener mediante la resolución por medios convencionales del derivado racémico de alcanolamina correspondiente de la presente invención.

Dicha resolución se puede efectuar mediante la reacción del derivado de alcanolamina racémico con un ácido ópticamente activo, seguido por la cristalización fraccionada de la mezcla diastereo-isomérica de sales obtenidas de esta forma de un diluyente o solvente, por ejemplo etanol, luego de lo cual se libera el derivado de alcanolamina ópticamente activo de la sal por tratamiento con una base. Un ácido ópticamente activo adecuado es, por ejemplo, ácido(+)- ó (-)-o,o-di-p-toluociltartárico ó ácido (-)-2,3:4,5-di-o-isopropilideno-2-ceto-L-gulónico.

El proceso de resolución se puede facilitar mediante el tratamiento del derivado de alcanolamina parcialmente resuelto en forma de base libre obtenido luego de una sola cristalización fraccionada de la mezcla diastereoisomérica de sales con un agente solubilizante, por ejemplo una amina primaria, por ejemplo alilamina, en un diluyente o solvente relativamente no-polar por ejemplo éter de petróleo.

El derivado de alcanolamina de la presente invención en forma de base libre puede ser convertido en una sal ácida de adición del mismo mediante la reacción con un ácido por medios convencionales.

Según se establece anteriormente, el derivado de alcanolamina de la presente invención o una sal ácida de adición

del mismo posee una actividad estimulante β -adrenérgica, y además esta actividad es cardioselectiva. Esta actividad puede ser demostrada por el aumento en la velocidad del latido del corazón producido por la administración del compuesto a un perro, previamente tratado con sirosingopina para remover catecolaminas, en el cual se cortaron los nervios vagos para poder aislar al corazón, y la ausencia de disminución en la presión sanguínea en un miembro posterior denervado del mismo perro cuando el miembro se inunda a una velocidad y volumen constante de paso de sangre. A diferencia de la isoprenalina, un agente cardioestimulante conocido que no es cardioselectivo, un derivado de alcanolamina preferido de la presente invención o una sal del mismo se absorbe perfectamente cuando se administra por vía oral y tiene una duración de acción sustancial. A las dosis del derivado de alcanolamina de la presente invención que producen una estimulación cardíaca efectiva en perros, no se observaron síntomas de toxicidad.

El derivado de alcanolamina de la presente invención se puede administrar a mamíferos, incluyendo al hombre, en forma de una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo por lo menos un derivado de alcanolamina de la presente invención, o una sal ácida de adición del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Una composición adecuada es, por ejemplo, una tableta, cápsula, solución o suspensión acuosa o aceitosa, una emulsión, una solución o suspensión acuosa o aceitosa inyectable, un polvo dispersable, un rocío o una formulación para aerosol.

La composición farmacéutica puede contener, además del derivado de alcanolamina de la presente invención, una o

más drogas seleccionadas entre sedantes, por ejemplo, fenobarbitona, meprobamato, clorpromazina y las drogas sedantes de benzodiazepina, por ejemplo, clordiazepóxido y diazepam; vaso dilatadores, por ejemplo, gliceril trinitrato, pentaeritritol tetranitrato y isosorbida dinitrato; diuréticos, por ejemplo 5 clorotiazida; agentes hipotensivos, por ejemplo, reserpina, betanidina y guanetidina; agentes de estabilización de la membrana cardíaca, por ejemplo, quinidina; agentes utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otros temblores, 10 por ejemplo, benzhexol; agentes cardiotónicos, por ejemplo preparados de digitalis; agentes de bloqueo α -adrenérgicos, por ejemplo fentolamina y broncodilatadores simpatomiméticos, por ejemplo isoprenalina, orciprenalina, adrenalina y efedrina.

15 Cuando se utiliza para el tratamiento de fallos cardíacos agudos o crónicos en el hombre, se considera que el derivado de alcanolamina se da al paciente en una dosis oral total de entre 10 mg a 200 mg diarios, en dosis espaciadas en intervalos de 6-8 horas, o en una dosis intravenosa de entre 1 20 mg y 100 mg.

Las formas preferidas de dosis oral son las tabletas o cápsulas que contienen entre 10 y 100 mg y preferentemente 10 mg a 50 mg de ingrediente activo. Las formas de dosis intravenosa preferidas son soluciones acuosas esterilizadas del 25 derivado de alcanolamina o de una sal ácida de adición no tóxica del mismo, que contiene entre 0,05 % y 1 % en peso/volumen del ingrediente activo, y en particular 0,1 % peso/volumen.

La invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

30 EJEMPLO - Se agrega bicarbonato de sodio (2,5 gr) y luego clo

roformato de fenilo (1,6 gr) a una solución agitada de 3-N-(β -aminoetil)-N-bencilamino-1-(p-benciloxifenoxi)-2-propanol (4,06 gr) en tolueno (15 ml) elevándose la temperatura de la mezcla a 50°C. Se agrega agua, se filtra la mezcla y el producto sólido se lava con tolueno y se seca. Se obtiene de esta forma 3-N-(β -fenoxicarbonamido-etil)-N-bencilamino-1-(p-benciloxifenoxi)-2-propanol, punto de fusión 63-65°C.

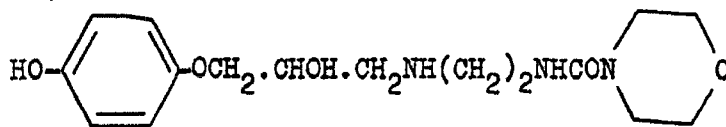
Se calienta una mezcla del compuesto anterior (2,63 gr) morfolina (0,48 gr) y tolueno (25 ml) a 100°C durante 72 horas, se enfría y se diluye con éter. La mezcla se lava con solución acuosa de 2N-hidróxido de sodio y luego con agua, se seca y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El resto se disuelve en una mezcla de etanol (20 ml) y ácido acético (20 ml), se agrega un catalizador 30 % paladio-sobre-carbón y se agita la mezcla con hidrógeno a temperatura de laboratorio y presión normal hasta que se haya absorbido 250 ml de hidrógeno. La mezcla se filtra, se evapora el filtrado a sequedad bajo presión reducida y el resto se disuelve en alcohol. Se agrega un exceso de una solución saturada de ácido oxálico en etanol, se filtra la mezcla y el producto sólido se lava con etanol hirviendo y luego se seca. Se obtiene de esta forma 1-(p-hidroxifenoxi)-3- β -(morfolinocarbonamido) etilamino-2-propanol hidrógeno oxalato, de punto de fusión 168-169°C (con descomposición).

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.

REIVINDICACIONES

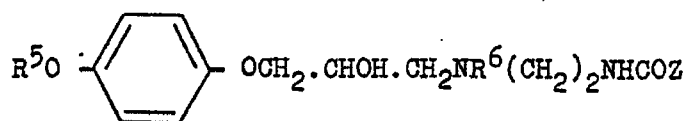
1ª.- Procedimiento para preparar un nuevo derivado de alcanolamina, de fórmula:

5



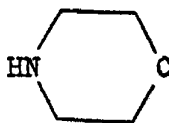
y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque comprende reaccionar un compuesto de fórmula:

10



en la que R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, representan hidrógeno o un grupo protector, y Z representa un radical desplazable, con morfolina de fórmula:

15



tras lo cual, si R⁵ o R⁶ son un grupo protector, se separan uno o los dos grupos protectores; seguido por la resolución de un producto racémico en sus enantiomorfos ópticamente activos; y por la conversión de un producto en forma de base libre en una sal de adición de ácido por reacción con un ácido.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R⁵ representa el radical benciloxi y R⁶ es hidrógeno o el radical bencilo, siendo separado por hidrogenolisis cualquier radical bencilo presente.

25

3ª.- Procedimiento para preparar un nuevo derivado de alcanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en

30

mle

la presente Memoria.

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

Madrid 16 ABR. 1979

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GÓMEZ ACEBAY POMEYO

P. P.



5

mlg