

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	478.223	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

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

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES: (21) NUMERO	(23) FECHA	(22) PAIS
21608/77	23 de mayo de 1.977	INGLATERRA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C91/06 A61K 31/135	470.108

(24) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN NUEVO DERIVADO DE ALCANOLAMINA.

(71) SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.

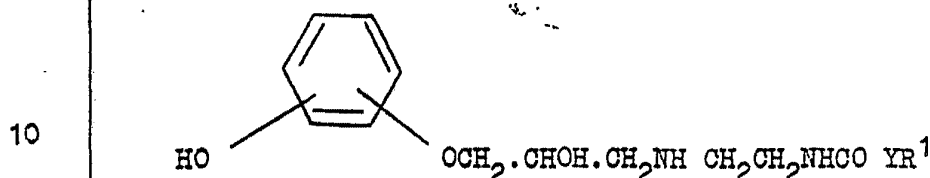
(72) INVENTOR (ES)
BRIAN GEOFFREY MAIN, JEFFREY JOHN BARLOW.

(73) TITULAR (ES)

(74) 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, iminoalquileno 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 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.

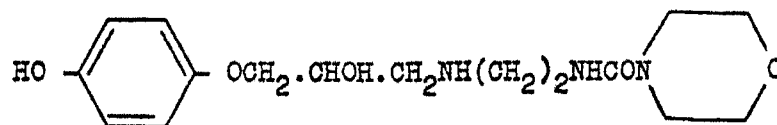
25 Se estima que un estimulante cardiaco ideal debe producir en un perro al cual se retiran los reflejos cardiacos un aumento en la velocidad del latido del corazón de aproximadamente la mitad del aumento producido en condiciones similares por la isoprenalina, y preferentemente un 45 a 60 % del aumento 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 efecto de disminución de la presión sanguínea ejercido por la

30

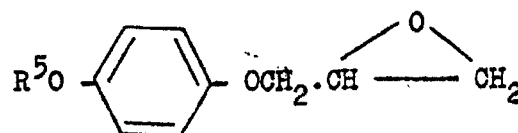
isoprenalina en la dosis correspondiente. Ningún compuesto ejemplificado específicamente en el arte anterior (Memoria patente británica No. 1.455.116) tiene exactamente este equilibrio de propiedades, a los que se denominará más adelante propiedades estimulantes selectivas β -adrenérgicas, aunque muchos
 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 íntimamente relacionados con los compuestos descritos en el arte anterior antedicho, pero que no están incluidos en el alcance de las reivindicaciones del mismo, poseen el equilibrio deseado de propiedades estimulantes β -adrenérgicas.
 10

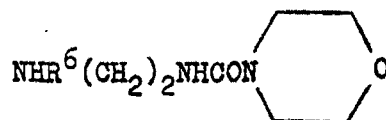
De acuerdo con la presente invención se provee un proceso para preparar un derivado de alcanolamina de fórmula:
 15



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



25 en la que R^5 representa hidrógeno o un grupo protector, con un compuesto de fórmula:



30 en la que R^6 es hidrógeno o un grupo protector, seguido por la

separación de cualquier grupo protector R⁵ ó R⁶ en caso dado presentes y seguido opcionalmente por la resolución del producto racémico en los enantiomorfos ópticamente activos y/o por la formación de una sal de adición de ácido del producto en forma de la base libre.

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 -adrenérgica estimulante generalmente predomina en la forma ópticamente activa que tiene la configuración "S" absoluta de dicho grupo -CHOH-.

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 hidrocloruro, 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 o 1,1-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato) o una sal derivada de una resina sintética acídica, por ejemplo una resina sulfonada de poliestireno.

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

R⁶ es preferentemente hidrógeno y R⁵ es preferentemente el radical bencilo, siendo separado este radical por hidrogenolisis.

5 La 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.

10 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
15 adecuado es, por ejemplo, ácido(+)- ó (-)-Q,Q-di-p-toluociltartárico ó ácido (-)-2,3:4,5-di-Q-isopropilideno-2-ceto-L-gulónico.

20 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 diastereoisomérico 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.

25 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.

30 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, fenobarbital, meprobamato, clorpromazina y las drogas sedantes de benzodiazepina, por ejemplo, clordiazepóxido y diazepam; vaso dilatadores, por ejemplo, gliceril trinitrato, pentaeritritol tetranitrato y isosorbita dinitrato; diuréticos, por ejemplo clorotiazida; agentes hipotensivos, por ejemplo, reserpina, betanidina y guanetidina; agentes de estabilización de la membrana cardiaca, por ejemplo, quinidina; agentes utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otros temblores, 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.

Quando 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 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 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 los siguientes ejemplos no limitativos:

EJEMPLO 1

Se agrega una suspensión de 1-p-benciloxifenoxi-2,3-

-epoxi-propano (11,5 gr) en isopropanol (6 ml) a una mezcla agitada de 4-(N-β-aminoetilcarbamoil) morfolina hidrógeno sulfato (12,7 gr), hidróxido de potasio (7,0 gr) e isopropanol (10 ml) y la mezcla se agita a 45°C durante una hora y luego se evapora a sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se agita con agua, se filtra la mezcla y el resto sólido se disuelve en acetona, Se agrega una solución del 30 % en peso/en peso de cloruro de hidrógeno en propanol hasta que la pH de la mezcla descende a menos de 2, y la mezcla se filtra. El resto sólido se cristaliza del agua y se obtiene de esta forma 1-p-benciloxi fenoxi-3-(β-morfolino-carbonamidoetilo)amino-2-propanol hidrocioruro (4,9 gr).

Se agita una solución del compuesto anterior en una mezcla de etanol (20 ml) y ácido acético (20 ml) con un catalizador 30 % paladio-sobre-carbón (0,1 gr) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura y presión de laboratorio hasta que se absorbe 250 ml de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida y se agrega al resto una solución caliente de ácido fumárico (1,25 gr) en etanol (15 ml). La mezcla se mantiene a 5°C durante 12 horas y luego se filtra, y el resto sólido se lava con etanol caliente y luego se seca. Se obtiene de esta forma 1-p-hidroxifenoxi-3-β-(morfolinocarbonamida)etil-amino-2-propanol hidrógeno fumarato con punto de fusión 168-169°C (con descomposición).

El compuesto 4-(N-β-aminoetilcarbamoil)morfolina hidrógeno sulfato utilizado como material de partida se puede obtener de la siguiente forma:

Se agrega en forma separada y simultánea morfolina (4,35 gr) y cloroformato de fenilo (6,35 gr) en gotas durante 20 minutos a una mezcla agitada de tolueno (10 ml), agua (5 ml)

e hidróxido de sodio (2 gr) que se mantiene a 0°C. La mezcla se agita durante 2 horas más mientras que se permite que la temperatura suba a 20°C. La solución de tolueno se separa, la solución acuosa se extrae dos veces con tolueno (50 ml cada vez) y las soluciones combinadas de tolueno se lavan con agua, se secan y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El resto se cristaliza de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y se obtiene de esta forma N-fenoxicarbonilmorfolina, con punto de fusión 46,5-47,5°C.

Se agita una mezcla del compuesto anterior (11 gr) con etilendiamina (27,8 gr) a temperatura de laboratorio durante 3 días y el excedente de etileno diamina se retira por evaporación bajo presión reducida. El resto se disuelve en metanol, la solución se enfría a 5°C y se agrega ácido sulfúrico concentrado hasta que el pH de la solución alcanza a 2. Se agrega un producto silica diatomaceo y perlita como coadyuvante de filtración conocido en el comercio como "Celite" (10 gr) y la mezcla se agita durante 1 hora y luego se filtra. El filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida y el resto se agita con acetato de etilo. La mezcla se filtra y se obtiene de esta forma un resto sólido de 4-(N-β-aminoetilcarbamoil)morfolina hidrógeno sulfato, con punto de fusión 168-169°C,

EJEMPLO 2

Se calienta bajo reflujo una mezcla de R-(-)-1-p-benciloxifenoxi-3-p-tolueno-sulfoniloxi-2-propanol (8,56 gr), β-(morfolinocarbonamido)-etilamina (8,76 gr) isopropanol (40 ml) y una solución acuosa de 2N-hidróxido de sodio (10 ml) durante 16 horas, se enfría y se vierte en una mezcla de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se seca y se diluye con éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C), y la mezcla

se filtra. El resto se cristaliza desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y luego se purifica por cromatografía en una columna de sílica (200 gr) utilizando metanol como solvente de la elución. Se obtiene de esta forma 1-p-benciloxifenoxi-3-β-(morfolinocarbonamido)-etilamino-2-propanol. Se agita una solución del compuesto anterior (1,2 gr) en ácido acético con un catalizador 30 % paladio-sobre-carbón (50 mg) a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que se absorbe 90 ml de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora a sequedad y el resto se disuelve en etanol. Se agrega una solución molar de ácido oxálico en etanol (5 ml) y se deja la mezcla a un lado para cristalizar. La mezcla se filtra y el producto sólido se recrystaliza de una mezcla de metanol y acetato de etilo. Se obtiene de esta forma S-(-)-1-p-hidroxifenoxi-3-β-(morfolinocarbonamido)etilamino-2-propanol hidrógeno oxalato, con punto de fusión 150-151°C.

$[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$ (c, 5 % en agua).

El compuesto R-(-)-1-p-benciloxifenoxi-3-p-toluensulfoniloxi-2-propanol utilizado como material de partida se puede obtener de la siguiente forma:

Se calienta una mezcla de glicerol 1,2-acetonida (66 gr) y anhídrido ftálico (74 gr) a 100°C durante 18 horas y luego se enfría. El producto combinado con consistencia de jara-be de tres reacciones similares (415 gr) se disuelve en isopropanol (2,5 litros), se agrega (-)-α-metilbencilamina (148,1 gr) y la mezcla se mantiene a temperatura de laboratorio durante 4 horas y luego se filtra. El producto sólido se cristaliza dos veces del isopropanol (4 litros por vez) y se obtiene de esta forma (-)-α'-metilbencilamino o-(2,3-isopropilidenedioxipropoxycarbonil)-benzoato con punto de fusión 153,5°C.

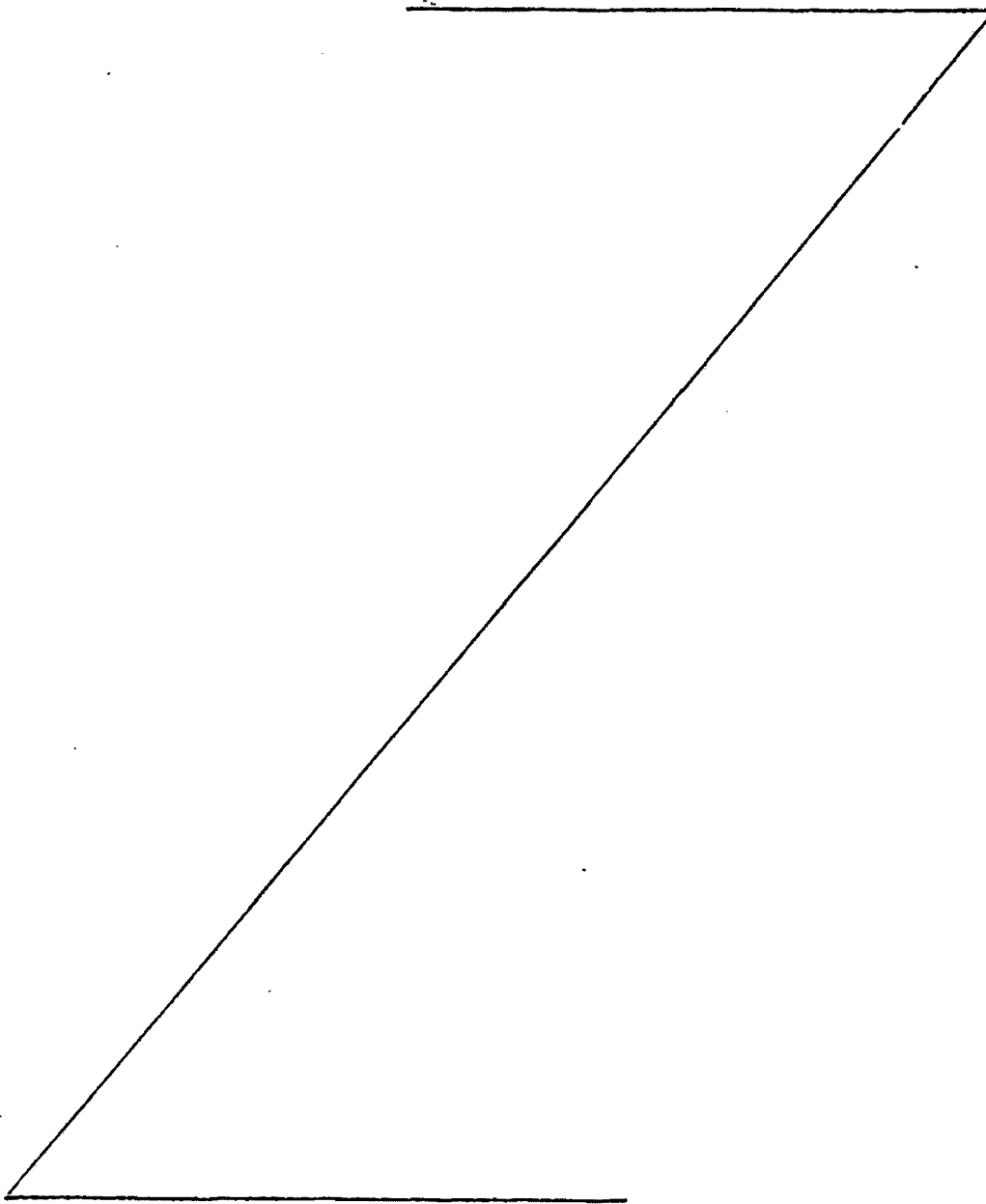
Una solución del compuesto anterior (126,5 gr) en cloroformo se agita con ácido hidroclicórico acuoso y se separa la capa de cloroformo, se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad. Se calienta una mezcla del resto (84,2 gr), agua (200 ml) y una solución acuosa de 10N de hidróxido de sodio (50 ml) a 100°C durante 10 minutos, se enfría y se extrae 5 veces con éter. Los extractos combinados etéreos se lavan con agua, se secan y evaporan a sequedad, y el resto se destila bajo presión reducida. Se obtiene de esta forma (S)-(-)-glicerol 1,2-acetonida, con punto de ebullición 84°C/12 mm Hg, $[\alpha]_D^{20} = 9,2^\circ$ (c, 10 % en metanol).

El compuesto anterior (32,4 gr) se agrega a una mezcla enfriada y agitada de p-tolueno-sulfonil cloruro (46,8 gr) en piridina (25 ml) y la mezcla se agita durante 1 hora y luego se vierte en agua. La mezcla acuosa se extrae con éter y el extracto se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad. El resto se cristaliza dos veces del éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) a -78°C, y se obtiene de esta forma 3-(+)-3-p-toluenosulfonilglicerol 1,2-acetonida, $[\alpha]_D^{20} = +3,1^\circ$ (c, 10 % en metanol).

El compuesto anterior se convierte a R-(-)-1-p-benciloxifenoxi-3-p-toluenosulfoniloxi-2-propanol con punto de fusión 90-91°C, $[\alpha]_D^{20} = -9,1^\circ$ (c; 20 % en etilacetato) por reacción con p-benciloxifenol e hidrólisis del grupo isopropilidene dioxi; tratamiento del (S)-(+)-3-O-p-benciloxifenil)-glicerol (con punto de fusión 122-123°C), $[\alpha]_D^{20} = +4,3^\circ$ (c, 4,5 % en metanol) obtenido de esta forma con cloruro de p-toluenosulfonil; y cristalización del producto obtenido de isopropanol acuoso, mediante un procedimiento similar al descrito en el "Journal of Medicinal Chemistry", 1973, 16, 168-169 para la preparación de

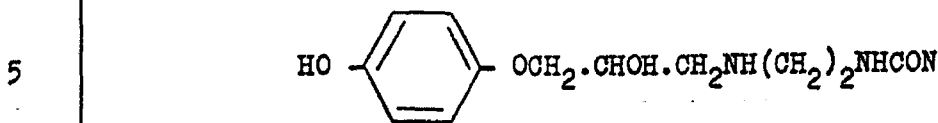
S-(+)-1-(4-acetamidofenoxi)-3-(4-toluenosulfoniloxi)-propan-2-
ol de R-(-)- α -(4-toluenosulfonil) acetona glicerol.

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

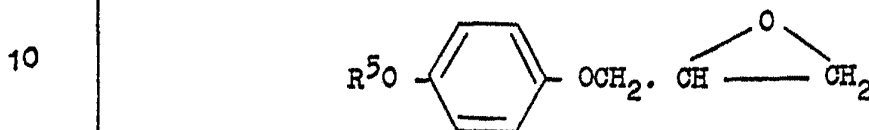


REIVINDICACIONES

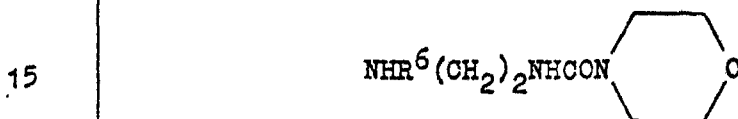
1ª.- Procedimiento para preparar un nuevo derivado de alcanolamina, de fórmula:



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



en la que R⁵ representa hidrógeno o un grupo protector, con un compuesto de fórmula:



en la que R⁶ es hidrógeno o un grupo protector, seguido por la separación de cualquier grupo protector R⁵ ó R⁶ en caso de estar presentes y seguido opcionalmente por la resolución del producto racémico en los enantiomorfos ópticamente activos y/o por la formación de una sal de adición de ácido del producto en forma de la base libre.

20

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

25

3ª.- Procedimiento para preparar nuevos derivados de alcanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 16 ABR. 1979

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GOMEZ RIVERA PEREZ