

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19 ES

11

21

22

NUMERO

479.440

FECHA DE PRESENTACION

9-4-1979

10 AI

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
14033/78	10 Abril 1978	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 91/22; A61K 31/135	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS CON PROPIEDADES BRONCODILATADORAS"

71 SOLICITANTE (ES)

AKTIEBOLAGET DRACO

(LD 568-1 ES)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Fack, S-221 01 Lund 1, Suecia

72 INVENTOR (ES)

Otto Agne Torsten Olsson, Nils Henry Alfons Persson,
Leif Åke Svensson, Carl Bertil Waldeck y Kjell Ingvar Leopold
Wetterlin

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

(P.-71.568)

jga

CANPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un procedimien
to para la preparación de nuevos compuestos que son efica-
ces en el tratamiento de estados reversibles de obstrucción
pulmonar de diversas génesis, particularmente estados asmá-
ticos, pero que presentan una actividad reducida de estímulo
10 cardíaco y una actividad tremógena reducida.

FUNDAMENTO DEL INVENTO

15 Las aminas simpatomiméticas se usan generalmen-
te como agentes broncodilatadores en el tratamiento de es-
tados reversibles de obstrucción pulmonar, tal como asma.
Sin embargo, las aminas simpatomiméticas tales como adrena-
lina e isoprenalina presentan el efecto indeseado de ser
fuertes estimulantes cardíacos. Los agentes broncoespasmo-
líticos subsiguientemente disponibles, tales como la ter-
20 butalina, son broncoselectivos, lo que significa que pre-
sentan mucho menos efecto estimulante cardíaco en relación
a su efecto broncodilatador, pero todavía tienen a menudo
el efecto secundario indeseado de ser tremógenos, lo que,
naturalmente, puede ser muy molesto para el paciente. Los
25 efectos tremógenos de los agentes estimulantes β están
discutidos, p.ej., por Marsden y otros, Clin.Sci., 1967,
33, 53-65, y por Marsden y Meadows, J. Physiol., 1970, 207,
429-448.

30 Así, existe la necesidad de agentes broncoespas-

molíticos que tengan un efecto broncodilatador pronunciado, particularmente por administración oral, mostrando al mismo tiempo bajo efecto estimulante cardíaco y bajo efecto tremógeno.

5

DESCRIPCION DEL INVENTO

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos que tienen una pronunciada actividad broncodilatadora al mismo tiempo que presentan bajo efecto estimulante cardíaco y bajo efecto tremógeno. Los compuestos preparados de acuerdo con la invención también han demostrado tener efecto de bloqueo de receptores α , y pueden utilizarse como agentes de bloqueo de receptores α en mamíferos, incluyendo seres humanos. Los fármacos que combinan propiedades de bloqueo de adrenoceptores α y propiedades estimulantes de adrenoceptores β pueden ser beneficiosas en el tratamiento de enfermedades específicas tales como asma (Aggerbeck y otros, Br.J.Pharm. (1979) 65 155-159; Nousiainen y otros, Pharmacology (1977) 15 469-477). Aún otra propiedad de los compuestos preparados de acuerdo con la invención es que son eficaces para producir relajación del útero humano.

10

15

20

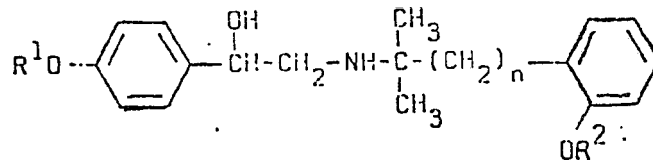
25

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de fórmula:

30

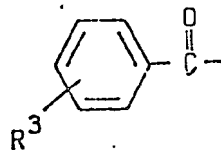
29119



5

y sus sales terapéuticamente aceptables, en la cual fórmula n es 1, 2 o 3; R¹ se elige del grupo que consta de H, grupos acilo alifático que contienen 2 a 5 átomos de carbono, y benzoílo no sustituido o sustituido, de fórmula:

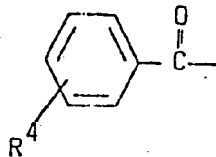
10



15

donde R³ se elige del grupo que consta de hidrógeno y metilo; y donde R² se elige del grupo que consta de H, grupos alcoholo alifáticos que contienen 1-4 átomos de carbono, bencilo, grupos acilo alifáticos que contienen 2 a 5 átomos de carbono, y benzoílo no sustituido o sustituido, de fórmula:

20



25

donde R⁴ se elige del grupo que consta de hidrógeno y metilo.

Los radicales R³ y R⁴ pueden estar situados en cualquiera de las posiciones 2, 3 y 4 del anillo de fenilo.

Son ejemplos ilustrativos de los radicales R¹ y

30

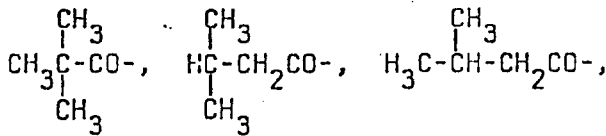
29119

R²:

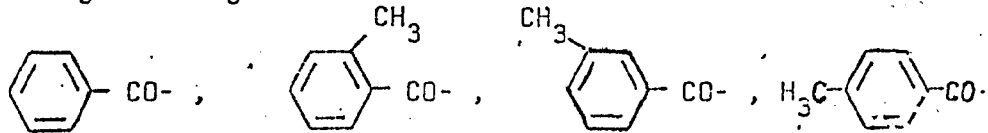
Hidrógeno, grupos acilo (R¹ y R²)

H, CH₃CO-, CH₃CH₂CO-, CH₃CH₂CH₂CO-, HC(CH₃)₂CO-,
CH₃(CH₂)₃CO-,

5



10



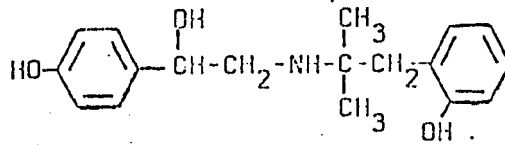
Grupos alcoholo (solo R²)

15

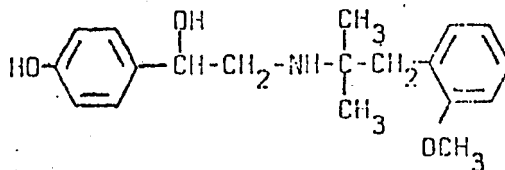
-CH₃, -C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, iso-C₄H₉.

Son ejemplos ilustrativos de compuestos de la in
vención:

20

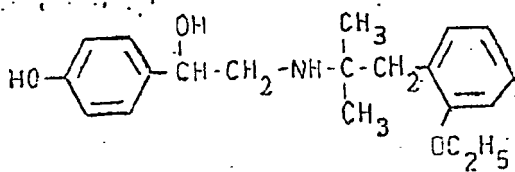


25

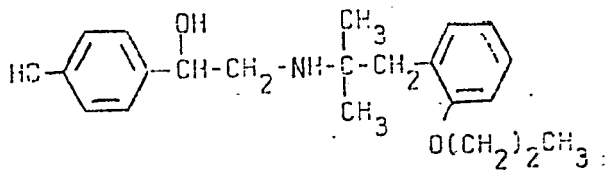


30

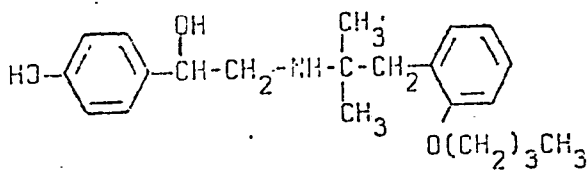
5



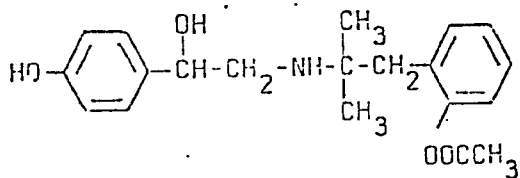
10



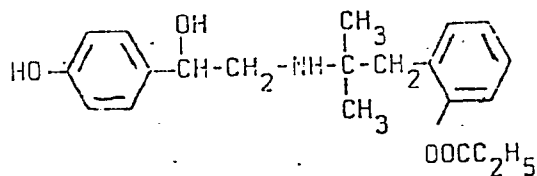
15



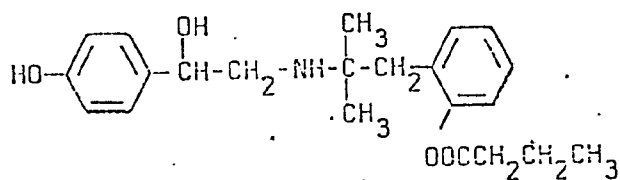
20



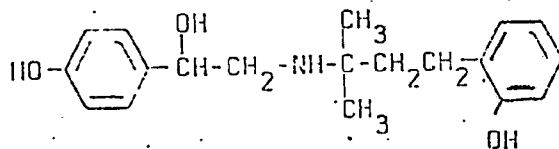
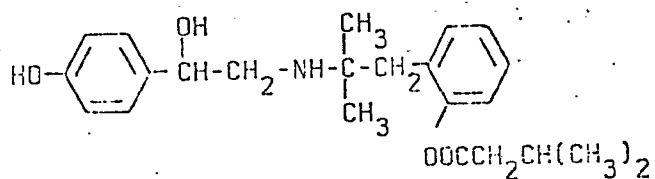
25



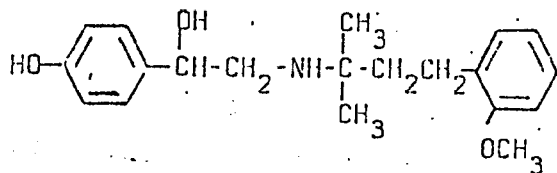
30



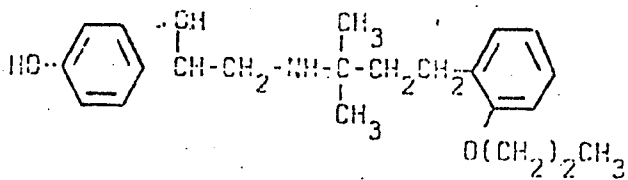
03059



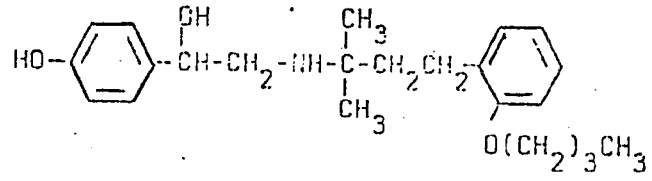
5



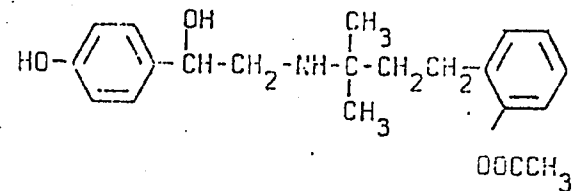
10



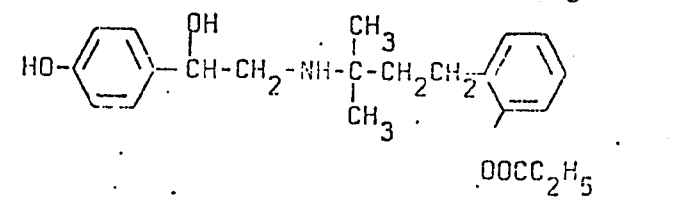
15



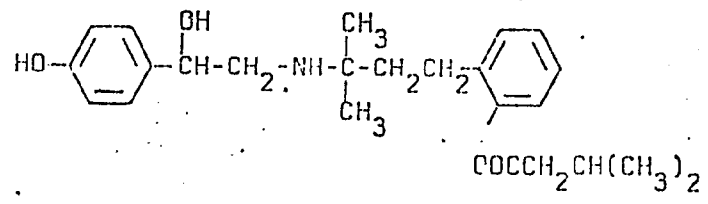
20

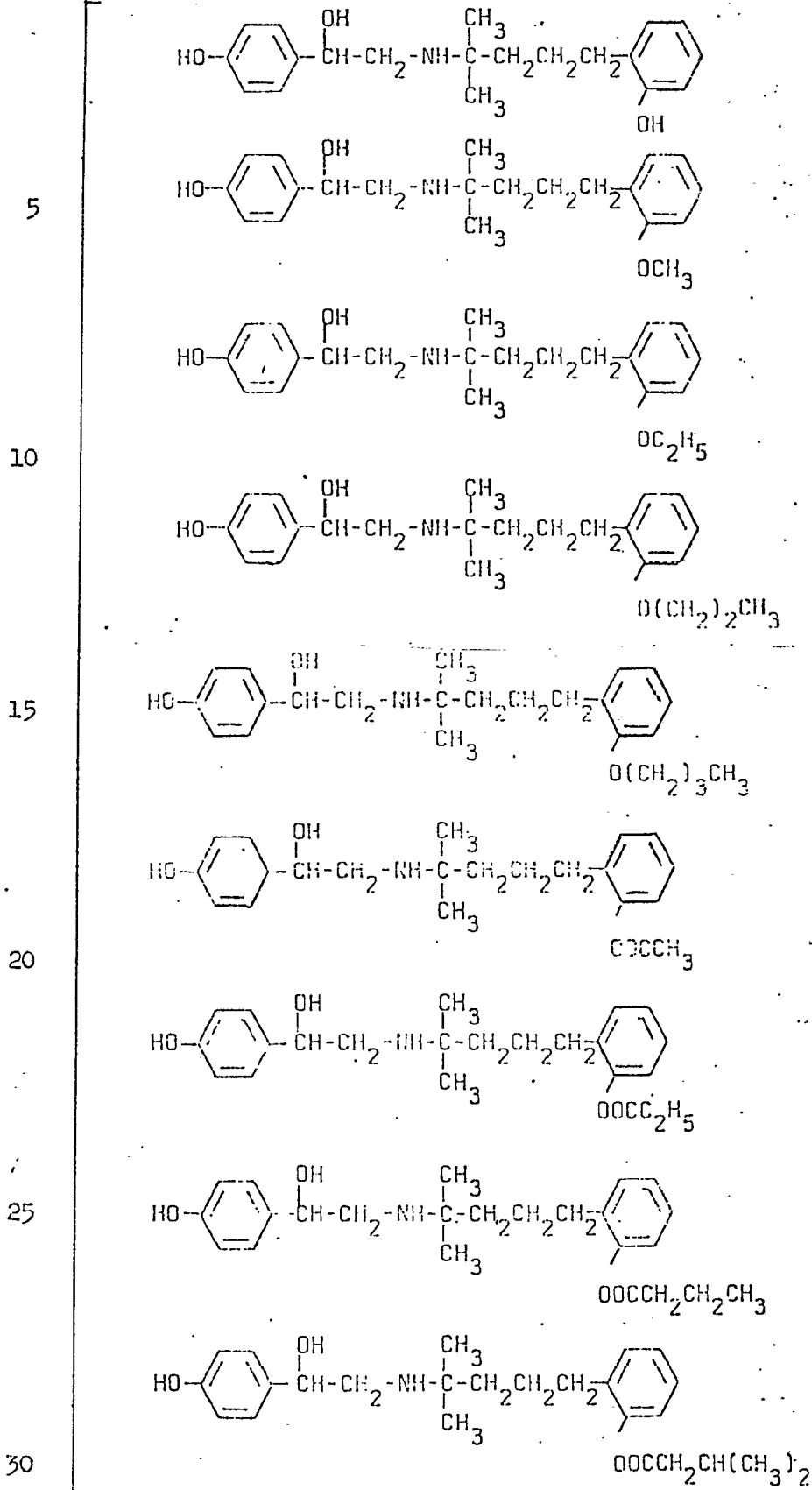


25

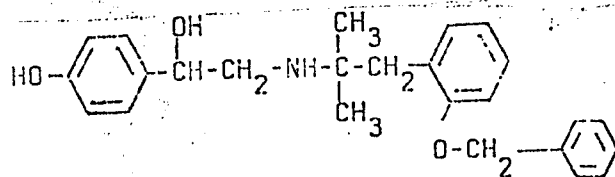


30

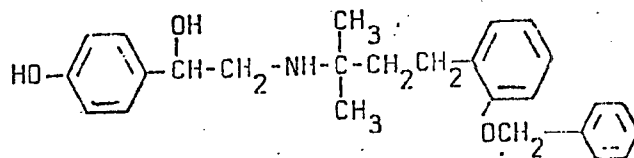




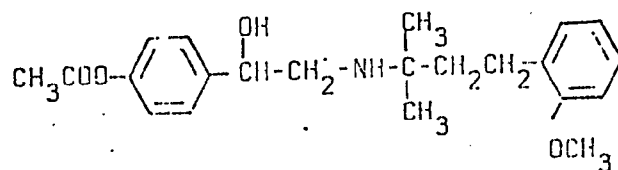
5



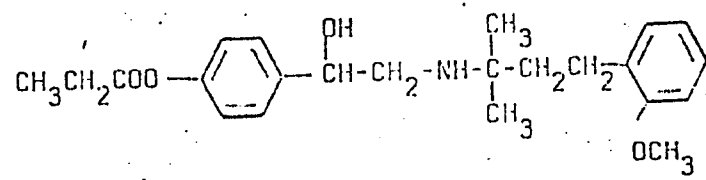
10



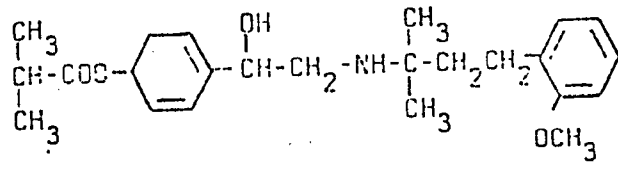
15



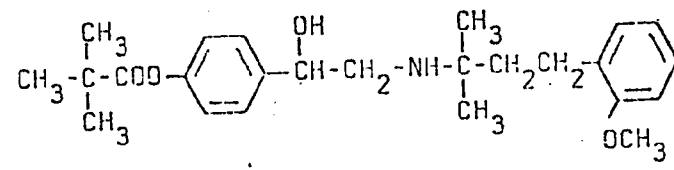
20



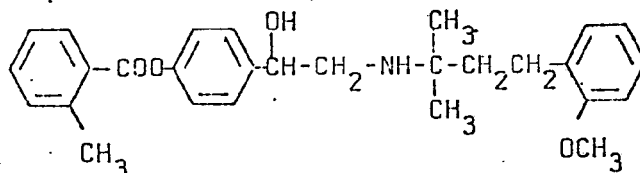
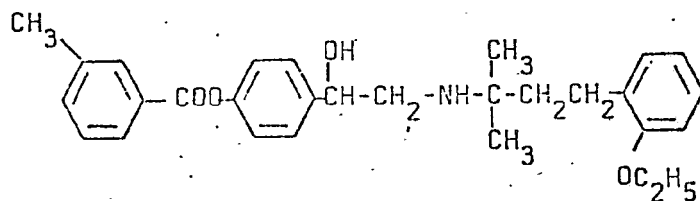
25



30



5



10

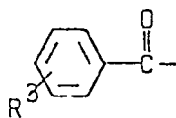
A continuación se dan ejemplos de grupos preferidos de compuestos dentro de la fórmula I:

15

1. Compuestos en los que R^1 es hidrógeno.
2. Compuestos en los que R^2 es un grupo acilo alifático que contiene 2-5 átomos de carbono.
3. Compuestos en los que n es 2 (dos).
4. Compuestos en los que n es 1 (uno).
5. Compuestos en los que R^2 es un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono.
6. Compuestos en los que n es 2 (dos), R^1 es hidrógeno, y R^2 es un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono.

25

7. Compuestos en los que n es 2, R^1 es un grupo acilo alifático que contiene 2-5 átomos de carbono, o benzóilo no sustituido o sustituido, de fórmula:



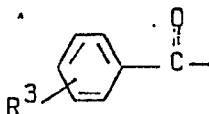
donde R^3 es H o CH_3 , y R^2 es un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono.

30

8. Compuestos en los que n es 1 (uno), R^1 es hi

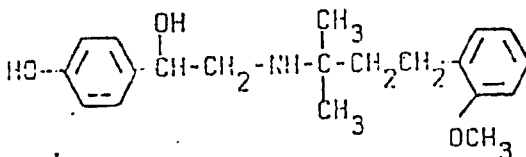
drógeno, y R^2 es un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono.

9. Compuestos en los que n es 1, R^1 es un grupo acilo alifático que contiene 2-5 átomos de carbono, o benzóilo no sustituido o sustituido, de fórmula:



donde R^3 es H o CH_3 , y R^2 es un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono.

El compuesto preferido de la invención es:



Dado que los compuestos de la invención de fórmula I poseen al menos un átomo de carbono asimétrico, la invención comprende todas las posibles formas ópticamente activas y mezclas racémicas de los compuestos. La mezcla racémica se puede resolver por métodos usuales, por ejemplo por formación de sal con un ácido ópticamente activo, seguido por cristalización fraccionada.

En la práctica clínica, los compuestos serán administrados normalmente por vía oral, por inyección o por inhalación, en forma de una preparación farmacéutica que comprende el ingrediente activo en forma del compuesto original, u opcionalmente en forma de una sal del mismo aceptable en farmacia, en asociación con un vehículo aceptable

en farmacia, que puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido o una cápsula ingestible, y tales preparaciones constituyen otro aspecto de la invención. Los compuestos se pueden usar también sin material vehículo. Como
5 ejemplos de preparaciones farmacéuticas se pueden mencionar las tabletas, gotas, aerosol para inhalación, etc. Usualmente, la sustancia activa constituirá entre 0,05 y 99, o entre 0,1 y 99% en peso de la preparación, por ejemplo entre 0,5 y 20% para preparaciones destinadas a inyección, y entre 0,1 y 50% para preparaciones destinadas a
10 administración oral.

Los nuevos compuestos preparados según la invención se pueden administrar en forma de sales con ácidos fisiológicamente aceptables. Son ácidos adecuados que se pueden usar, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, cítrico, tartárico, maleico o succínico.
15

Composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos uno de los compuestos preparados según la invención, en asociación con un vehículo farmacéutico, pueden estar destinadas a administración oral, bronquial, rectal o parenteral.
20

Para producir preparaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para aplicación oral, que contienen un compuesto de la invención en forma de la base libre, o de una sal de la misma aceptable en farmacia, el ingrediente activo se puede mezclar con un vehículo sólido pulverizado, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, un almidón tal como almidón de patata, almidón
25 de cereal, almidón de maíz o amilopectina, un derivado de
30

celulosa o gelatina, y también se pueden incluir lubricantes tales como estearato de magnesio o cálcico, o un Carbowax u otras ceras de polietilenglicol, y comprimir para formar tabletas o centros de grageas. Si se requieren grageas, los centros se pueden revestir, por ejemplo, de soluciones de azúcar concentrado que pueden contener goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o alternativamente con una laca disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles, o mezclas de disolventes orgánicos. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos. Para preparar cápsulas de gelatina blandas (cápsulas cerradas en forma de perla) consistentes en gelatina y, por ejemplo, glicerina, o cápsulas cerradas similares, la sustancia activa se puede mezclar con un Carbowax. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener granulados de la sustancia activa con vehículos sólidos pulverizados, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidones (por ejemplo almidón de patata, almidón de grano o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina, y también se puede incluir estearato de magnesio o ácido esteárico. Las unidades de dosificación para aplicación rectal pueden estar en forma de supositorios que comprenden la sustancia activa en mezcla con una base grasa neutra, o cápsulas rectales de gelatina que comprenden la sustancia activa en mezcla con un Carbowax u otras ceras de polietilenglicol. Cada unidad de dosificación contiene preferiblemente 0,5 a 50 mg de ingrediente activo.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes, suspensiones o emulsiones, por ejemplo que contienen de aproximadamente 0,1% a

20% en peso de la sustancia activa, y también; si se desea, coadyuvantes tales como agentes estabilizadores, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes de sabor y/o agentes edulcorantes.

5 Las preparaciones líquidas para administración rectal pueden estar en forma de soluciones acuosas que contienen de aproximadamente 0,1% a 2% en peso de sustancia activa, y también, si se desea, agentes estabilizadores y/o sustancias tampón.

10 Para aplicación parenteral por inyección; el vehículo puede ser un líquido estéril aceptable parenteralmente, p.ej. agua exenta de pirógenos o una solución acuosa de polivinilpirrolidona, o un aceite aceptable parenteralmente, p.ej. aceite de cacahuete, y opcionalmente
15 agentes estabilizadores y/o sustancias tampón. Las unidades de dosificación de la solución se pueden encerrar ventajosamente en ampollas, conteniendo preferiblemente cada unidad de dosificación de 0,05 a 5 mg de ingrediente activo.

20 Para administración a los bronquios, las composiciones están ventajosamente en forma de una solución de pulverización o suspensión de pulverización. La solución o suspensión contiene ventajosamente de 0,1 a 10% en peso del ingrediente activo.

25 La dosificación a que se administran los ingredientes activos puede variar dentro de un intervalo amplio, y dependerá de diversos factores, tales como, por ejemplo, los requisitos individuales de cada paciente. Un intervalo adecuado de dosificación oral puede ser de 0,5 a 10 mg
30 por día.

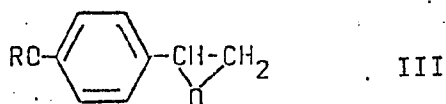
En el tratamiento con dosis en aerosol, una unidad de dosificación adecuada puede contener de 0,05 a 0,5 mg del ingrediente activo. Se pueden administrar en cada tratamiento una o dos de tales unidades de dosificación.

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen los ingredientes activos se pueden formular adecuadamente de manera que proporcionen dosis dentro de esos intervalos, ya sea como unidades de dosificación únicas o como unidades de dosificación múltiples.

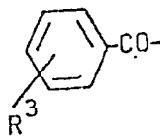
10 Los compuestos de fórmula I en los que R^1 y R^2 son grupos acilo alifático o benzoílo no sustituido o sustituido, muestran una iniciación tan rápida como los correspondientes compuestos en los que R^1 y/o R^2 son hidrógeno, pero una duración más larga del efecto farmacológico. Esto es probablemente debido a mejor absorción, seguida por hidrólisis de la unión éster en el organismo. Los compuestos en los que R^1 y R^2 son grupos acilo alifático o benzoílo no sustituido o sustituido actúan así como pre-
15 fármacos para los correspondientes compuestos en los que R^1 y/o R^2 son hidrógeno.

20 Los compuestos de la invención se preparan por métodos conocidos tales como:

A. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

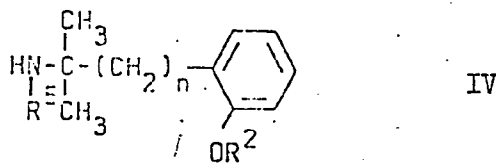


donde R es hidrógeno; un grupo acilo alifático que contiene 2 a 5 átomos de carbono; benzoílo no sustituido o sustituido, de fórmula:

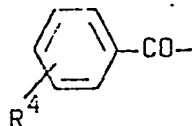


5 donde R^3 es hidrógeno o metilo; o un grupo protector de hidroxilo, tal como un grupo alcohol que contiene 1-5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo mono- o bicíclico de no más de 11 átomos de carbono, tal como bencilo o naftilmetilo; con un compuesto de fórmula:

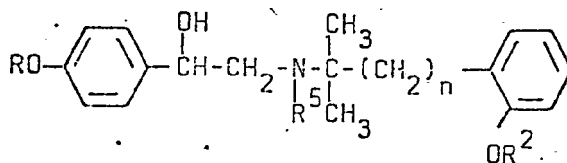
10



4 donde n es 1, 2 o 3; R^2 se elige del grupo que consta de hidrógeno; grupos alcoholo alifáticos que contienen 1-4 átomos de carbono; bencilo; grupos acilo alifáticos que contienen 2 a 5 átomos de carbono, y benzoílo no sustituido o sustituido, de fórmula:



donde R^4 es hidrógeno o metilo; y donde R^5 es hidrógeno o un grupo protector de N, tal como bencilo, hasta formación de un compuesto de fórmula:

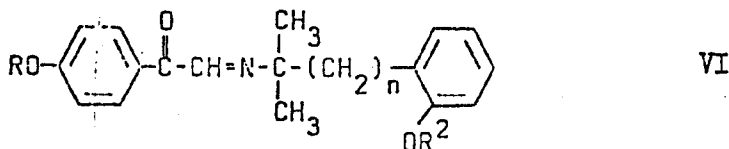


tras lo cual, si es necesario, se eliminan los grupos protectores R y R⁵.

Otro método de preparación, no reivindicado en la presente solicitud, es:

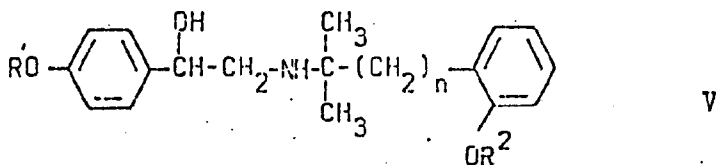
5

B. Reducir un compuesto de fórmula:



donde n, R y R² tienen los significados antes indicados en A, hasta formación de un compuesto de fórmula:

10



15

tras lo cual, si es necesario, se elimina el grupo R protector; tras lo cual, si se desea, el compuesto de fórmula I así obtenido se convierte en una sal aceptable en farmacia y/o se resuelve en sus isómeros ópticos.

20

Los materiales de partida utilizados en las anteriores reacciones A-B son compuestos conocidos, que se pueden preparar de manera conocida.

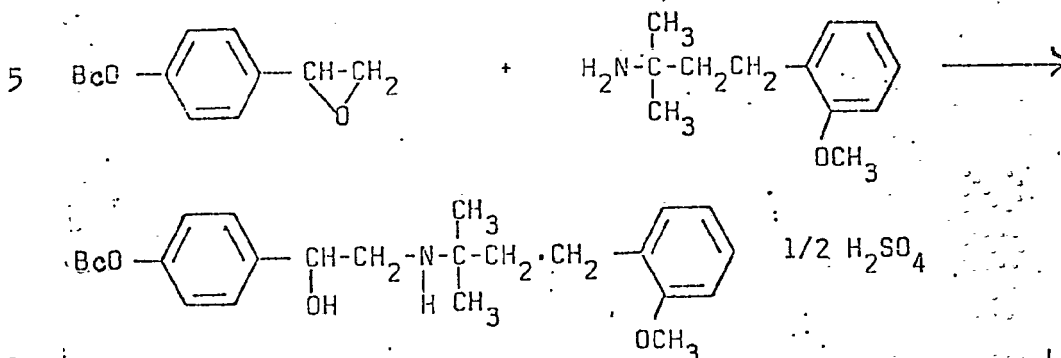
Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

25

Ejemplo 1. Método A: Preparación de clorhidrato de 1-(4-hidroxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino]-etanol

a) Preparación de sulfato de 1-(4-benciloxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propil-

30

amino)-etanol

15 Una solución de 3,5 g (0,018 moles) de 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamina y 3,8 g (0,017 moles) de óxido de 4-benciloxiestireno en 150 ml de n-propanol se hirvió a reflujo durante dos días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo vacío, y el residuo se disolvió en EtOH. Tras neutralización con H₂SO₄ conc. En EtOH, se formó un precipitado cristalino. Tras dos recristalizaciones en i-propanol, y una final en EtOH, se obtuvo un

20 rendimiento de 0,9 g del compuesto del epígrafe.

Sulfato_{calc.} : 100%

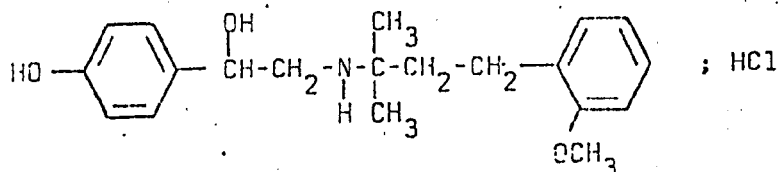
Sulfato_{hallado} : 101%

25 Datos de RMN: CDCl₃ δ (ppm): 1,15 (6H,s) 1,60 (2H,m) 2,60 (2H+2H,m) 3,75 (3H,s) 4,55 (1H,q) 5,07 (2H,s) 7,10 (4H+4H+5H,m)

30 Este compuesto se hidrogenó como se describe a continuación en b).

b) Preparación de clorhidrato de 1-(4-hidroxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino)-etanol

5



10

Una solución de 3,1 g de 1-(4-benciloxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino)-etanol en 40 ml de i-propanol se hidrogenó en presencia de 0,05 g de Pd/C al 10%, a presión atmosférica y temperatura ambiente. Cuando se hubo consumido la cantidad calculada de H₂, se añadió 1 g de cloruro de bencilo junto con algo de catalizador de nuevo aparte. Se continuó la hidrogenación hasta que cesó la captación de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo vacío. El clorhidrato del compuesto del epígrafe cristalizó por adición de Et₂O.

15

20

Rendimiento 2,5 g Cl⁻ : 9,7%
calc.

Cl⁻ : 9,7%
hallado

25

Datos de RMN: δ (ppm): 1,55 (6H,s) 1,90 (2H,m)
2,77 (2H,m) 3,20 (2H,m) 3,85
(3H,s) 4,85 (DOH) 5,05 (1H,m)
7,32 (8H,m)

EM:

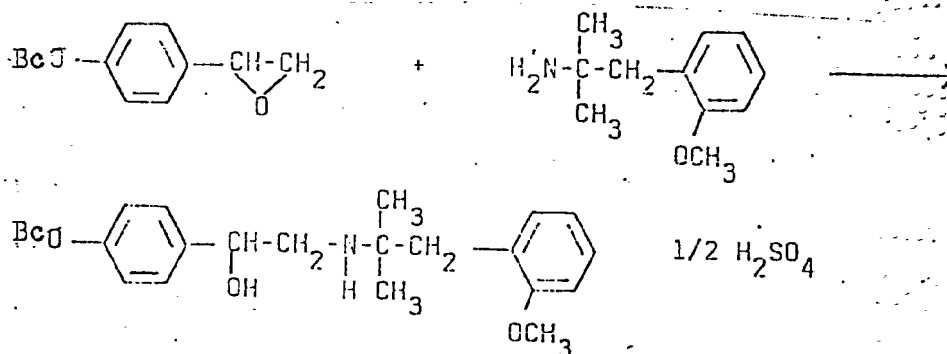
(M-18) m/e = 311

derivado di-TMS M⁺ m/e = 473 (M-15) m/e = 458

30

Ejemplo 2. Método A: Preparación de sulfato de 1-(4-hidroxifenil)-2-/[1,1-dimetil-2-(2-metoxifenil)-etilamino]-7-etanol

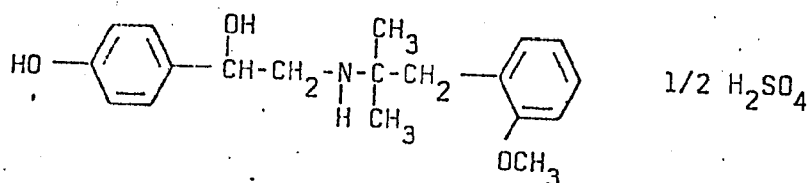
a) Preparación de sulfato de 1-(4-benciloxifenil)-2-/[1,1-dimetil-2-(2-metoxifenil)-etilamino]-7-etanol



Una solución de 7,2 g (0,04 moles) de 1,1-dimetil-2-(2-metoxifenil)-etilamina y 9,1 g (0,04 moles) de óxido de 4-benciloxiestireno en 120 ml de EtOH se trató a reflujo durante 20 hr. Tras evaporación a sequedad, el residuo se disolvió en Et₂O y se neutralizó con H₂SO₄ 2N. El precipitado formado se separó por filtración y se lavó con H₂O y Et₂O. Se recristalizó en EtOH.

Rendimiento 4,4 g. El producto obtenido se utilizó directamente en la etapa b).

b) Preparación de sulfato de 1-(4-hidroxifenil)-2-/[1,1-dimetil-2-(2-metoxifenil)-etilamino]-7-etanol



5

Una solución de 2 g de sulfato de 1-(4-benciloxifenil)-2-(1,1-dimetil-2-(2-metoxifenil)-etilamino)etanol en 50 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 0,5 g de Pd/C al 10%, a temperatura ambiente y presión atmosférica. Cuando se hubo consumido la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se recristalizó en EtOH.

15

Rendimiento 1,5 g SO_4^{2-} 100,5%
 Datos de RMN: (SODM-d₆) δ (ppm): 0,65 (6H,s)
 1,92 (SODM) 2,42 (4H,m)
 3,10 (3H,s) 4,25 (1H,m)
 6,50 (8H,m)

20

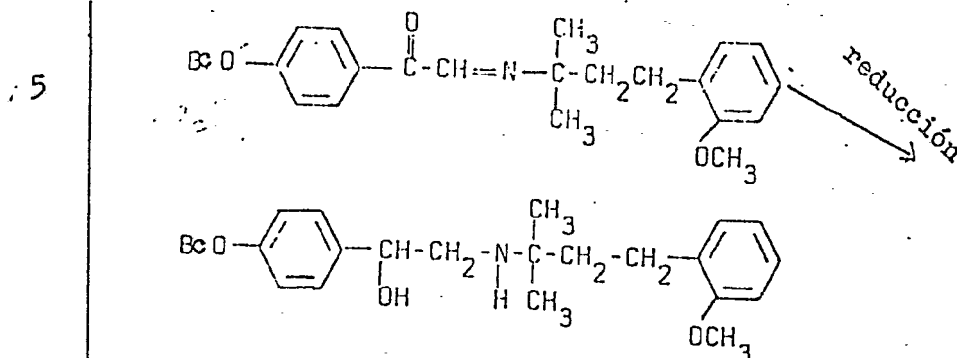
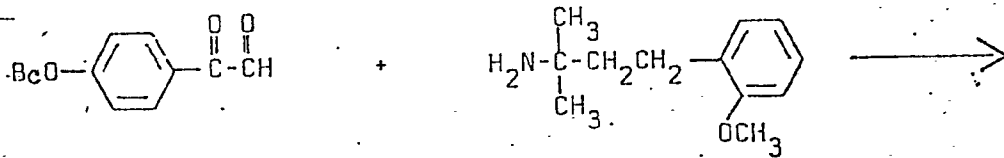
EM

der. TMS: M⁺ m/e = 460 (M-15) m/e = 445

Ejemplo 3. Método B: Preparación de 1-(4-hidroxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino)etanol

25

a) Preparación de 1-(4-benciloxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino)etanol



10 Una solución de 3,0 g (0,0155 moles) de 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamina y 4,0 g (0,0155 moles) de 4-benciloxifenilgloxal en 40,0 ml de EtOH se hierve a reflujo durante 1 hora, y luego se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La iminocetona intermedia se reduce luego directamente por adición de 1,5 g de NaBH_4 , y la solución se agita durante otra hora. Tras evaporación de la mezcla de reacción a sequedad bajo vacío, el residuo se reparte entre Et_2O y H_2O . La fase etérea se lava con H_2O , se seca sobre MgSO_4 y se evapora.

20 El residuo cristalino se recristalizó en EtOH.

Rendimiento: 3,1 g

Datos de RMN para la iminocetona intermedia: (CDCl_3) δ (ppm):

1,25 (6H,s) 1,82 (2H,m) 2,60 (2H,m) 3,75 (3H,s) 5,10

25 (2H,s) 7,18 (11H,m) 8,10 (2H,d) 8,35 (1H,s)

b) Preparación de 1-(4-hidroxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino)-7-etanol

El compuesto obtenido en la etapa a) se hidrogenó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1b, dando el compuesto del epígrafe.

30

03059

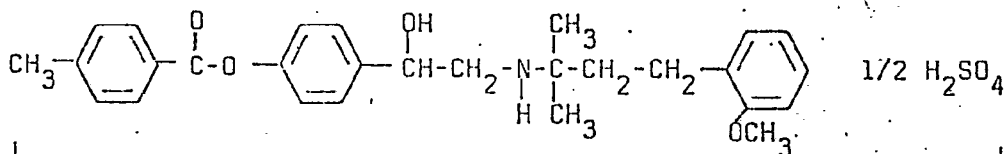
Una solución de 2 g de 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamina y 2,9 g de monoetilacetal de 4-pivaloíloxifenilglioxal en 100 ml de EtOH se trata a reflujo durante 2 horas, y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 horas.

En esta solución se introduce, mediante una corriente de N_2 , B_2H_6 preparado a partir de 23 ml de etarato de BF_3 y 3,4 g de $NaBH_4$ en 110 ml de diglime. Cuando se completa la reacción se añade cuidadosamente agua, y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad. El residuo se somete a extracción con Et_2O , que luego se lava con H_2O , se seca y se evapora. El residuo se disolvió en EtOH y se neutralizó con ácido sulfúrico etanólico. El residuo cristalino obtenido tras evaporación se recrystalizó en EtOH.

Rendimiento: 1,6 g 100% sulfato neutro

RMN: ($CDCl_3$, CF_3COOH) δ (ppm) 1,40 (9H,s) 1,52 (6H,s) 2,00 (2H,m) 2,90 (2H,m) 3,25 (2H,m) 3,90 (3H,s) 5,25 (1H,m) 7,18 (8H,m)

Ejemplo 5. Método B: Preparación de sulfato de 1-(4-(4-metilbenzoíloxi)-fenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil) propilamino)-etanol



El compuesto del epígrafe se preparó de la misma manera descrita en el Ejemplo 4 para el sulfato de

Rendimiento: 1,4 g

Análisis por CLAP 96,8% Sulfato calc. : 100%

Sulfato hallado : 100%

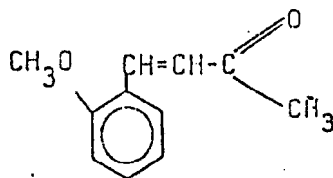
EMIC (NH₃) MH⁺ : 316

RMN: (CD₃OD + CF₃COOH) δ (ppm) 1,0 (6H,s) 1,5
(2H,m) 2,3 (2H,m) 2,8 (2H,m) 2,95 (CD₃OD)
4,5 (1H,m) 6,8 (8H,m)

Preparación de materiales de partida

a) Preparación de la 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamina utilizada en los Métodos A y B

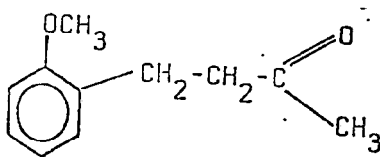
Etapa 1: 2-metoxibenzalacetona



A una solución de 68 g (0,5 moles) de o-metoxibenzaldehído en 100 ml de acetona se añaden gota a gota, con agitación, 12,5 ml de una solución de NaOH al 10%. La temperatura se mantiene por debajo de 30°C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, tras lo cual se añade HCl 2N y la solución se hierve durante 1 hr. Luego se somete la solución a extracción con Et₂O, la fase etérea se lava con H₂O, se seca y se evapora a sequedad bajo vacío. El residuo se destila.

Rendimiento: 32,4 g p.eb.: 124-6°C/2 mm de Hg

RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 2,20 (3H,s) 3,90 (3H,s) 6,75
(1H,d) 7,15 (4H,m) 7,95 (1H,d)

Etapa 2: 4-(2-metoxifenil)-butan-2-ona

5

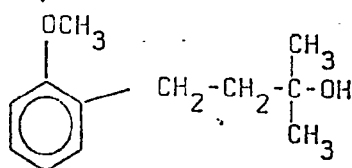
Una solución de 32,4 g de 2-metoxibenzalacetona en EtOH se hidrogenó en presencia de Ni Raney, a presión atmosférica y temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó, produciendo el compuesto del epígrafe en forma de un aceite.

10

Rendimiento: 28,9 g RMN: (CDCl₃) δ (ppm)
2,10 (3H,s) 2,90 (4H,m) 3,90 (3H,s) 7,00 (4H,m)

Etapa 3: 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propanol

15



20

Una solución de CH₃MgI (0,21 moles) en 50 ml de Et₂O seco se añadió gota a gota, con agitación y enfriamiento, a una solución de 28,9 g (0,16 moles) de 4-(2-metoxifenil)-butan-2-ona en 30 ml de Et₂O seco. Cuando se completa la adición se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se añade H₂O a 0°C. Tras extracción con Et₂O, el compuesto del epígrafe se obtiene tras evaporación de la fase de Et₂O secada.

25

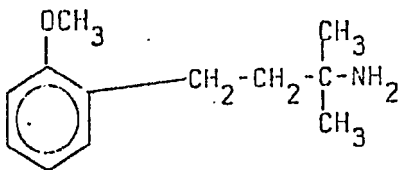
Rendimiento: 28,6 g RMN: (CDCl₃) δ (ppm)

30

1,25 (6H,s) 1,75 (2H,m) 2,70 (2H,m) 3,90 (3H,s) 7,00 (4H,m)

Etapa 4: 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil) 7-propil-
amina

5

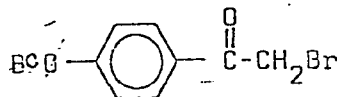


A una solución preparada por adición, con enfria-
10 miento, de 22,4 ml de H₂SO₄ conc. en 20,6 ml de HOAc a 8,6
g de NaCN disueltos en 20,6 ml de HOAc, se añadieron gota
a gota 28,6 g de 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil) 7-propanol
a una temperatura de 40-50°C. Luego se agitó la mezcla a
15 70°C durante 0,5 horas. El matraz de reacción se tapó y se
dejó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual
se vertió en 500 ml de H₂O y se neutralizó con K₂CO₃. Se
aisló un rendimiento de 29,4 g de la formamida intermedia,
tras extracción con Et₂O. Este compuesto, sin más purifi-
cación, se hidrolizó al compuesto del epígrafe hirviéndolo
20 con 200 ml de NaOH 5N durante 3 horas. La mezcla hidroliza-
da se destiló con vapor de agua, y el destilado con vapor
de agua se sometió a extracción con Et₂O que, por evapora-
ción, dió el compuesto del epígrafe en forma de un aceite.

Rendimiento: 14,4 g RMN: (CDCl₃) δ (ppm)
25 1,15 (6H,s) 1,52 (2H,m) 2,66 (2H,m) 3,85 (3H,s) 7,08 (4H,m)

b) Preparación del óxido de 4-benciloxiestireno
utilizado en el Método A

Etapa 1: 4-benciloxi-2'-bromoacetofenona



5 A una solución de 70,5 g (0,31 moles) de 4-ben-
 ciloxiacetofenona en 500 ml de dioxano se añadió gota a
 gota, con agitación, una solución de 15,7 ml de bromo en
 400 ml de dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambién-
 10 te durante 2 horas, tras lo cual se añadió carbono activa-
 do y se filtró la solución. El filtrado se evaporó hasta
 sequedad, y el residuo sólido se recristalizó en EtOH.

Rendimiento: 73,2 g RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 4,45
 (2H,s) 5,15 (2H,s) 7,10 (1H,m) 7,50 (5H,s) 8,07 (1H,m)

15 Etapa 2: óxido de 4-benciloxiestireno

Una solución de 40 g de 4-benciloxi-2'-bromoace-
 tofenona en 400 ml de dioxano se añadió gota a gota a una
 solución de 5 g de NaBH₄ en 40 ml de H₂O y 400 ml de dioxa-
 20 no, mantenida a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura am-
 biente durante 20 horas; tras lo cual se añadió una solu-
 ción de 9 g de NaOH en 60 ml de H₂O, y la solución se ca-
 lentó a reflujo, y luego se enfrió y se evaporó a sequedad
 bajo vacío. El residuo se repartió entre H₂O y Et₂O. La fa-
 se de Et₂O se secó y se evaporó, produciendo un residuo
 25 cristalino; 27,3 g; RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 3,00 (2H,m) 3,85
 (1H,m), 5,15 (2H,s) 7,15 (9H,m)

c) Preparación de 4-benciloxifenilgloxal utili-
 zado en el Método B

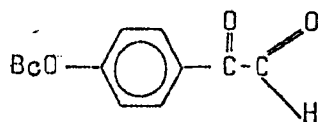
30 A una solución de 32 g (0,14 moles) de p-ben-
 ciloxiacetofenona en 200 ml de dioxano se añadieron 18 g

(0,15 moles) de SeO_2 en 25 ml de H_2O . La mezcla se agitó a 90°C durante 20 horas, tras lo cual se filtró y evaporó a sequedad bajo vacío. El residuo cristalino se suspendió en Et_2O y se separó por filtración.

5

Rendimiento: 26,5 g RMN: (CDCl_3) δ (ppm) 5,20 (2H,s) 7,10 (2H,m) 7,40 (5H,s) 8,20 (2H,m) 9,65 (1H,s).

10

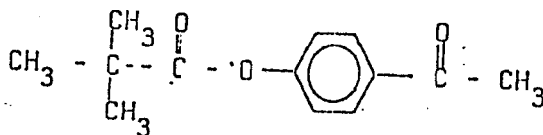


d) Preparación de monoetilacetal de 4-pivaloíloxi
fenilgloxal utilizado en el Método C

15

Etapa 1: 4-pivaloíloxiacetofenona

20



25

A una solución de 20 g (0,15 moles) de p-hidroxiacetofenona en 200 ml de piridina se añadieron gota a gota 30 g (0,25 moles) de cloruro de ácido piválico, con enfriamiento y agitación. Luego se agita la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente. Tras evaporación a sequedad, el residuo se reparte entre Et_2O y agua. La fase de Et_2O se lava con HCl 2N, y luego con agua.

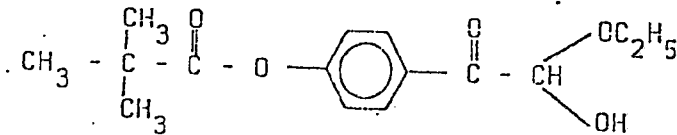
30

Tras evaporación de la fase de Et_2O , el residuo se recrystaliza en éter de petróleo (p.eb. $40-60^\circ\text{C}$).

Rendimiento: 28 g RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 1,40 (9H,s)
2,65 (3H,s) 7,25 (2H,d) 8,10 (2H,d).

Etapa 2: monoetilacetal de 4-pivaloíloxi
fenilglio-
xal

5



10

A una solución de 28 g (0,13 moles) de 4-piva-
loíloxiacetofenona en 200 ml de dioxano se añadió una solu-
ción de 16,7 g (0,15 moles) de SeO₂ en 25 ml de H₂O. La
mezcla se agitó a 90°C durante 20 horas, tras lo cual la
solución se filtró y evaporó. El residuo se trató a reflu-
jo con EtOH, que luego se eliminó por evaporación. Se ob-
tuvo un residuo aceitoso rojo.

15

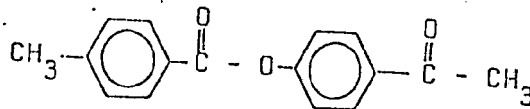
Rendimiento: 10 g RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 1,25
(3H,t) 1,40 (9H,s) 4,00 (3H,m) 5,70 (1H,s) 7,15 (1H,d)
8,18 (1H,d).

20

e) Preparación de monoetilacetal de 4-4-metil-
benzoíloxi 7-fenilglioal

Etapa 1: 4-4-metilbenzoíloxi 7-acetofenona

25



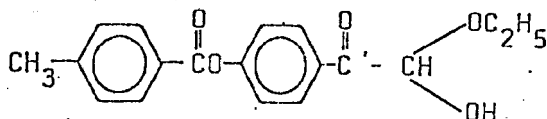
se preparó de la misma manera descrita para la 4-pivaloíloxi
acetofenona.

Rendimiento: 71 % RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 2,45 (6H,s)
7,35 (4H,m) 8,10 (4H,m)

Etapa 2: monoetilacetal de 4- / 4-metilbenzoíloxi 7-
-fenilglioxal

5 se preparó de la misma manera que el monoetilacetal de 4-
-pivaloíloxifenilo.

Rendimiento: 30 % RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 1,25
(3H,t) 2,45 (3H,s) 3,80 (2H+1H,m) 7,80 (8H,m)



f) Preparación del 1-(4-benciloxifenil)-2- / 1,1-
-dimetil-3-(2-etoxifenil 7-propilamino)-etanol utilizado
en el Ejemplo 6

Etapa 1: 2-etoxibenzalacetona

15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de
2-etoxibenzaldehído y acetona, de la misma manera antes
descrita para la 2-metoxibenzalacetona.

Rendimiento: 76 % RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 1,4 (3H,t)
2,2 (3H,s) 4,0 (2H,q) 6,7 (1H,d) 7,2 (4H,m) 7,9 (1H,d)

20 Etapa 2 4- / 2-etoxifenil 7-butan-2-ona

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de
2-etoxibenzalacetona, de la misma manera descrita antes pa
ra la 4-(2-metoxifenil)-butan-2-ona.

25 Rendimiento: 68 % p.eb. 83-86°C/0,07 mm de Hg
RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 1,15 (3H,t) 2,0 (3H,s) 2,7 (4H,m) 3,9
(2H,q) 6,9 (4H,m)

Etapa 3: 1,1-dimetil-3- / 2-etoxifenil 7-propanol

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de
4-(2-etoxifenil)-butan-2-ona, de la misma manera descrita
antes para el 1,1-dimetil-3- / 2-metoxifenil 7-propanol.

Rendimiento: 85 %

RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 1,2 (6H,s) 1,3 (3H,t) 1,7 (2H,m) 2,7 (2H,m) 4,0 (2H,q) 7,0 (4H,m)

Etapa 4: 1,1-dimetil-3-(2-etoxifenil)-7-propil-
-amina

5

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1,1-dimetil-3-(2-etoxifenil)-propanol, de la misma manera descrita antes para la 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-7-propilamina.

Rendimiento: 15 %

10

RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 1,0 (6H,s) 1,2 (3H,t) 1,5 (2H,m) 2,6 (2H,m) 3,9 (2H,q) 6,9 (4H,m)

Etapa 5: 1-(4-benciloxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-
-(2-etoxifenil)-propilamino)-7-etanol

15

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-benciloxifenilglicoxal y 1,1-dimetil-3-(2-etoxifenil)-7-propilamina, como se describe en el Ejemplo 3a.

Rendimiento: 15 %

20

RMN: (CDCl₃) δ (ppm) 1,2 (6H,s) 1,5 (3H,t) 1,7 (2H,m) 2,8 (2H,m) 3,8 (2H,m) 4,1 (2H,q) 4,8 (1H,m) 5,1 (2H,s) 7,2 (13H,m)

g) Preparación del 1-(4-benciloxifenil)-2-(1,1-
-dimetil-4-(2-metoxifenil)-butilamino)-7-etanol
utilizado en el Ejemplo 7

25

Etapa 1: ácido o-metoxifenilpropiónico
Una mezcla de 68 g de o-metoxibenzaldehído, 75 g de anhídrido acético y 30 g de acetato sódico se calentó, con agitación, a 150°C durante 1 hora y luego a 170-180°C durante 15 horas. Luego se enfrió la mezcla a 90°C y se vertió en 400 ml de H₂O. La mezcla resultante se neutralizó con Na₂CO₃, y luego se destiló con vapor de agua hasta que

30

resultó una solución transparente, que luego se filtró en caliente. El filtrado se acidificó con HCl conc., y el precipitado (51,2 g) se recogió y lavó con agua. El precipitado se disolvió en 300 ml de CH_3OH y se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 0,3 g Pd/C. Cuando se hubo captado la cantidad calculada de hidrógeno, la mezcla se filtró y evaporó, dando 50,2 g del compuesto del epígrafe. RMN (CDCl_3) δ (ppm) 2,8 (4H,m) 3,8 (3H,s) 7,1 (4H,m) 11,4 (1H,s)

5

Etapa 2: o-metoxifenilpropanol

Una solución de 50 g de ácido o-metoxifenilpropiónico en 500 ml de éter etílico seco se añadió gota a gota a una suspensión enfriada y agitada de 10 g de LiAlH_4 en éter seco. Luego se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente, tras lo cual se neutralizó con una solución de tartrato de K-Na al 20%, a 0°C. La fase etérea se decantó y el residuo se lavó con éter. Las fases etéreas reunidas se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron, produciendo el compuesto del epígrafe.

10

15

Rendimiento: 38,2 g

RMN: (CDCl_3) δ (ppm) 1,8 (2H,t) 2,1 (1H,s) 2,7 (2H,t) 3,6 (2H,t) 3,8 (3H,s) 7,0 (4H,m)

Etapa 3: cloruro de o-metoxifenilpropilo

A una solución de 38 g de o-metoxifenilpropanol en 100 ml de tricloroetileno se añadieron gota a gota 60 ml de cloruro de tionilo. La solución se hirvió a reflujo durante 3 horas tras lo cual se evaporó. El residuo se destiló y se recogió la fracción que hervía a 122-126°C/17 mm de Hg.

20

25

Rendimiento: 21,6 g

RMN (CDCl_3) δ (ppm) 2,2 (2H,m) 2,8 (2H,m) 3,5

(2H,m) 3,8 (3H,s) 7,1 (4H,m)

Etapa 4: 1,1-dimetil-4-(2-metoxifenil)-butanol

Una solución de 21,6 g de cloruro de o-metoxifenilpropilo en 10 ml de éter etílico seco se añadió gota a gota a una mezcla de 3,0 g de Mg en 10 ml de éter seco. Cuando se completó la formación del reactivo de Grignard se añadieron 7 g de acetona. Se dejó transcurrir la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua.

La fase etérea se separó, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó, produciendo 20,6 g del compuesto del epígrafe.

RMN: (CDCl₃) 1,1 (6H,s) 1,4 (4H,m) 2,5 (2H,m) 3,8 (3H,s) 7,0 (4H,m)

Etapa 5: 1,1-dimetil-4-(2-metoxifenil)-butilamina

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 20,5 g de 1,1-dimetil-4-(2-metoxifenil)-butanol, de la misma manera antes descrita para la 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamina.

Rendimiento: 14,1 g de base

Rendimiento: 2,8 g de sulfato del compuesto del epígrafe.

RMN: (CDCl₃) 1,1 (6H,s) 1,5 (4H,m) 2,7 (2H,m) 3,8 (3H,s) 7,0 (4H,s)

Etapa 6: sulfato de 1-(4-benciloxifenil)-2-(1,1-dimetil-4-(2-metoxifenil)-butilamino)-7-etanol

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 2,4 g de 1,1-dimetil-4-(2-metoxifenil)-butilamina y 3,0 g

de 4-benciloxifenilglioal, de la misma manera descrita en el Ejemplo 3a.

Rendimiento: 2,6 g

5 RMN: (CDCl₃ + CF₃COOH) δ (ppm) 1,1 (6H,s) 1,5 (4H,m) 2,5 (2H,m) 2,9 (2H,m) 3,7 (3H,s) 5,0 (2H,s) 5,1 (1H,m) 7,0 (13H,m)

h) Preparación del 1-(4-benciloxifenil-2-(1,1-dimetil-3-(2-hidroxifenil)-propilamino)-etanol
10 utilizado en el Ejemplo 8

Etapa 1: 1,1-dimetil-3-(2-hidroxifenil)-propilamina

Se disolvió 1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-1-propilamina, 3,0 g, en 100 ml de HBr al 48%, y se hirvió a re
15 flujo durante 1 hora, tras lo cual se añadieron 50 ml de HBr. La mezcla se hirvió durante 15 horas, tras lo cual el HBr se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en H₂O y se trató con carbono activado. La fase acuosa se hizo luego
20 alcalina, y la amina se extrajo con éter. La evaporación de la fase etérea dió un residuo aceitoso.

Rendimiento 2,1 g RMN: (D₂O) δ (ppm) 1,15 (6H,s) 1,8 (2H,m) 2,6 (2H,m) 4,8 (DOH) 7,1 (4H,m)

Etapa 2: sulfato de 1-(4-benciloxifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-hidroxifenil)-propilamino)-
25 -etanol

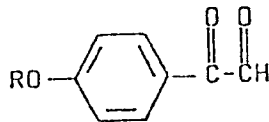
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1,35 g de 1,1-dimetil-3-(2-hidroxifenil)-propilamina, y 2,2 g 4-benciloxifenilglioal, de la misma manera descrita en el Ejemplo 3a.

Rendimiento: 1,9 g

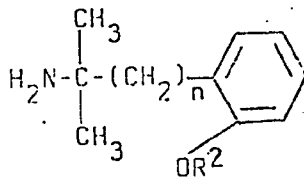
RMN: (CD₃OD) δ (ppm) 1,2 (6H,s) 1,6 (2H,m) 2,4 (2H,m) 2,9 (2H,m) 3,1 (CD₃OD) 4,7 (1H,m) 4,8 (2H,s) 6,8 (13H,m)

5 Los materiales de partida del método B se pueden preparar según los siguientes esquemas de reacción:

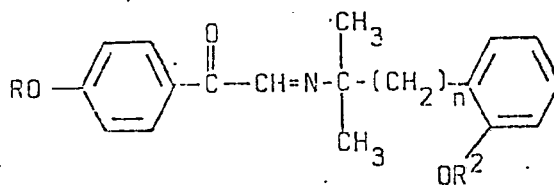
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde R tiene el significado indicado en el anterior Método A, con un compuesto de fórmula:

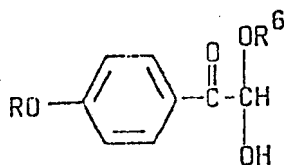


20 donde n, R² y R⁵ tienen el significado antes indicado en A, hasta formación de un compuesto de fórmula:



b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

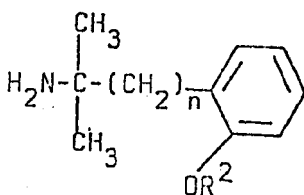
30



5

donde R tiene el significado antes indicado en A, y donde R^6 es hidrógeno o un grupo alcoholo que contiene 1-5 átomos de carbono, con un compuesto de fórmula:

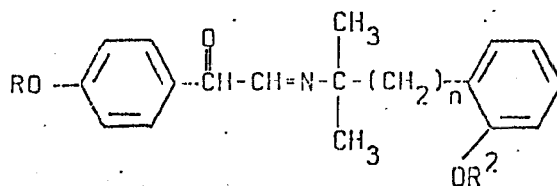
10



15

donde n y R^2 tienen el significado indicado en el anterior Método A, hasta formación de un compuesto de fórmula:

20



25

Los siguientes ejemplos ilustran cómo los compuestos de la invención se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas:

Ejemplo 9. Aerosol para inhalación

Sulfato de 1-(4-hidroxiifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino)-7-etanol

0,25 g

Miglyol (R)

0,20 g

Frigen (R) 11/12/113/114

hasta 100,0 g

Ejemplo 10. Tabletas

Cada tableta contiene:

Sulfato de 1-(4-hidroxiifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino)-7-etanol

2,0 mg

Almidón de maíz

25,0 mg

Lactosa

210,0 mg

Gelatina

1,5 mg

Talco

10,0 mg

Estearato de magnesio

1,5 mg

250,0 mg

Ejemplo 11. Supositorios

Cada supositorio contiene:

Sulfato de 1-(4-hidroxiifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino)-7-etanol

2,0 mg

Palmitato de ascorbilo 1,0 mg
Base de supositorios (Imhausen H) hasta 2.000,0 mg

Ejemplo 12. Jarabe

Sulfato de 1-(4-hidroxiifenil)-2-(1,1-dimetil-2-(2-metoxifenil)-etilamino)-etanol

0,020 g

Glucosa líquida

30,0 g

Sacarosa

50,0 g

Acido ascórbico

0,1 g

Pirosulfito sódico

0,01 g

Edetato disódico

0,01 g

Esencia de naranja

0,025 g

Color aprobado

0,015 g

Agua purificada

hasta 100,0 ml

Ejemplo 13. Solución para inyección

Clorhidrato de 1-(4-hidroxiifenil)-2-(1,1-dimetil-2-(2-metoxifenil)-propilamino)-etanol

0,200 mg

Pirosulfito sódico

0,500 mg

Edetato disódico

0,100 mg

Cloruro sódico 8,500 mg
 Agua estéril para inyección hasta 1,00 ml

Ejemplo 14. Solución para inhalación

Sulfato de 1-(4-hidroxiifenil)-2- $\sqrt{1}$,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino- $\sqrt{7}$ -etanol 0,25 g
 Piro sulfito sódico 0,10 g
 Edetato disódico 0,10 g
 Cloruro sódico 0,85 g
 Agua purificada hasta 100,0 ml

Ejemplo 15. Solución para administración rectal (viales rectales)

Sulfato de 1-(4-hidroxiifenil)-2- $\sqrt{1}$,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino- $\sqrt{7}$ -etanol 2,0 mg
 Piro sulfito sódico 1,5 mg
 Edetato disódico 0,3 mg
 Agua estéril hasta 3,0 ml

Ejemplo 16. Tabletas sublinguales

Clorhidrato de 1-(4-hidroxiifenil)-2- $\sqrt{1}$,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino- $\sqrt{7}$ -etanol 1,0 mg

Lactosa	85,0 mg
Agar	5,0 mg
Talco	<u>5,0 mg</u>
	100,0 mg

Ejemplo 17. Gotas

Sulfato de 1-(4-hidroxiifenil)-2-(1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino)-7-etanol

Acido ascórbico	0,20 g
Pirosulfito sódico	1,00 g
Edetato disódico	0,10 g
Glucosa líquida	50,00 g
Alcohol absoluto	10,00 g
Agua purificada	hasta 100,0 ml

Ensayos farmacológicosA. Registro simultáneo del efecto broncoespasmolítico, efecto tremógeno y efecto estimulante cardíaco

5 El efecto broncoespasmolítico y el efecto tremógeno se midieron simultáneamente en gatos anestesiados.

Método:

10 El método usado está descrito en detalle por O.A.T. Olsson, Acta Pharmacol. et Toxicol. 34, 106-114 (1974).

15 Unos gatos que pesaban 2,5-3,5 kg se anestesiaron con pentobarbital (mebumalum INFN), primero por inyección intraperitoneal (30 mg/kg) y luego por infusión intravenosa continua para mantener el nivel de anestesia constante durante el experimento.

La presión sanguínea arterial se mide con un transductor Statham en una arteria carótida canulada. El ritmo cardíaco se vigila mediante un tacómetro calibrado para activar la onda R del electrocardiograma.

20 El músculo sóleo de la pata trasera, consistente principalmente en fibras de contracción lenta, se prepara esencialmente según Bowman y Zaimis, J.Physiol. 144, 92-107 (1958). El músculo se encierra en una cámara hecha de un "rulo para cabellos" de plástico recubierto de cau-
25 cho. La totalidad de la pata se envuelve en hoja metálica cubierta de plástico, para mantener la temperatura constante a 35-36°C (controlada por termopares en la pata).
30 El gato se pone sobre su dorso sobre una mesa de operaciones controlada termostáticamente, y se fija la pata trasera derecha, teniendo especial cuidado de no impedir la

circulación de la sangre. Se corta el tendón y se une a un medidor de deformación Grass (FT 100). La tensión isométrica del músculo se calibra a 50 g (tensión de reposo) y 500 g (tensión máxima). En el nervio tibial, cerca del sóleo, se pone un electrodo de Pt, bipolar, apantallado con plexiglás. Las contracciones tetánicas incompletas del músculo se buscan por un estímulo del nervio por impulso de onda cuadrada, usando un estimulador Grass S48. La duración del impulso es 0,05 milisegundos, con frecuencias elegidas en el intervalo de 8-12 Hz y la resistencia entre 5-8 voltios. El estímulo tiene lugar durante 1,8 seg cada 20 seg.

La tráquea se canula y los pulmones se inflan con aire del ambiente, mediante un respirador Braun de volumen constante. La frecuencia es 15-20 por min, y el volumen de impulso de ventilación es 8-10 ml por kg, o justamente el suficiente para suprimir los movimientos espontáneos de respiración y dar aproximadamente 150 ml/kg/min. El cambio de volumen de impulso de ventilación por agentes constrictores administrados se mide como la cantidad de rebose de aire por suministro de un volumen constante a una respiración fija. La presión se determina por un umbral de presión de agua (60-70 mm) y rebose respiratorio determinado mediante un transductor de presión volumétrico Grass PT 5A. El tono bronquial se aumenta por inhalación de un aerosol de histamina generado en un nebulizador Rooth-Petersen a partir de una solución que contiene 0,1-0,3 mg/ml de histamina y llevada al 5% con glicerina. El nebulizador se conecta a la entrada del respirador cuando se ha de producir el espasmo bronquial. Cuando el rebose respiratorio

ha alcanzado un nivel uniforme, el compuesto cuya actividad relajante bronquial se ha de determinar se inyecta en la vena braquial.

5

Resultados del ensayo

Los resultados del ensayo se dan en la Tabla 1.
El efecto broncoespasmodítico se mide como la dosis, calculada en moles por kg de peso del cuerpo del animal de ensayo, que da una disminución de 30% del espasmo bronquial inducido por histamina. El efecto tremógeno se mide como la dosis, calculada también en moles por kg de peso del cuerpo del animal de ensayo, que da una disminución de 30% de las contracciones del músculo sóleo inducidas eléctricamente. El efecto estimulante cardíaco se mide como la dosis, calculada en moles por kg de peso del cuerpo del animal de ensayo, que da 25% de aumento de la frecuencia cardíaca.

10

15

20

El efecto de los compuestos se da en relación a los efectos de la terbutalina, un agente broncoespasmodítico usado clínicamente que tiene efecto selectivo sobre los bronquios y presenta un efecto estimulante cardíaco muy pequeño.

Tabla 1. Registro simultáneo del efecto broncoespasmolítico, efecto tremógeno y efecto estimulante cardíaco en ratos narcotizados

Compuesto de ensayo	R ¹	R ²	n	Código	Efecto broncoespasmolítico en relación al efecto broncoespasmolítico de la terbutalina	Efecto tremógeno en relación al efecto tremógeno de la terbutalina	Efecto estimulante cardíaco en relación al efecto estimulante cardíaco de la terbutalina
	H	CH ₃	2	D 2343	2,9 ± 0,6	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1
	H	CH ₃	1	D 2331	0,12 ± 0,03	0,011 ± 0,004	0,02
	H	C ₂ H ₅	2	D 2388	1,4 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1
		CH ₃	2	D 2367	0,28 ± 0,07	0,23 ± 0,07	0,16 ± 0,05
		CH ₃	2	D 2375	0,25 ± 0,05	0,18 ± 0,03	0,26 ± 0,04
Terbutalina			1		1	1	1

Comentarios a los resultados del ensayo

Se ve en la Tabla 1 que los compuestos ensayados, en relación a la terbutalina, presentan un efecto espasmolítico relativamente mayor que el efecto tremógeno. Esto es particularmente pronunciado para los compuestos D 2343 y D 2331. El compuesto D 2343, que presenta un efecto broncoespasmolítico que es casi 3 veces el efecto broncoespasmolítico de la terbutalina, mientras que tiene un efecto tremógeno que sólo es 0,5 veces el efecto tremógeno de la terbutalina, y un efecto estimulante cardíaco que no excede del efecto estimulante cardíaco de la terbutalina, es el compuesto preferido de la invención.

B. Actividad broncoespasmolítica por administración oral y administración subcutánea.

La actividad broncoespasmolítica de un compuesto de la invención, por administración oral, se ensayó en cobayas. Se ensayó el compuesto según el Ejemplo 1, que tiene la designación de código D 2343. Se usó terbutalina como sustancia de referencia.

Método:

El efecto broncoespasmolítico se ensayó como efecto inhibidor de la constricción bronquial inducida por histamina, en cobayas no anestesiados.

Los animales del ensayo se expusieron a una niebla de histamina generada en un nebulizador Roth-Petersen, a partir de una solución de 0,3 mg/ml de cloruro de histamina.

Se usaron cobayas de la raza Dunkin-Hartley, de ambos sexos, de 190-250 g. Los animales de control, trata-

dos con solución salina, inician una respiración forzada e irregular tras menos de 4 minutos de exposición al aerosol. Los animales tratados con droga que soportan el aerosol de histamina durante 4 minutos, sin influencia en la respiración, se consideran protegidos. En el estudio por administración oral, se hicieron ayunar los animales durante aproximadamente 15 horas, con agua a voluntad antes de que se administrase D 2343 o terbutalina por un tubo estomacal.

En el estudio por administración subcutánea se administraron 3-4 niveles de dosis diferentes de D 2343 y terbutalina, 15 minutos antes de la exposición a histamina, para determinar la DE_{50} , que es la dosis que protege al 50% de los animales durante más de 4 minutos en el aerosol de histamina. Cada compuesto se administró a 30-40 animales.

En la investigación por administración oral, el tiempo entre la administración del fármaco y la exposición del animal a la histamina fue 30 minutos.

Resultados

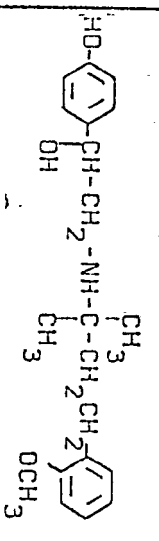
Los resultados del ensayo se dan en la Tabla 2. Las dosis DE_{50} se calculan en base molar, en moles por kg de peso del cuerpo del animal de ensayo.

Tabla 2. Efecto broncoespasmolítico del 1-(4-hidroxifenil)-2-[1,1-dimetil-3-(2-metoxifenil)-propilamino]-7-etanol por administración oral y subcutánea

Compuesto de ensayo

Dosis que protege al 50% de los animales de ensayo frente al aerosol de histamina durante más de 4 minutos (DE₅₀) μ moles/kg

Administración subcutánea Administración oral



Terbutalina

0,34 \pm 0,06

2,51 \pm 0,39

0,93 \pm 0,14

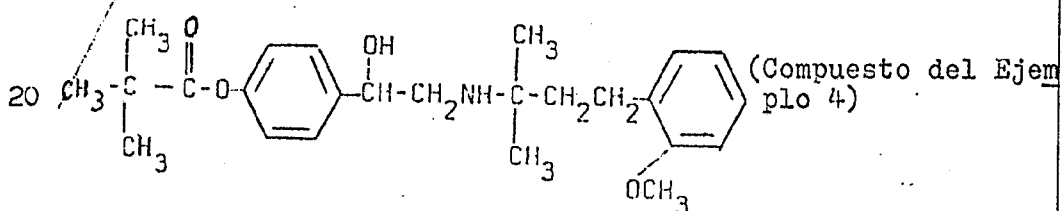
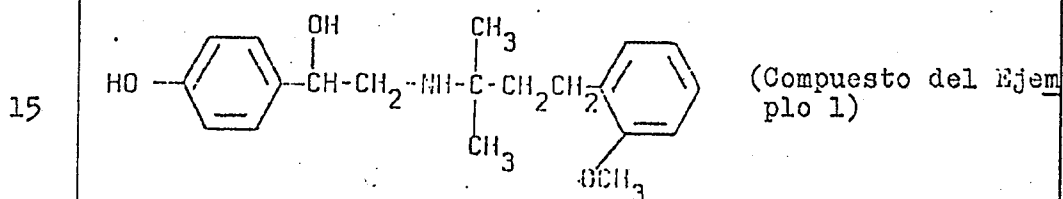
5,28 \pm 0,86

Comentarios a los resultados del ensayo

Se ve en la Tabla 2 que el compuesto de la invención ensayado (D 2343) fue 2,7 veces más activo que la terbutalina por administración subcutánea y 2,1 veces más activo que la terbutalina por administración oral.

C. Iniciación y duración de la actividad broncoespasmodolítica tras administración oral

Se ensayó la iniciación y la duración de la actividad broncoespasmodolítica de los compuestos según el Ejemplo 1 y el Ejemplo 4. Estos compuestos tienen las fórmulas estructurales:



25

Método:

El efecto broncoespasmodolítico se ensayó como efecto inhibidor de la constricción bronquial inducida por histamina, en cobayas sin anestésiar.

Los animales de ensayo se expusieron a una niebla de histamina generada por un nebulizador Roth-Petersen,

30

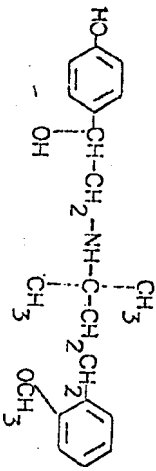
a partir de una solución de 0,3 mg/ml de cloruro de histamina.

5 Se usaron cobayas de la raza Dunkin-Hartley, de ambos sexos, de 160-230 g. Los animales de control, tratados con solución salina, iniciaron una respiración forzada e irregular tras menos de 4 minutos de exposición al aerosol. Los animales tratados con fármaco que soportan el aerosol de histamina 4 minutos sin influencia en la respiración se consideran protegidos. Los animales se sometieron a ayuno durante 15 horas, con agua a voluntad antes de
10 administrar el compuesto de ensayo por un tubo estomacal. Cada una de las sustancias de ensayo se administró en cantidad de $4,10^{-6}$ moles/kg de peso del cuerpo. Unos grupos de 8-10 animales se ensayaron en el aerosol a 7, 15, 30,
15 60 y 120 minutos tras administración de la sustancia de ensayo. Se determinó el tanto por ciento de los animales que pudo soportar el aerosol durante 4 minutos y durante 10 minutos. Los resultados se dan en la Tabla 3.

Tabla 5. Iniciación y duración de la actividad broncoespasmolítica por administración oral

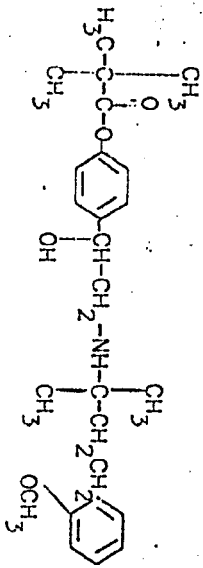
Compuesto de ensayo: Tanto por ciento de animales protegidos frente al aerosol de histamina durante ≥ 4 min y ≥ 10 min a (min)

7	15	30	60	120
≥ 4 min ≥ 10 min ≥ 4 min ≥ 10 min ≥ 4 min ≥ 10 min ≥ 4 min ≥ 10 min				



(ejemplo 1)

50	17	75	63	50	13	50	0	1	0
----	----	----	----	----	----	----	---	---	---



(ejemplo 4)

33	60	20	50	10	20	10	29	15
----	----	----	----	----	----	----	----	----

Se ve en la Tabla 3 que los dos compuestos ensayados dan una iniciación rápida.

La duración del compuesto del ejemplo 4 se consideró prolongada, en comparación con la duración del compuesto del ejemplo 1.

D. Ensayo de la actividad de bloqueo de receptor α

Se investigó la actividad de bloqueo de receptor α de dos compuestos de la invención. Este efecto tiene importancia en el tratamiento del asma. Se ha mostrado, p.ej. por Nousiainen y otros, *Pharmacology* 15, 469-477 (1977), que ciertos compuestos que tienen efecto de bloqueo α pueden potenciar los efectos de los agentes estimulantes de receptor β , tal como la terbutalina.

En el ensayo se usó como referencia la sustancia de bloqueo de receptor α timoxamina.

Método:

Se usaron conejos albinos de ambos sexos (2-3 kg). Aproximadamente 5 cm de la aorta se disecaron lo más cerca posible del arco, se transfirieron a una placa con solución de Krebs, y se cortaron en espiral. Usualmente se recibieron 3 preparaciones del trozo de vaso disecado. Cada tira se montó en un baño de órgano, en solución de Krebs, a 37°C, y se aireó con carbógeno. La carga sobre la preparación era 2 g, y los cambios de tensión se registraron isométricamente en un transductor Grass FRO3 y polígrafo P5.

La noradrenalina, que es un fuerte agente estimulante de receptor α , ejerce un efecto de contracción sobre las tiras aórticas cuando se añade al baño. El efec

to de bloqueo de receptor α del compuesto de ensayo se mide añadiendo el compuesto de ensayo al baño de órgano, antes de añadir noradrenalina.

5 Se usó solución de noradrenalina con una concentración que producía 70-80% de la contracción máxima (0,03-0,06 $\mu\text{g/ml}$). El compuesto de ensayo se añadió al baño de órgano 10 minutos antes de la adición de noradrenalina.

10 Los resultados se miden como la concentración de compuesto de ensayo que inhibe la contracción inducida por noradrenalina en 50% (CE_{50}).

Resultados

15 Los resultados del ensayo se dan en la siguiente Tabla 4.

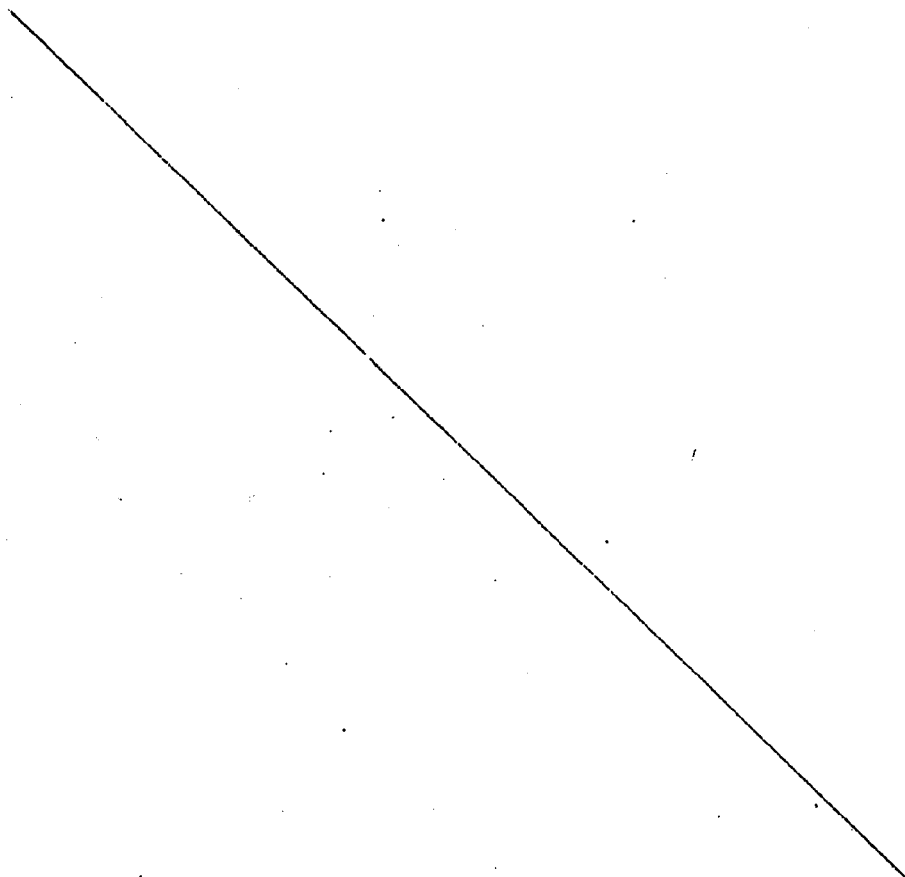
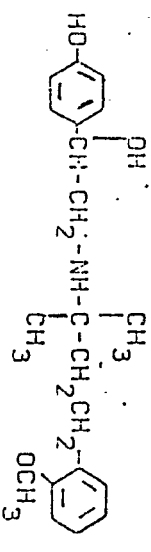
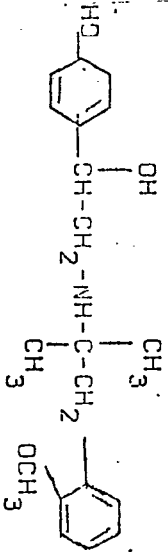


Tabla 4. Actividad de bloqueo de receptor α de los compuestos de la invención

Compuesto de ensayo	Concentración inhibidora del 50% de la contracción inducida por noradrenalina, μ M
	0,6 \pm 0,2
	0,5 \pm 0,2
Tímoxamina	1,5 \pm 0,4

Los valores CE_{50} se basan en ensayos de 6 preparaciones obtenidas de 3 animales.

Comentarios a los resultados del ensayo

5

Se ve en la Tabla 4 que el compuesto D 2343 de la invención tiene una actividad de bloqueo de receptor α que es mayor que el efecto de bloqueo α de la timoxamina.

También se ha mostrado que el efecto de bloqueo α del D 2343 se obtiene en el mismo intervalo de dosis que su efecto estimulante β . Como se ha señalado antes, la combinación de propiedades de bloqueo de adrenoceptor α y propiedades estimulantes de adrenoceptor β puede ser beneficiosa en el tratamiento del asma.

15

E. Actividad inhibidora de las contracciones inducidas por oxitocina y carbacol en el útero de rata, in vitro

20

Se ensayó el efecto de relajación del útero de los compuestos de la invención. Se usó terbutalina como sustancia de referencia.

Método:

25

Se usaron ratas hembra Sprague-Dawley, de 150-200 g. Se administró un esteroide estrógeno (Estradurin, Leo), 0,25 mg/100 g, s.c., 4-6 días antes de los experimentos, para provocar el celo en los animales.

30

Las trompas del útero se abrieron por corte longitudinalmente, se montaron en baños de órgano en solución de Locke, a 33°C, y se sometieron a gas con carbógeno. La contracción de la preparación se produjo mediante oxitocina (Partocon, Ferring) o carbacol, y se suministró al baño

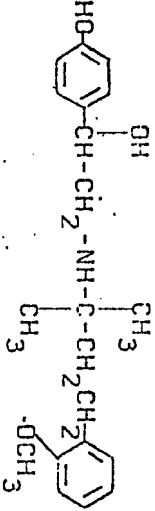
3 min tras administración de la sustancia de ensayo, en dosis que produjo 70-80% de la contracción máxima, o 0,005-0,02 EI/ml de oxitocina y 0,2-0,6 $\mu\text{g/ml}$ de cloruro de carbacolina. El efecto inhibitor producido por la sustancia de ensayo se eliminó por propanolol (1 $\mu\text{g/ml}$ o $0,4 \times 10^{-5}$ M suministrados al baño 15 minutos antes que los fármacos.

Las cargas de tensión se registraron isométricamente (transductor FPO3 y polígrafo Grass P5).

Resultados

Los resultados se dan en la Tabla 5. Los resultados se dan como la concentración del compuesto de ensayo que reduce la contracción inducida por oxitocina y carbacol, respectivamente, en 50% (GE_{50}).

Tabla 5. Efecto inhibidor de las contracciones inducidas del útero de rata

Compuesto de ensayo	Inhibición de las contracciones inducidas por oxitocina, CE_{50} (M)	Inhibición de las contracciones inducidas por carba- col, CE_{50} (M)
	$0,18 \pm 0,06 \times 10^{-8(1)}$	$0,32 \pm 0,08 \times 10^{-8(2)}$
Terbutalina	$2,10 \pm 0,70 \times 10^{-8(1)}$	$2,61 \pm 0,51 \times 10^{-8(2)}$

1) $p = 0,01$
 2) $p = 0,001$

Serie con oxitocina: 10 preparaciones de 6 animales

Serie con carbacol: 9 preparaciones de 5 animales

Comentarios a los resultados del ensayo

5

Se ve en la Tabla 4 que el compuesto D 2343 de la invención es más potente que la terbutalina como agente de relajación del útero. La terbutalina ha sido ensayada como agente de relajación del útero para inhibir el parto prematuro, p.ej. por Andersson y otros, Acta Obstet. Gynec. Scand. 1974. Los resultados de ensayo de la Tabla 4 indican que el compuesto D 2343 de la invención es al menos tan eficaz como la terbutalina en el uso como agente de relajación del útero. Para el uso como agente de relajación del útero tiene particular importancia tener acceso a un compuesto que tenga una actividad tremógena reducida, debido a que la medicación en tales casos solo se da durante un periodo de tiempo limitado. En el tratamiento con terbutalina se ha hallado que el temblor que tiene lugar al principio del tratamiento se reduce subsiguientemente cuando el tratamiento ha continuado durante algún tiempo. Tal regresión del efecto tremógeno no se obtiene en tratamiento para relajación del útero, debido a la breve duración de la medicación en tales casos. Los compuestos de la presente invención, por tanto, representan en este sentido una importante mejora en el tratamiento que busca la relajación del útero humano.

10

15

20

25

F. Toxicidad aguda en ratones

Se investigó la toxicidad aguda del compuesto D 2343 de la invención.

5 Se usaron ratones macho (NMRI) de 20-25 g. El compuesto de ensayo se administró por vía intravenosa (por la vena de la cola), subcutánea, intraperitoneal y oral (por tubo estomacal a animales en ayunas), en 6 niveles de dosis en secuencia logarítmica, ensayando en cada nivel de dosis 10 o más animales, para determinar la DL_{50} .

10 Tras dosis tóxicas, la muerte sobrevino dentro de la primera hora tras administración i.v., s.c. e i.p., y durante las tres primeras horas tras administración p.o. No se observó más mortalidad durante los 5 días siguientes en que se observaron los animales. Los resultados se dan en la Tabla 6.

15

Tabla 6. Toxicidad aguda del compuesto D 2343 de la invención

Vía de administración	DL ₅₀	
	mE/kg	M/kg (x 10 ⁻⁵)
	D 2343 (M = 378,5)	
i.v.	13 (± 1)	3,5
s.c.	50 (± 2)	13
i.p.	45 (± 3)	12
p.o.	170 (± 8)	45

G. Uso como agente de bloqueo de receptor α

Las propiedades de bloqueo de receptor α de los compuestos de la invención significan que los compuestos se pueden usar para tratamiento de la enfermedad de Raynaud. La enfermedad de Raynaud es un desorden de paroxis-
5 mo de las arterias de los dedos de la mano y del pie, caracterizada por ataques de dolor en ellos, volviéndose blancos y luego azules los dedos de la mano o del pie.

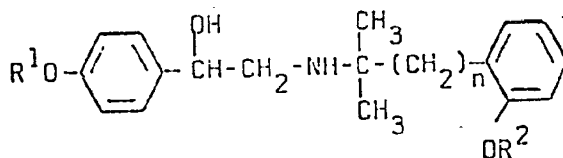
REIVINDICACIONES

5

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

10

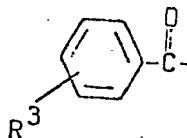
1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos con propiedades broncodilatadoras, de fórmula



15

y sus sales terapéuticamente aceptables, en la cual fórmula n es 1, 2 o 3; R¹ se elige del grupo que consta de H, grupos acilo alifáticos que contienen 2 a 5 átomos de carbono, y benzilo no sustituido o sustituido, de fórmula

20

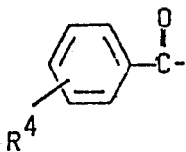


25

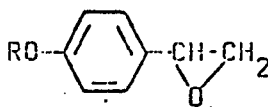
donde R³ se elige del grupo que consta de hidrógeno y metilo; y donde R² se elige del grupo que consta de H, grupos alcoholo alifático que contienen 1-4 átomos de carbono, bencilo, grupos acilo alifáticos que contienen 2 a 5 átomos de carbono, y benzilo no sustituido o sustituido, de fórmula

30

29119



5 donde R^4 se elige del grupo que consta de hidrógeno y metilo; procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

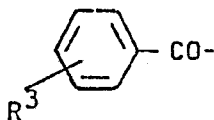


III

10

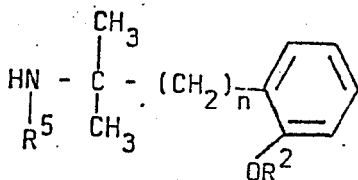
donde R es hidrógeno, un grupo acilo alifático que contiene 2 a 5 átomos de carbono, benzilo no sustituido o sustituido, de fórmula

15



donde R^3 es hidrógeno o metilo, o un grupo protector de hidroxilo, tal como un grupo alcoholo que contiene 1-5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo mono- o bicíclico de no más de 11 átomos de carbono, tal como bencilo o nafiltmetilo, con un compuesto de fórmula

20



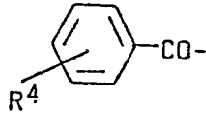
IV

25

donde n es 1, 2 o 3, R^2 se elige del grupo que consta de hidrógeno, grupos alcoholo alifático que contienen 1-4 átomos de carbono, bencilo, grupos acilo alifáticos que contienen 2 a 5 átomos de carbono, y benzilo no sustitui-

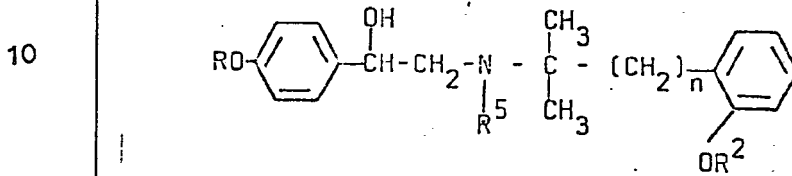
30

do o sustituido de fórmula



5

donde R⁴ es hidrógeno o metilo, y donde R⁵ es hidrógeno o un grupo protector de N, tal como bencilo, hasta formación de un compuesto de fórmula



10

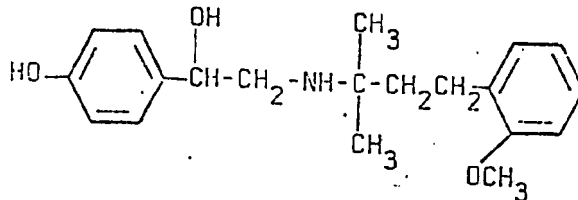
V

tras lo cual, si es necesario, se eliminan los grupos protectores R y R⁵; tras lo cual, si se desea, el compuesto de fórmula I así obtenido se convierte en su sal aceptable en farmacia y/o se resuelve en sus isómeros ópticos.

15

2^a.— Un procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula

20



25

3^a.— "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS CON PROPIEDADES BRONCODILATADORAS".

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

30

29119

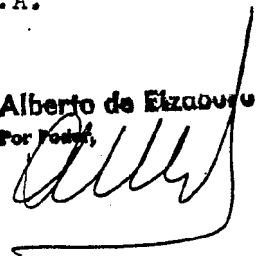
Esta Memoria consta de SESENTA Y SEIS hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 04.DIC.1979

P.A.

5

Alberto de Ezaburu
For Foral



10

15

20

25

30

29119

VAL