

274.740

P.- 22.294

A A 1631 Spa) in

REHECHA I

274740



25 MAR 1952

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AKTIEBOLAGET ASTRA, APOTEKARNES KEMISKA FABRIKER, entidad sueca, establecida en Södertälje, Suecia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS PARA REGULAR LAS ARRITMIAS DEL CORAZON"

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, los cuales son particularmente útiles para el tratamiento de las arritmias del corazón.

Anteriormente, se ha propuesto utilizar para el tratamiento de las arritmias del corazón, procaína o procainamida (D.L. Burstein, Anesthesiology 7 (1946), p. 113 y K. Berry y otros Am. J. Med. 11 (1951), p. 431). Sin embargo, se ha demostrado ahora que estos compuestos son eficaces solo durante un corto espacio de tiempo y que, en el caso de una sobredosis, pueden provocar una estimulación no con-

274740

25 MAY



veniente del sistema nervioso central, combinada con una acción depresora no conveniente sobre la respiración y el sistema cardiovascular.

Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar una nueva clase de compuestos que regulen las arritmias del corazón, durante tiempos relativamente prolongados.

Otro objeto del invento es proporcionar una nueva clase de compuestos que regulen las arritmias del corazón sin producir efectos secundarios indeseables.

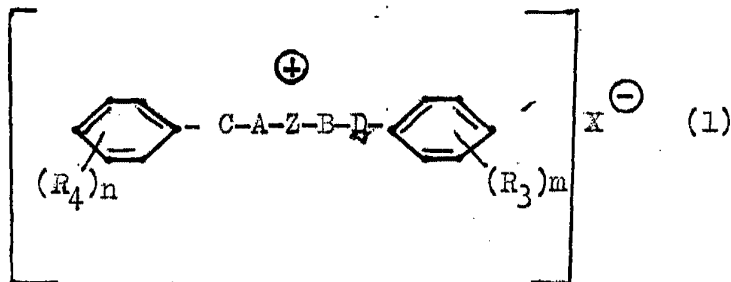
Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar un nuevo método de tratamiento de la arritmia del corazón.

Otros objetos adicionales de esta invención, consisten en proporcionar un método de sintetizar los compuestos de esta invención y los nuevos compuestos intermedios útiles en esta síntesis.

Otros objetos y ventajas de la invención, se harán evidentes por la siguiente descripción.

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que los compuestos descritos a continuación son eficaces contra las arritmias. Estos nuevos compuestos son particularmente valiosos debido a que son eficaces durante un periodo relativamente largo y a que poseen un insignificante efecto estimulante sobre el sistema nervioso.

Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula general:





donde

A y B son, iguales o diferentes, grupos alcohileno ramificados o rectos, que contienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono;

5 C y D son grupos, iguales o diferentes, seleccionados de la clase $(\phi)-NH-CO-$, $(\phi)-CO-NH-$, $(\phi)-CH_2-NH-CO-$ y $(\phi)-N-CO-$, donde (ϕ) indica el enlace unido al grupo

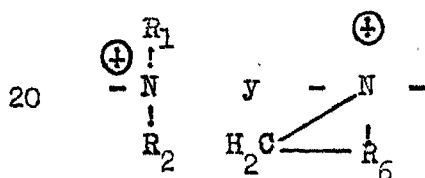


fenilo, y R_5 es un grupo alcohilo inferior;

10 R_3 y R_4 son grupos, iguales o diferentes, alcohilo inferior, alcoxi inferior o halógenos; este halógeno es preferiblemente cloro o bromo;

n y m son enteros desde 0 hasta 3 inclusive, conteniendo cada grupo fenilo no más de dos sustituyentes diferentes, y siendo un halógeno no más de uno de los sustituyentes en cada uno de los grupos fenilo;

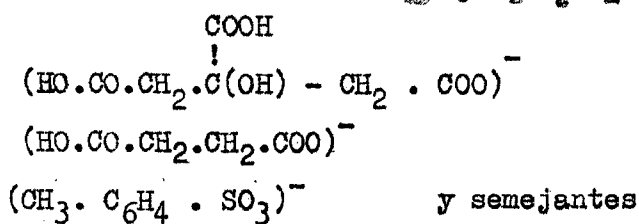
15 Z está seleccionado de la clase consistente en



25 donde R_1 y R_2 son grupos iguales o diferentes, seleccionados de entre grupos alcohilo que tienen desde 1 hasta 3 átomos de carbono, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3$, y $-CH_2-CO-O-CH_2-CH_3$, y R_6 es un grupo alcohileno que contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, o $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$; y

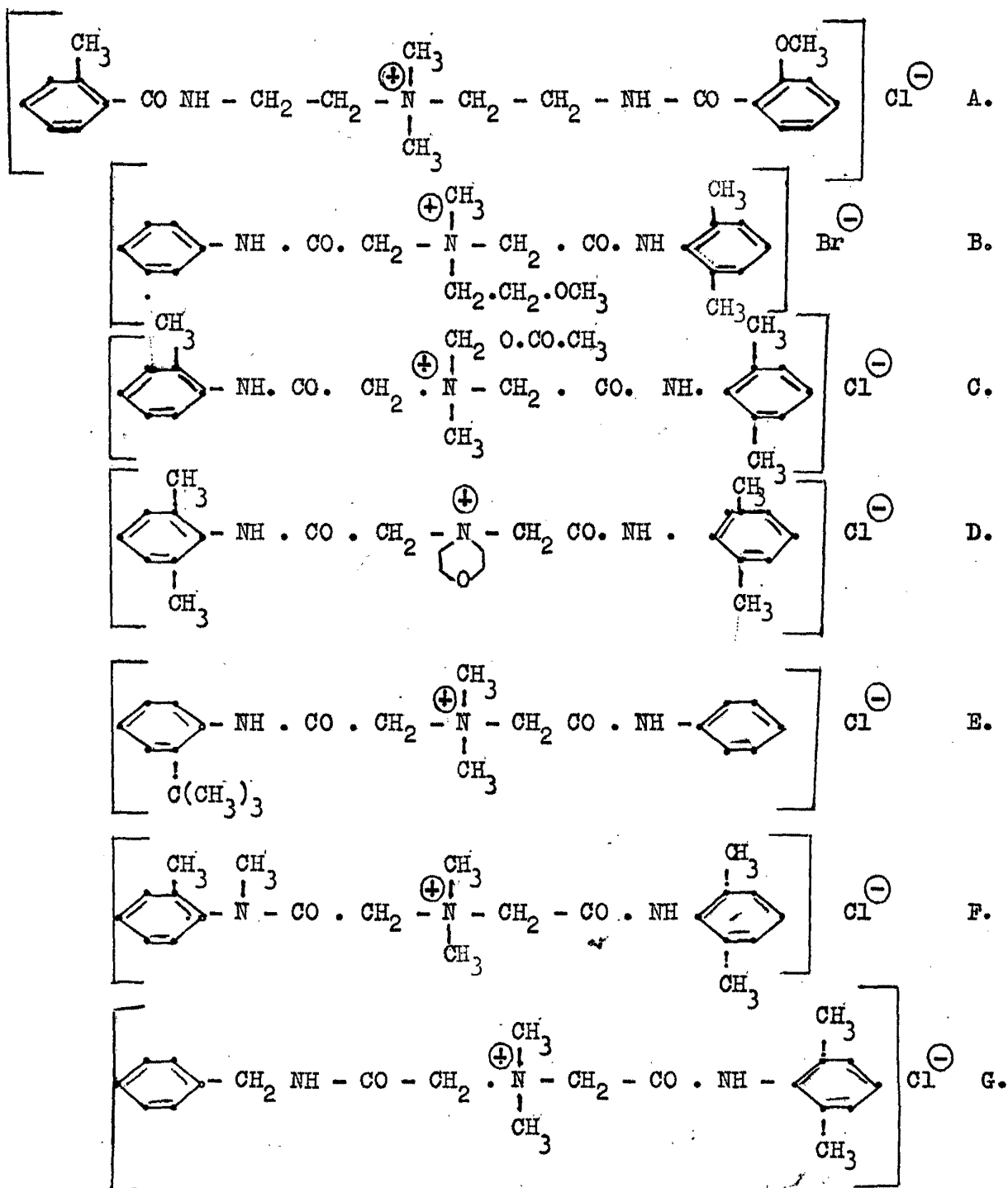
X es el anión de un ácido fisiológicamente aceptable, tal como Cl^- , Br^- , $(HOSO_3)^-$, $(C_6H_5-COO)^-$

274740

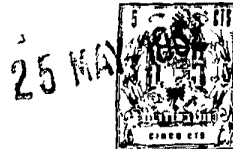


Por grupos alcohilo y alcoxi inferiores, se entienden grupos que contienen no más de 5 átomos de carbono.

Los compuestos adecuados comprendidos dentro del alcance de la presente invención, son los siguientes:

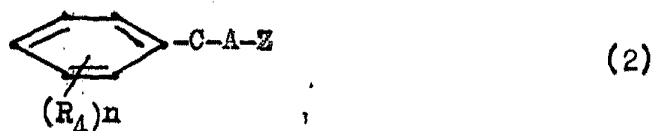


274740



Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por medio de una reacción de cuaternización, o bien por reacción de un compuesto de la fórmula:

5



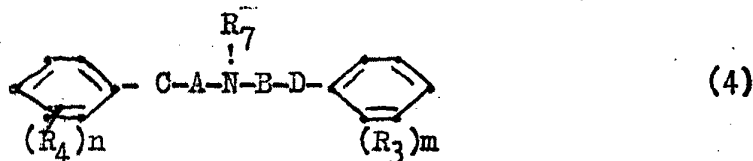
con un compuesto de la fórmula:

10



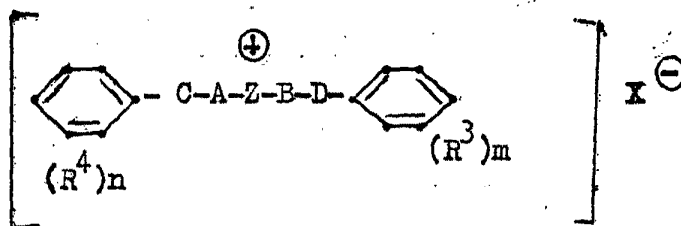
o por reacción de un compuesto de la fórmula:

15



con un compuesto de la fórmula R_2X , donde R_7 es H ó R_1 . Cualquiera de estas reacciones, formará un compuesto de la fórmula genérica:

20



25

Los símbolos son como se definieron en lo que antecede. Si Z incluye un anillo heterocíclico, debe utilizarse la reacción entre los intermediarios (2) y (3).

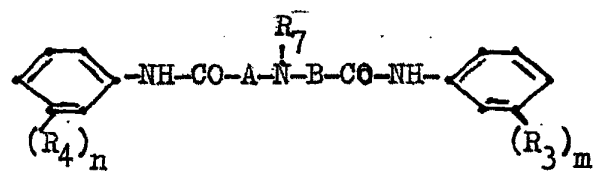
Además, de acuerdo con la presente invención, han sido descubiertos ciertos compuestos intermedios. Estos compuestos son aminas terciarias y secundarias que tienen la fisma fór-

30

25 MAY 1950

274740

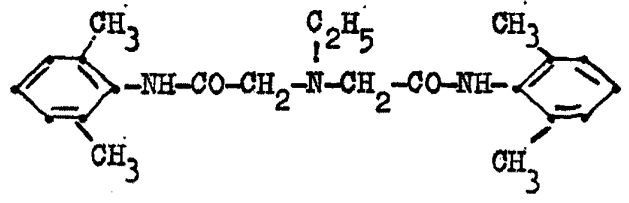
mula:



5

Los símbolos en la fórmula anterior se definen aquí. Estos intermediarios son particularmente útiles en un compuesto en el cual los sustituyentes R_1 y R_2 sobre el nitrógeno cuaternario, son radicales diferentes. Un compuesto ilustrativo, comprendido dentro de esta clase, en la N-bis-(2,6-dimetilfenilcarbamoilmetil)-etilamina que tiene la fórmula general:

10



15

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

Ejemplo 1

20

Se disuelven 11,7 g. de dietilaminoaceto-2,6-dimetil anilida y 9,9 g. de cloroaceto-2,6-dimetil anilida en 25 ml. de xileno, a los cuales se añaden 0,1 g. de ioduro potásico.

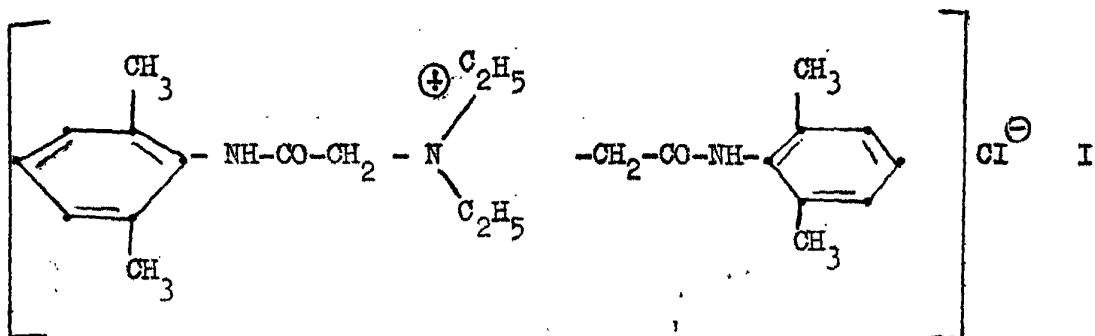
25

La mezcla de reacción se pone a reflujo durante 10 horas. Después de enfriamiento se escurre a vacío la masa cristalina precipitada y se lava con éter. Después de recristalización en etanol-éter, el producto de reacción tiene un P.F. de 224-225°C (descomposición). Tiene la fórmula siguiente:

5

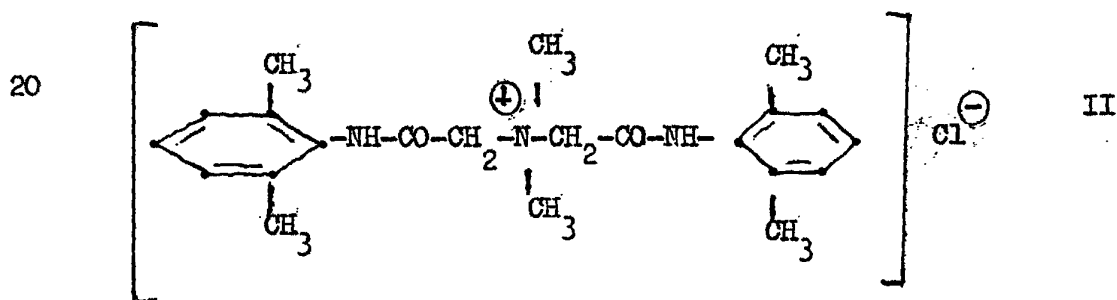
274740

25 M



Ejemplo 2

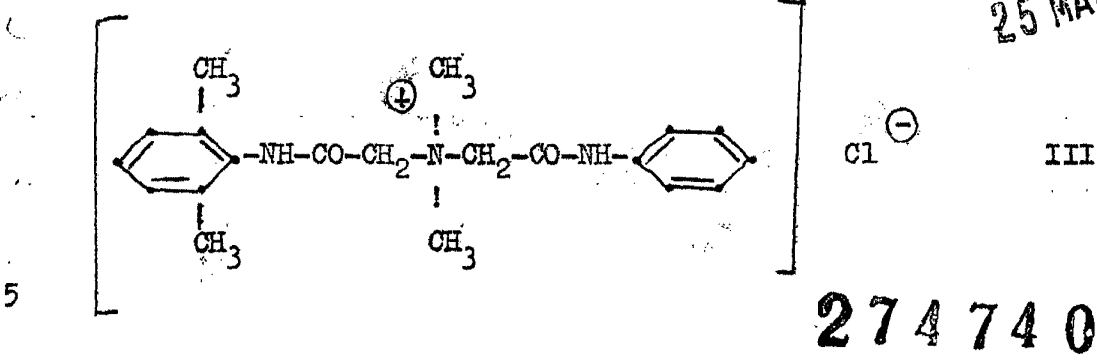
Una solución de 10,3 g. de dimetilaminoaceto-2,6-dimetil
 10 de xileno, a la cual se añaden 0,15 g. de ioduro potásico, se
 pone a reflujo sobre baño de aceite durante 7 horas. Después
 de enfriar hasta la temperatura ambiente, se decanta el xileno
 y se disuelve en etanol la sustancia semicristalina remanente.
 15 Por adición de éter anhidro se precipita el producto de reacción
 en forma cristalina, y se purifica más por medio de una recrista-
 lización en etanol-éter. El producto funde a 217-218°C con des-
 composición, y tiene la fórmula que se da a continuación



Ejemplo 3

25 De una manera análoga, se hacen reaccionar 12 g. de di-
 metilaminoaceto-2,6-dimetil anilida y 9,9 g. de cloroaceto ani-
 lida, en 25 ml. de xileno. El producto de reacción se purifica
 por recristalización en etanol-éter. La sustancia funde a 143-
 30 144°C con descomposición, y tiene la fórmula siguiente

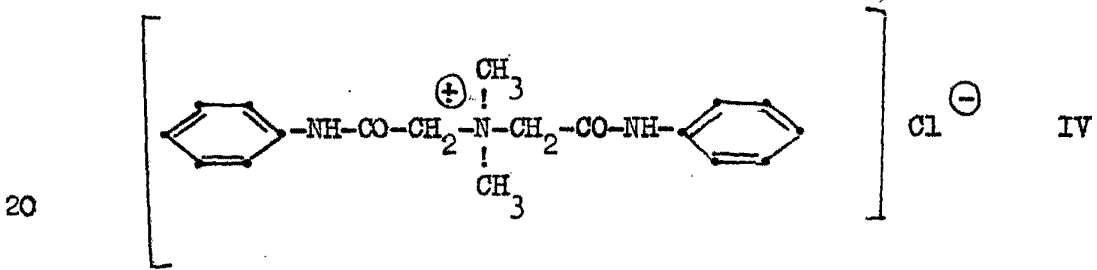
25 MAY 1952
 U.S. PATENT OFFICE
 WASHINGTON, D.C.



Ejemplo 4

10 Se disuelven en 50 ml. de xileno, 19 g. de dimetilaminoaceto anilida y 17,8 g. de cloroaceto anilida, y se les añaden aproximadamente 0,2 g. de ioduro potásico. La mezcla de reacción se pone a reflujo durante 45 minutos. La masa cristalina formada se separa por filtración al siguiente día, y se recristaliza en etanol-éter. La sustancia pura funde a 172-173°C con descomposición. La sal cuaternaria formada, tiene la fórmula siguiente:

15



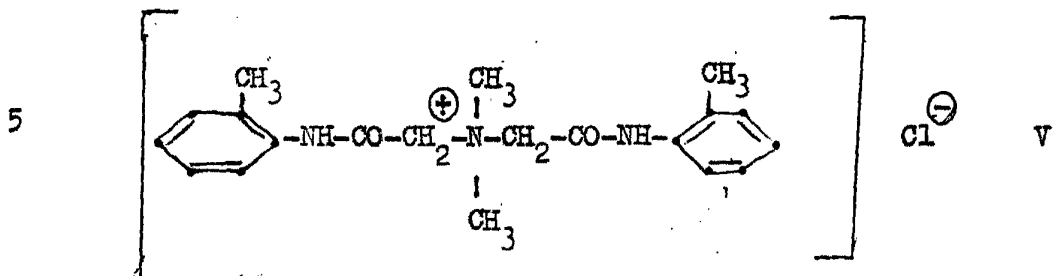
Ejemplo 5

25 Se disuelven en 50 ml. de xileno, 19,2 g. de dimetilaminoaceto-2-metil anilida, 18,3 g. de cloroaceto-2-metil anilida y, aproximadamente, 0,2 g de ioduro potásico, y se calientan sobre un baño de vapor, durante 1 hora. Se separa gradualmente un aceite que cristaliza después de enfriamiento hasta la temperatura ambiente. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol-éter. Funde a 165-166°C

30



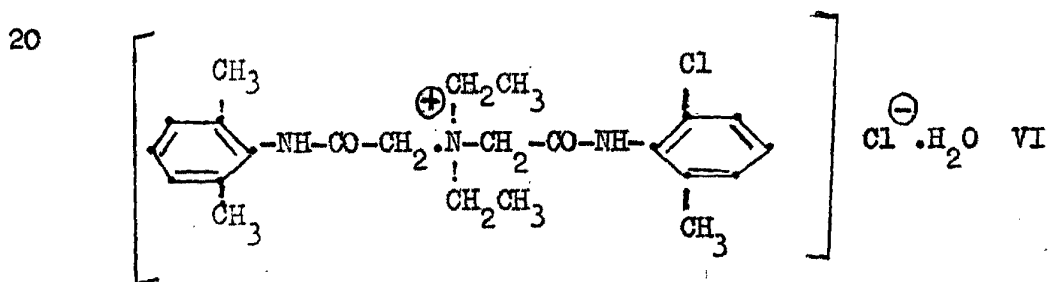
con descomposición, y tiene la fórmula que se dá a continuación.



Ejemplo 6

10 Se pone a reflujo, durante 5 horas, una solución de 12 g. de dietilaminoaceto-2,6-dimetil anilida y 10,9 de cloroaceto-2-cloro-6-metil anilida en 30 ml. de xileno, a la que se añaden 0,15 g. de ioduro potásico. Después de enfriamiento, se escurre a vacío la torta cristalina formada, y se purifica por recristalización en etanol que contiene algo de agua y éter. El producto forma cristales que contienen una molécula de agua de cristalización y funde a 227-228°C con descomposición, teniendo la fórmula siguiente:

15



25 Ejemplo 7

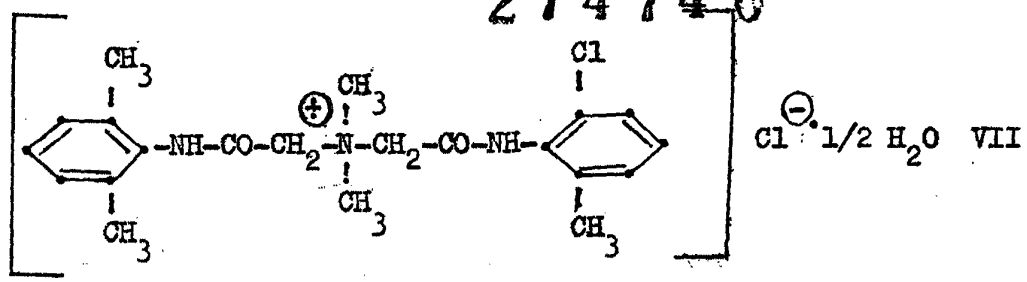
De una manera análoga, se prepara el siguiente compuesto por reacción de dimetil-aminoaceto-2,6-dimetil anilida y cloroaceto-2-cloro-6-metil anilida

30

25 MAR 1955

274740

5



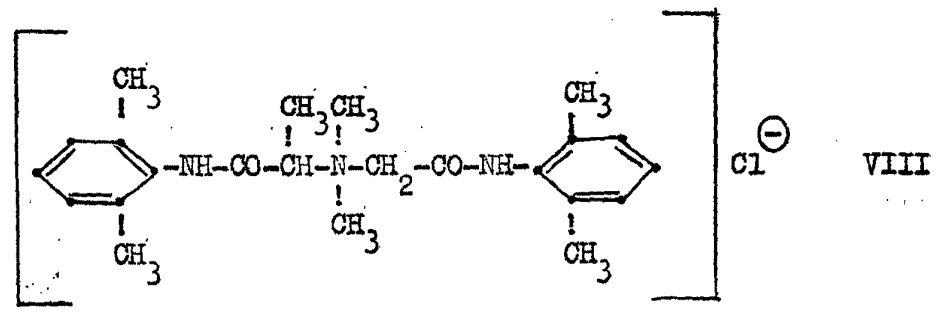
Este compuesto forma cristales que contienen 1/2 mol de agua de cristalización, y funde a 213-214°C con descomposición.

Ejemplo 8

10

De una manera análoga, se prepara el siguiente compuesto por reacción de alfa-dimetilamino-propion-2,6-dimetil anilida y cloroaceto-2,6-dimetil anilida

15



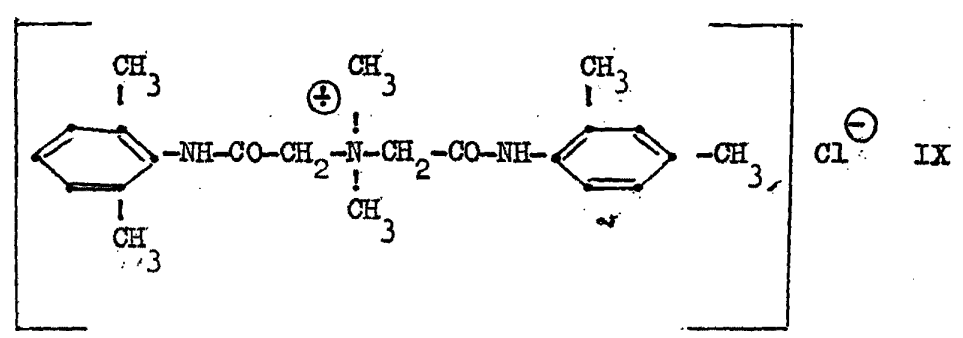
Este compuesto funde a 214-216°C con descomposición.

20

Ejemplo 9

A partir de dimetilaminoaceto-2,6-dimetil anilida y cloroaceto-2,4-dimetil anilida, se prepara el compuesto

25



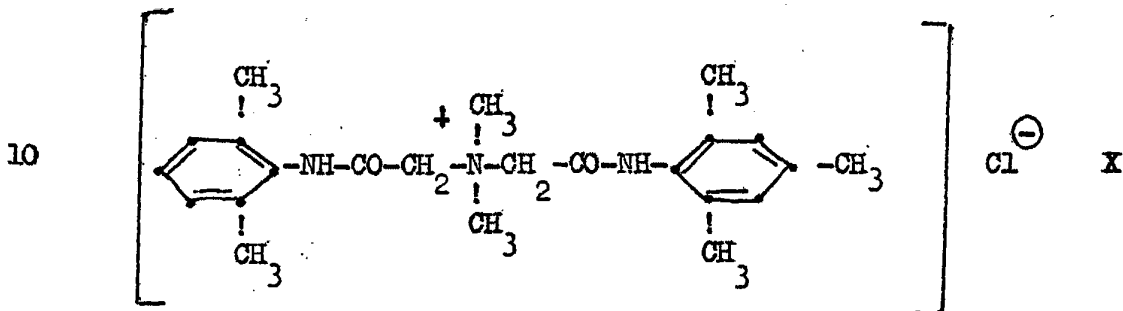
274740



Su punto de fusión es 177-178°C con descomposición, después de una recristalización en etanol-éter.

Ejemplo 10

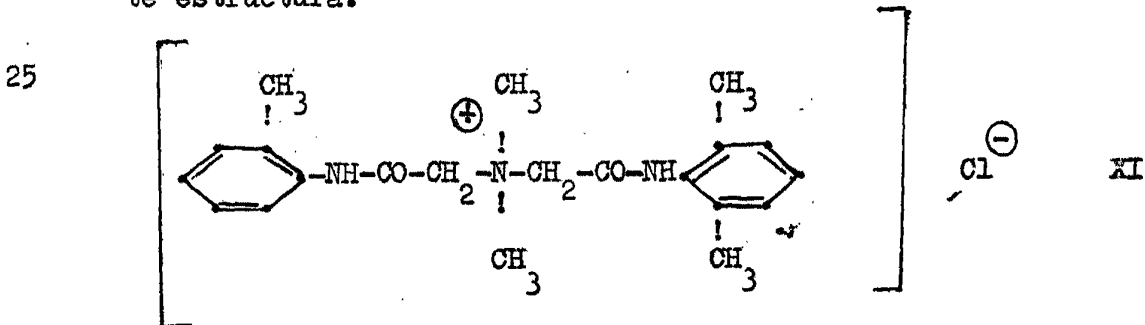
A partir de dimetilaminoaceto-2,4,6-trimetil anilida y cloroaceto-2,6-dimetil anilida, se prepara el compuesto



El P.F. es 183-184°C. con descomposición, después de una recristalización en etanol-éter.

Ejemplo 11

192 g. de dimetilaminoaceto-2-metil anilida y 18,8 g. de cloroaceto-2,6-dimetil anilida, se disuelven en 50 ml. de acetonitrilo y, a continuación, se añaden 0,2 g. de KI, hirviéndose la mezcla durante 2,5 horas. La masa cristalina que precipita por enfriamiento, se recristaliza en etanol-éter. La sustancia funde a 182-184°C con descomposición, y es de la siguiente estructura.





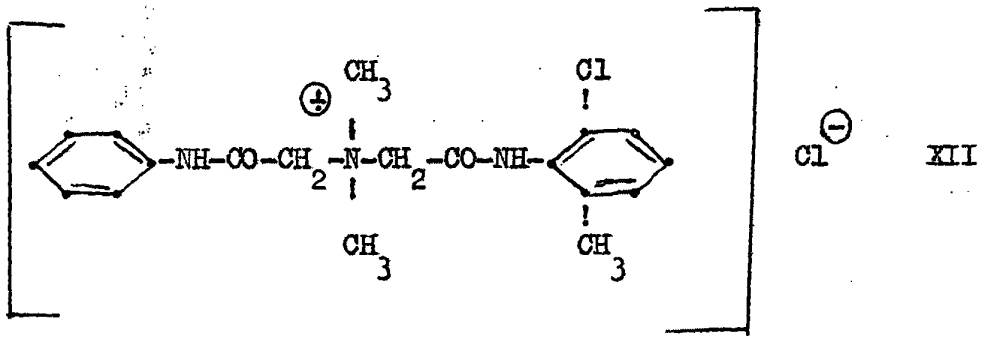
274740

25 MAR

Ejemplo 12

Se disuelven en 50 ml. de xileno, 12,0 g. de dime-
 tilaminoaceto anilida y 14,7 g. de cloroaceto-2-cloro-6-
 metil anilida. A la solución se añaden aproximadamente
 0,2 g. de KI y la mezcla se hierve bajo reflujo, durante
 1 hora. La sustancia que precipita por enfriamiento, se pu-
 rifica por medio de una recrystalización en etanol-éter.
 El producto tiene un P.F. de 138-140°C con descomposición,
 teniendo la fórmula siguiente

10

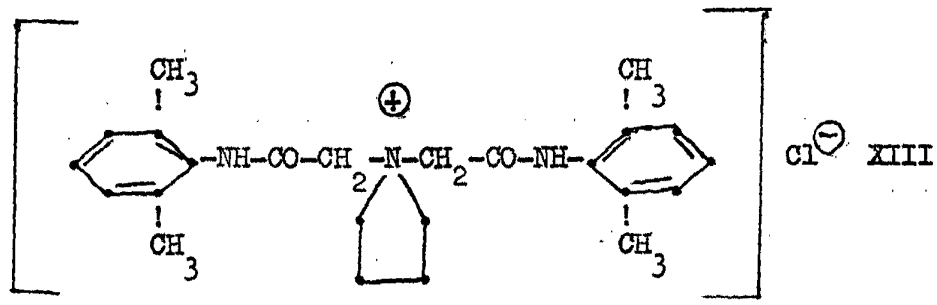


15

Ejemplo 13

De una manera análoga, se prepara, partiendo de
 pirrolidinoaceto-2,6-dimetil anilida y cloroaceto-2,6-
 dimetil anilida, el siguiente compuesto

20



25

Después de una recrystalización en etanol-éter, el compues-
 to funde a 227-228°C con descomposición.

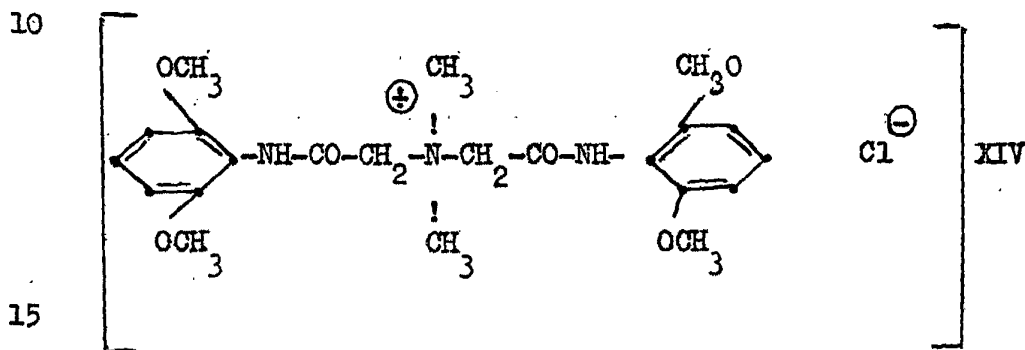
Ejemplo 14

274740

25



Se añaden 0,2 g. de KI a una solución de 11,9 g. de dimetilaminoaceto-2,6-dimetoxi anilida y 11,5 g. de cloroaceto-2,6-dimetoxi anilida en 50 ml. de xileno, hirviéndose la mezcla bajo reflujo, durante 1,5 horas. La masa cristalina precipitada por enfriamiento se purifica por recristalización en etanol-éter, dejando un producto con el P.F. 210-211°C con descomposición, que tiene la fórmula siguiente

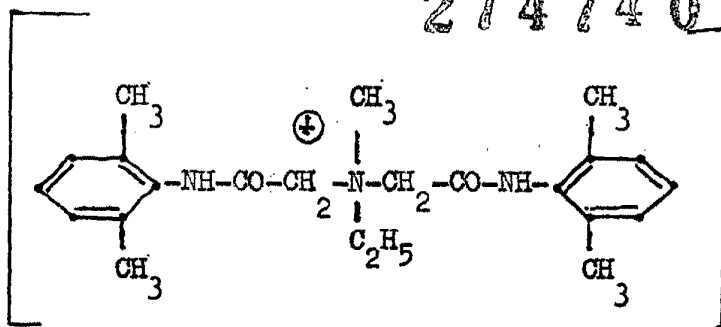


Ejemplo 15

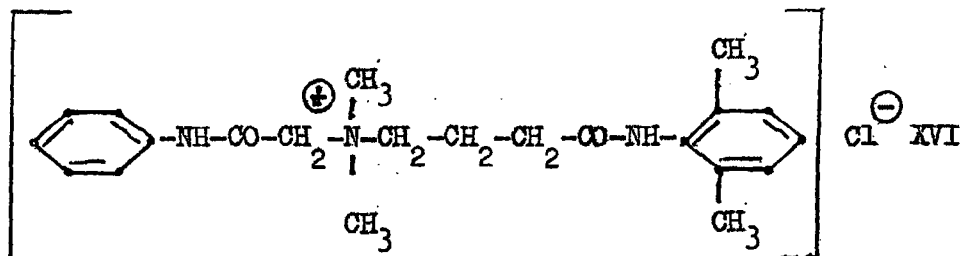
A una solución de 18,0 g. de N-bis-(2,6-dimetilfenil-carbamoilmetil)-etilamina en 90 ml. de acetona, se añaden 90 ml. de una solución de bromuro de metilo en acetona, que contiene 0,5 gramos de bromuro de metilo por ml.

La mezcla de reacción se deja a la temperatura ambiente durante 5 días, durante cuyo tiempo cristaliza el producto de reacción. La sustancia se separa por filtración y se purifica por recristalización en etanol-éter. El producto puro funde a 194-195°C con descomposición, y es de la fórmula siguiente:

274740

Br[⊖] XVEjemplo 16

Se disuelven, en 50 ml. de xileno, 11,7 g. de una alfa-dimetilaminobutiro-2,6-dimetil anilida y 8,5 g. de cloroaceto anilida. A esta solución, se añaden 0,2 g. de KI, y se pone la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se separa gradualmente un aceite que cristaliza en el transcurso de un día. La masa cristalina formada se recrystaliza en una mezcla de etanol anhidro y éter anhidro. El producto funde a 133-135°C, y tiene la fórmula



Como ilustración de la actividad farmacológica y utilidad de los compuestos así preparados, se han efectuado ensayos sobre su actividad antiarrítmica en perros, de acuerdo con Harris (A.S. Harris, Circulation I (1950), 1318). En la Tabla I, a continuación, columna (a), se da la dosis necesaria para la eliminación de las arritmias del ritmo del seno en "perros enfermos de la coronaria" no anestesiados, la columna (b) da la dosis que produce una prolongación de la duración del complejo PQRS determinado electrocardiográficamente, lo

274740



que significa la dosis que disminuye la velocidad de conducción de impulso dentro del corazón, reduciendo con ello el riesgo de la fibrilación ventricular; y, finalmente, la columna (c) proporciona la dosis que produce una disminución de la presión sanguínea. En la misma tabla, la columna (d) indica la dosis necesaria para una disminución de la frecuencia del corazón en perros y gatos anestesiados, vagotomizados y toracotomizados; la columna (e) da la dosis que provoca una prolongación de la duración del complejo PQRS, evitando con ello o acortando la agitación auricular, provocada por la aplicación de una torunda de algodón humedecido en acetilcolina sobre la pared de la aurícula derecha; y, finalmente, la columna (f) indica la cantidad de los compuestos particulares necesarios para rebajar la presión sanguínea.

27474



Compuesto Nº	Número de " perros enfermos de la co- ronaria	Dos: afe ane	Observaciones.
		No disminución de la pre- sión sangui- nea	
		f	
I	2	0.5	x) Si no se indica otra cosa, esto significa dosis acumulativa admi- nistradas en 4 a 7 horas.
II	1	1.2	
III	3	6 E)	
IV	3	8-12 E)	xx) Alteraciones en la magnitud que as- ciende por lo menos hasta el 50%, compa- rada con los contro- les.
V	2	6 E)	
VI	2	0.9	xxx) A las dosis en- sayadas, no se pu- dieron observar al- teraciones signifi- cativas.
VII	3	1-2	
VIII	2	1	
IX	0	xxx)	E) Dosis única.
X	4	4-6	
XI	0	4	
XII	1	6 E)	

274740

25 MAY



Se han ensayado algunos de los compuestos sintetizados, para determinar su toxicidad. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla II.

Tabla II

Compuesto Nº	LD ₅₀ en mg/kg de peso del cuerpo			
	Ratones		Ratas	Conejos
	IV	IP	IP	IV
I	-	5-7	-	-
II	-	12-25	-	-
III	10	50	75	7
IV	-	125	100	17
VI	-	8	-	-
IX	-	25-50	-	-

IV = por vía intravenosa.

IP = por vía intraperitoneal

LD₅₀ = la dosis que mata al 50% de los animales de ensayo.

Las investigaciones realizadas, muestran que estos nuevos compuestos no bloquean ni potencian la acción de las sustancias que afectan al sistema nervioso automático, al ser administrados a una dosis suficiente para suspender o evitar las arritmias del corazón. Los experimentos efectuados, demuestran que los efectos cardiovasculares iniciados por los compuestos cuaternarios de la presente invención, son específicos para el corazón y los vasos sanguíneos periféricos.

274740



5 Para una evaluación de la importancia de la extensión del tiempo de aplicación, se ensayó el compuesto número IV en "perros enfermos de la coronaria". Resulta evidente de estos, que la inyección, en el curso de un período de 5 minutos, de 8 hasta 10 mg/kg. de peso del cuerpo, proporcionó una disminución considerable de la presión sanguínea, mientras que no apareció este efecto al prolongar el tiempo de aplicación hasta 35 a 45 minutos.

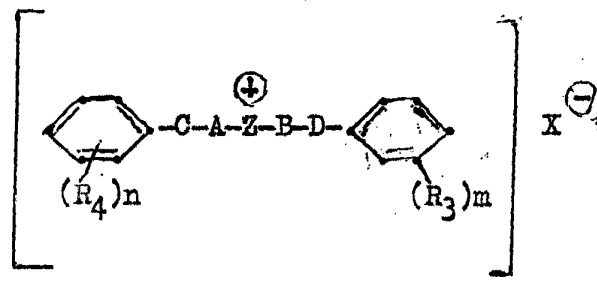
10 Los nuevos compuestos sintetizados de acuerdo con la presente invención, son valiosos para el tratamiento de diferentes clases de arritmias del corazón, procedentes tanto de la parte auricular del corazón como de la ventricular, pudiendo ser administrados de acuerdo con los métodos utilizados en general, en formas de preparación diferentes, como
15 por ejemplo, granulados, cápsulas, tabletas, supositorios, aerosoles y soluciones y suspensiones destinadas a empleo parenteral así como oral.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Suecia, el 20 de Febrero de 1961, bajo el número 1779/61, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

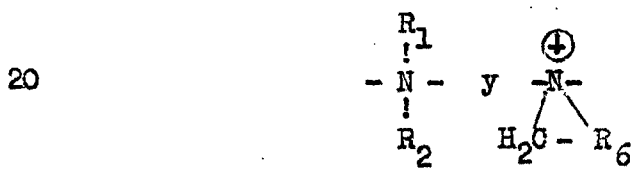
- N O T A -

25 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 siguientes:

30 1º.- Un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general:



5 donde A y B están seleccionados del grupo consistente en grupos alcohileno de cadena recta o ramificada que contienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono; C y D están seleccionados del grupo consistente en $(\phi)\text{-NH-CO-}$, $(\phi)\text{-CO-NH-}$, $(\phi)\text{-CH}_2\text{-NH-CO-}$ y $\overset{\text{R}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}\text{-CO-}$, donde (ϕ) indica el enlace unido
 10 al grupo fenilo, y R_5 es un grupo alcohilo inferior; R_3 y R_4 están seleccionados del grupo consistente en grupos alcohilo inferior, alcoxi inferior y halógeno; n y m son enteros desde 0 hasta 3, en los que cada uno de los grupos fenilo puede contener no más de dos clases diferentes de
 15 sustituyentes, y donde no más de uno de los sustituyentes sobre cada uno de los grupos fenilo, puede consistir en halógeno; Z está seleccionado del grupo consistente en

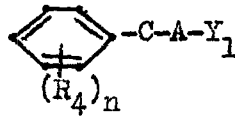


donde R_1 y R_2 están seleccionados del grupo consistente en grupos alcohilo que tienen desde 1 hasta 3 átomos de carbono, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_3$, y R_6 está seleccionado del grupo consistente en grupos alcohileno que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono, y $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2-$, y X es el anión de un ácido fisiológicamente aceptable, cuyo procedimiento de preparación comprende la reacción de un primer compuesto de la
 30

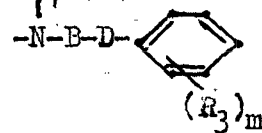
274740



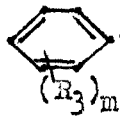
fórmula genérica



5 donde C, A, y R_4 son como se definieron arriba e Y_1 esta seleccionado del grupo consistente en Z y R_7



10 donde R_7 está seleccionado del grupo consistente en H y R_1 , y donde B, D, R_1 , R_3 , Z y m, son como se definieron arriba, con un segundo compuesto seleccionado del grupo consistente en



te en R_2X , donde B, R_2 y X son

15

como se definieron arriba, teniendo dichos primero y segundo compuestos dos grupos fenilo entre ellos.

20 2º.- El procedimiento de acuerdo con el punto 1, en el que dicha reacción se realiza a una temperatura por encima de la temperatura ambiente, y en presencia de un disolvente orgánico.

3º.- El procedimiento de acuerdo con el punto 2º, en el que dicha reacción se realiza en presencia de ioduro potásico.

25

4º.- Procedimiento de preparación de compuestos para regular las arritmias del corazón.

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

274740

25 MAY



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

Madrid,

25 MAY. 1962

P.A.

Alberto de Ezabara
Per Poder

- 21 -

- 21 -

AVS.