

361,103

361103

CLASIFICACION TECNICA
COMISION I.P.C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE C B



18

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

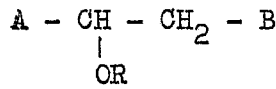
Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de -
Invención que, por veinte años, se solicita para España y
sus Colonias, a favor de la firma "SOCIETE ANONYME, CENTRE
EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY", de nacionalidad france-
sa, residente en RION 63 (Puy-de-Dôme) (Francia), Route de
Marsat, con prioridad de la Patente francesa Nº 132.360 de
fecha 15 de Diciembre de 1.967, - - - - -

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS PARA USOS
FARMACEUTICOS"

=====

En la literatura han sido ya descritos diversos miem---
bros de una vasta familia de compuestos químicos que pue--
den definirse por la fórmula general:

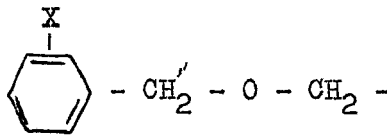
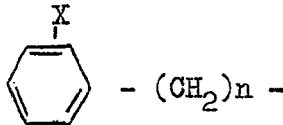


5 en la cual:

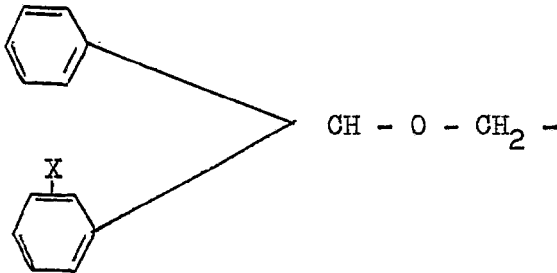
A, puede representar - un agrupamiento alquilo-

- un agrupamiento aralquilo, tal -
como

10



o



15

con X = H, Cl, F, CH₃, (CH₃)₂, CF₃

y n = 0 a 3 inclusive.

R, puede representar - un agrupamiento alquilo,

- un agrupamiento aralquilo, o

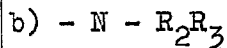
- un grupo heterocíclico, y

20

B, representa un agrupamiento aminado, tal como:



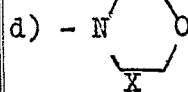
Con R_I = alquilo o aralquilo



Con R₂ y R₃ = alquilo o aralquilo



Con n = 4 o 5



Con X = H, alquilo o aralquilo



25



Con R₄ = H, alquilo o arilo,

y más especialmente aquellos miembros de ésta familia para los cuales:

- cuando n = 1, A es diferente del metilo, y

B es diferente de la morfolina.

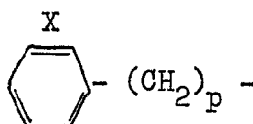
30

- cuando R representa un alquilo, del tipo C_nH_{2n+1}

se tiene al mismo tiempo,

I ≤ n ≤ 5, y

- cuando R representa un aralquilo, es de la forma



35

con X = H o Cl

y p = X, 2 o 3.

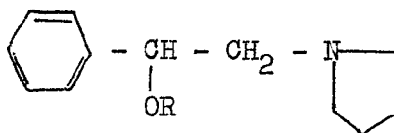
Los miembros ya conocidos de ésta familia son generalmente utilizables en calidad de medicamentos analgésicos, vasodilatadores, anti-histamínicos, antidepresivos y vago-
líticos.

40

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un grupo restringido de miembros de ésta familia que se distinguen por sus propiedades farmacológicas comunes, diferentes en naturaleza y/o en grado de las del conjunto de los otros miembros.

45

Este grupo es el de los N - [2-fenil, 2-alcoxi] - etil-pirrolidinas, de fórmula global:



en la cual, R es un grupo alquilo tal como el isoamilo y el isobutilo.

50

Estos compuestos se distinguen por un conjunto de efec-



tos particularmente interesantes que exponemos detallada--
mente a continuación.

55 Primeramente, damos a título de ejemplo el modo operato
rio para la preparación de dos de éstos compuestos, desig-
nados por los números I y 2.

EJEMPLO I

N-2-fenil, 2-isoamiloxi - etilpirrolidina (nº I) -

60

Este compuesto se obtiene en dos etapas a partir del es
tireno:

a) Preparación del bromuro de (2-fenil, 2-isoamiloxi) -
etilo -

65

A una mezcla de 130 g. de estireno y 300 ml, de alcohol
isoamílico, se añaden 1, 6 M. de hipobromito de ter-butyl,
gota a gota, en agitación y manteniendo la temperatura ve-
cina de los -10°C.

70

El producto de reacción es concentrado bajo vacío (alre
dedor de 15 mm. Hg.), al baño de María con una temperatura
de 45°C aproximadamente. El residuo se lava muchas veces -
con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se rec-
tifica bajo vacío para obtener un líquido incoloro. ($E_T =$
98° - 99°C - $n_D^{20} = 1.5130$).

75

Se obtiene así 135 - 140 g. de bromuro de (2-fenil, 2-
isoamiloxi) etilo.

b) Preparación del producto final bajo forma de clorhi
drato -

80

Se calienta a reflujo, agitando durante 10 horas.
- 117 g. de bromuro de (2-fenil, 2-isoamiloxi) etilo
- 61.5 g. de pirrolidina
- 250 ml. de tolueno.

Después de filtrar el bromhidrato de pirrolidina, se se
para el tolueno bajo vacío. El residuo es vuelto a tomar -

3611038



85

por HCl - 4 N. La solución acuosa es lavada al éter. Se al-
caliniza mediante una solución de Na OH 50%. Se separa el
éter. Se seca la fase eterea sobre sulfato de sodio anhidro
y se rectifica bajo vacío después de haber separado el sol-
vente.

90

Se obtiene así 90 g. de un aceite incoloro con olor de
amina.

$$(E_2 = I2I9C - n_D^{21.6} = I.4978).$$

95

El clorhidrato está preparado de la forma habitual di-
solviendo la amina en el éter anhidro y añadiendo la canti-
dad necesaria de ácido clorhídrico gaseoso, seco, disuelto
en el alcohol absoluto.

Se obtiene un polvo cristalino blanco que funde a 150°C
muy soluble en agua y en alcohol, muy poco soluble en el
éter y en el acetato de etilo.

100

N calculado = 4.70 %	Cl ⁻ calculado = 11.90 %
N hallado = 4.65 %	Cl ⁻ hallado = 11.90 %

EJEMPLO 2

N- (2-fenil, 2-isobutoxi) -etilpirrolidina (nº 2) -

El proceso es parecido al del Ejemplo I.

105

a) Preparación del bromuro de (2-fenil, 2-isobutoxi) e-
tilo -

A una mezcla de 130 g. de estireno y 300 ml. de isobuta-
nol, se añaden 1.6 M. de hipobromito de ter-butyl, gota a
gota, en agitación y manteniendo la temperatura vecina de
los -10°C.

110

El producto de reacción es concentrado bajo vacío (alre-
dedor de 15 mm. Hg.), al baño de María con una temperatura
de 45°C aproximadamente. El residuo se lava muchas veces -
con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se rec-
tifica bajo vacío para obtener un líquido incoloro. (E_{II} =



115 128°C - $E_{0.5} = 83^\circ\text{C} - n_D^{21.6} = 1.5190$).

Se obtienen en éstas condiciones 200 - 210 g. de (2-fenil, 2-isobutoxi) etil-bromuro.

b) Preparación del producto final bajo forma de clorhidrato -

120 Se calienta a reflujo la mezcla siguiente, agitando durante 10 horas:

- 257 g. de (2-fenil, 2-isobutoxi) etil bromuro
- 142 g. de pirrolidina
- 600 ml de tolueno.

125 Se filtra el bromhidrato de pirrolidina y se separa el solvente bajo vacío. El residuo es vuelto a tomar por HCL 4N. La solución acuosa se lava una vez con éter. Se alcaliniza mediante una solución de Na OH 50%. Se separa el éter y se seca la fase etérea sobre sulfato de sodio anhidro. Se rectifica bajo vacío después de haber separado el solvente.

130 Se obtiene así 170 -175 g. de producto bajo la forma de un aceite incoloro con olor de amina. ($E_3 = 112 - 113^\circ\text{C} - n_D^{25} = 1.4985$).

135 El clorhidrato está preparado de la forma habitual disolviendo la amina en el acetato de etilo y añadiendo la cantidad necesaria de HCL gaseoso seco, disuelto en el alcohol absoluto.

140 Se obtiene un polvo cristalino blanco que funde a 165°C, muy soluble en el agua y el alcohol, muy poco soluble en el acetato de etilo y en el éter.

N calculado = 4.93%	Cl ⁻ calculado = 12.49 %
N hallado = 4.95%	Cl ⁻ hallado = 12.40 %

145 Estos compuestos se distinguen por un conjunto de acciones farmacodinámicas que han sido apreciadas de acuerdo --

361103

18



con los procesos siguientes:

A - Acción sobre los órganos aislados.

150

Se opera sobre el ileón aislado de cobaya, según el método clásico de MAGNUS, El ileón está mantenido en estado de supervivencia en un líquido tiroideo a temperatura constante.

Se estudia la acción del producto frente al espasmo provocado por las sustancias contracturantes: acetilcolina, cloruro de Ba, biclorhidrato de istamina.

155

El E D 50, calculado trazando la curva Iog, indica la dosis que disminuye de 50% el espasmo inducido por la sustancia contracturante.

B - Estudio de los efectos generales.

160

Sobre un perro anestesiado con cloraslosa 8%, se registra:

- La tensión arterial a nivel de una carotida primitiva.
- Las modificaciones provocadas por los productos estudiados sobre:

165

. La hipotensión producida por la estimulación eléctrica del extremo periférico del neumogástrico.

. La hipertensión producida por la inyección intravenosa de adrenalina y de noradrenalina.

- La respiración,

170

- La motilidad intestinal (método del baloncillo intraduodenal relacionado con una cápsula de Marey).

La sustancia a estudiar fué administrada por vía intravenosa en cuatro animales y los resultados se expresan en porcentaje de variación.

C - Efectos sobre el S.N.C.

175

Estudio de la motilidad espontánea del ratón.

Lotes de diez ratones machos y de un peso comprendido -



entre los 17 y los 22 g., reciben, por intubación esofági-
ca, el producto a estudiar después de dos horas de ayuno.

180 Una hora después, los animales son depositados, por gru-
pos de dos, en un corredor circular barrido por seis haces
de luz infra-roja.

185 Cada corte de un haz provocado por el paso de un animal
se registra por un contador. El número de cortes y, por
tanto, de desplazamientos de los animales se anota al cabo
de diez minutos. Los resultados obtenidos se expresan bajo
la forma de porcentaje de aumento o de disminución con res-
pecto a los testigos.

D - Busca de un antagonismo frente a la intoxicación colí-
nérgica provocada en el ratón por la oxotremorina.

190 Lotes de diez ratones machos y de un peso comprendido -
entre 20 y 24 g., reciben, por intubación esofágica, dosis
crecientes del producto a estudiar después de dos horas de
ayuno.

195 Una hora después se administra a todos los animales una
dosis de 1.5 mg/kg. de oxotremorina (fumarato) por vía in-
traperitoneal. Un grupo de ratones sirve de testigo. Los -
animales son observados durante 15 segundos, un cuarto de
hora y una media hora después de la inyección de oxotremo-
rina. Para cada dosis, se anota en el curso de cada obser-
200 vación el número de animales que tiemblan o que lagrimean.
Las dos cifras obtenidas por cada síntoma son sumadas y, -
partiendo del total así determinado, se calcula el porcen-
taje de disminución del temblor o del lagrimeo con respec-
to a los testigos.

205 E D 50 = dosis por la cual el temblor o el lagrimeo dis-
minuye en un 50% con respecto a los testigos.

E - Busca de un antagonismo frente a la ptosis reserpínica

361103

183



en el ratón.

210 Lotes de diez ratones machos y de un peso comprendido -
entre 17 y 22 g. reciben al mismo tiempo:

- 3 mg/kg. de reserpina por vía intraperitoneal,
- dosis crecientes del producto a estudiar, por vía oral.

215 La ptosis se aprecia 5, 6 y 7 horas después, según una
escala arbitraria de grados de intensidad. (0 = abertura -
completa del ojo; I = ranura palpebral disminuida; 2 = cie-
rre completo del ojo). Las cifras anotadas para los dife-
rentes animales de un mismo lote en los diferentes tiempos
de observación, son sumadas y, partiendo de éste total, se
calcula para cada dosis el porcentaje de disminución de la
220 ptosis con respecto a los animales testigos.

El E D 50 es extrapolado de la recta logarítmica dada -
como respuesta.

Es la dosis por la cual la proporción de disminución de
ptosis es el 50%.

225 Los resultados de éstos ensayos están reunidos en la si-
guiente tabla, en la que:

X = hipotensión debida a la excitación del neumogástrico.

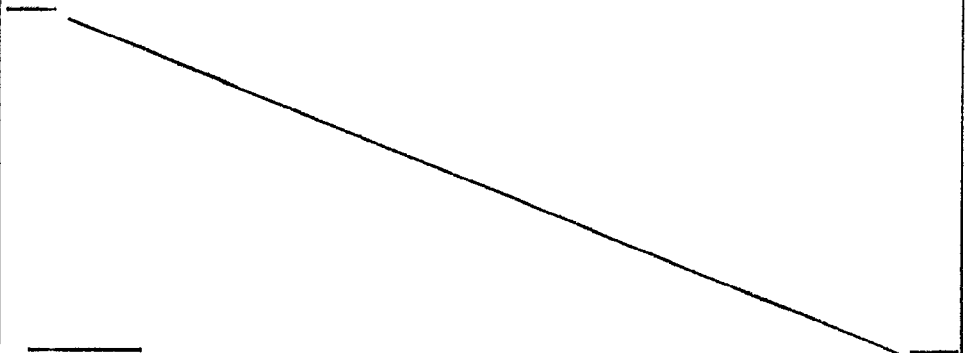
Ad = hipertensión adrenálinica.

Na = hipertensión noradrenálinica.

230 MI = motilidad intestinal.

RR = ritmo respiratorio.

TA = tensión arterial.



301103

-10-

301103



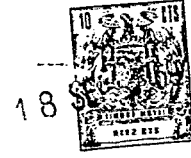
Compuesto No	Organos aislados			Dosis mg/kg Vía L.V.	Efectos	G E N E R A L E S				
	Acetilcolina ED 50 g/l	Histamina ED 50 g/l	Ba Cl ₂ ED 50 g/l			Ad	NA	MI	RR	TA
1	$6 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 36 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 05 \cdot 10^{-3}$	5	Abolición Recuperación Progresiva	↗ 57 % ↗ 44 % R=65'	↗ 49 % ↗ 80 % R=80'			↘ 44 % ↘ 58 % ↘ 42 %
2	$1 \cdot 2 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 96 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 3 \cdot 10^{-3}$	5	↘ 88 % R>70'	↗ 44 % R=40'	↗ 34 % R>55'			↘ 53 % ↘ 30 %

Compuesto No	S. N. C.		O X O T R E M O R I N A		R E S E R P I N A		T O X I C I D A D A G U D A .	
	Dosis mg/kg per os	Motilidad	Dosis mg/kg per os	Temblores	Dosis mg/kg per os	disminución Ptósis	ID 50 (mg)	p.o. i.v.
1	60	↘ 4 %	15 25	↘ 20 % ↘ 50 %	0 % 0 %	75 (ED 50)	↘ 50 %	540 23'5
2	30	↗ 44 %	13 (ED 50) 50 (ED 50)	↘ 50 %	↘ 50 %	30	↘ 25 %	159 24'7

235	Compuesto No	Organos aislados				E F E
		Acetilcolina ED 50 g/l	Histamina ED 50 g/l	Ba Cl ₂ ED 50 g/l	Dosis mg/kg Vía L.V.	x
240	I	6.10 ⁻⁵	2'36.10 ⁻⁴	1'05.10 ⁻³	5	Abolición Recuperación Progresiva
245	2	1'2.10 ⁻⁴	1'96.10 ⁻⁴	2'3.10 ⁻³	5	↓ 88 % R>70'

250	Compuesto No	S. N. C.		OXOTREMORINA		
		Dosis mg/kg per os	Motilidad	Dosis mg/kg per os	Temblor	Lagrimo
	I	60	↓ 4 %	15 25	↓ 20 % ↓ 50 %	0 % 0 %
255	2	30	↑ 44 %	13 (ED 50) 50 (ED 50)	↓ 50 %	↓ 50 %

361103 mi



		EFECTOS GENERALES					
Ba Cl ₂ ED 50 g/l	Dosis mg/kg Vía L.V.	x	Ad	NA	MI	RR	TA
1'05.10 ⁻³	5	Abolición Recuperación Progresiva	↗57 % ↗44 % R=65'	↗49 % ↗80 % R=80'		R.A.S.	↘44 % ↘58 % ↘42 %
2'3.10 ⁻³	5	↘88 % R>70'	↗44 % R=40'	↗34 % R>55'	R.A.S.	R.A.S.	↘53 % 30

XOTREMORINA			RESERPINA		TOXICIDAD AGUDA.	
Dosis mg/kg per os	Temblor	Lagrimeo	Dosis mg/kg per os	disminución Ptosis	LD 50 (mg)	
					p.o.	i.v.
15	↘20 %	0 %	75 (ED 50)	↘50 %	540	23'5
25	↘50 %	0 %				
3 (ED 50) 0 (ED 50)	↘50 %	↘50 %	30	↘25 %	159	24'7



361103

270

De lo anteriormente expuesto, resulta que éstos compuestos poseen propiedades anticolinérgicas marcadas. Los medios utilizados para poner en evidencia éstas propiedades pueden ser clasificados de la manera siguiente:

275

- a) - in vitro : acción sobre los órganos aislados.
- b) - in vivo : estudio de las modificaciones de la hipotensión producida por la estimulación eléctrica del extremo periférico del neumogástrico
- c) - in vivo : inhibición de los temblores debidos a la - exotremorina.

280

d) - in vivo : antagonismo frente a la ptosis reserpínica.
Las indicaciones correspondientes a éstos medicamentos, son entonces:

285

- a) espasmolíticas,
- b) vagolíticas,
- c) anti-parkinsonianas,
- d) anti-depresoras.

290

Pueden ser administradas bajo forma de comprimidos, gélulas, ampollas inyectables o supositorios, mezcladas o con los excipientes usuales en tales preparaciones, en las dosis unitarias (en mg.):

295

Forma	Compuesto I	Compuesto 2
Comprimidos o gélulas	10 a 75 mg.	10 a 100 mg.
Supositorios	50 a 100 mg.	50 a 100 mg.
Ampollas	5 a 10 mg.	5 a 10 mg.

Dichos compuestos pueden ser llevados a la forma de sales, como el clorhidrato o las sales de amonio cuaternarias



que poseen prácticamente las mismas propiedades farmacodinámicas.

300

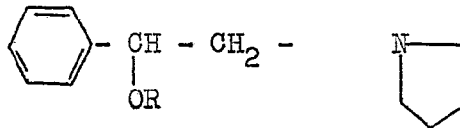
N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente francesa núm. 132.360, de fecha 15 de Diciembre de 1.967, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

305

1ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS PARA USOS FARMACEUTICOS", consistentes en compuestos químicos de actividad espasmolítica, vagolítica, anticolinérgica anti-parkinsoniana y anti-depresiva, constituidos por los miembros de la familia definida bajo la fórmula:

310



315

caracterizado porque, R es un grupo alquilo y, principalmente el isobutilo y el isoamilo, y porque el modo operatorio de preparación del bromuro de (2-fenil, 2-isoamiloxi) etilo se lleva a cabo mezclando 130 g. de estireno y 300 ml. de alcohol isoamílico y añadiendo gota a gota 1'6 M. de hipobromito de ter-butyl, en agitación y manteniendo la temperatura vecina a los -10°C, siendo concentrado el producto de reacción bajo vacío (15 mm. Hg. aprox.), al baño de María con una temperatura de 45°C aprox. y obteniendose un residuo que se lava muchas veces con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, después de lo cual se rectifica bajo vacío para obtener un líquido incoloro (135-140 g) que es el bromuro antes citado.

320

325

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS PARA USOS FARMACEUTICOS", según la 1ª reivindicación, caracterizado porque, el producto final bajo la forma de clorhi



330

drato, se obtiene calentando a reflujo y agitando durante diez horas, 117 g. de bromuro de (2-fenil, 2-isoamiloxi) etilo, 61.5 g. de pirrolidina y 250 ml. de tolueno, después de lo cual se filtra el bromhidrato de pirrolidina y se separa el tolueno bajo vacío, dejando un residuo que es lavado a tomar por HCl -4N, formando una solución acuosa que es lavada al éter y que se alcaliniza mediante una solución de Na OH 50% y, después de separar el éter, se seca la fase etérea sobre sulfato de sodio anhidro y se rectifica bajo vacío después de haber separado el solvente, para obtener así 90 g. de un aceite incoloro con olor a amina que se disuelve ya de la forma habitual, en el éter anhidro y se añade la cantidad necesaria de ácido clorhídrico gaseoso seco, disuelto en alcohol absoluto, obteniéndose un polvo cristalino blanco que funde a 150°C, muy soluble en el agua y el alcohol y muy poco soluble en el éter y en el acetato de etilo, que es el producto final antes citado.

335

340

345

350

355

3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS PARA USOS FARMACEUTICOS", según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque el modo operatorio del bromuro de (2-fenil, 2-isobutoxi) etilo, se lleva a cabo mezclando 130 g. de estireno y 300 ml. de isobutanol, añadiendo 1.6 M de hipobromito de ter-butil, gota a gota, en agitación y manteniendo la temperatura vecina de los -10°C, siendo concentrado el producto de reacción bajo vacío (15 mm Hg. aprox.), al baño de María con una temperatura de 45°C aprox. y obteniéndose un residuo que se lava muchas veces con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, después de lo cual se rectifica bajo vacío para obtener un líquido incoloro (200-210 g.) que es el bromuro antes citado.

4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS



360 PARA USOS FARMACEUTICOS", según la tercera reivindicación, caracterizado porque, el producto final bajo forma de clorhidrato, se obtiene calentando a reflujo y agitando durante diez horas, 257 g. de (2-fenil, 2-isobutoxi) etilbromuro, 142 g. de pirrolidina y 600 ml. de tolueno, después de lo cual se filtra el bromhidrato de pirrolidina y se separa el solvente bajo vacío, dejando un residuo que es vuelto a tomar por HCl - 4N, formando una solución acuosa que es lavada una vez con éter y que se alcaliniza mediante una solución de Na OH 50% y, después de separar el éter, se seca la fase etérea sobre sulfato de sodio anhidro y se rectifica bajo vacío después de haber separado el solvente, para obtener así 170-175 g. de producto bajo la forma de aceite incoloro con olor a amina que se disuelve, ya de la forma habitual, en el acetado de etilo y se añade la cantidad necesaria de HCl gasoso seco y disuelto en alcohol absoluto, obteniéndose un polvo cristalino blanco que funde a 165°C, muy soluble en el agua y el alcohol y muy poco soluble en el acetato de etilo y en el éter, que es el producto final antes citado.

375 5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS PARA USOS FARMACEUTICOS", según las reivindicaciones 1a y 2a, caracterizado porque, el producto final, N-(2-fenil, 2-isoamiloxi)-etilpirrolidina, se dosifica de acuerdo con su presentación, en las dosis unitarias siguientes: Comprimidos o Gélulas, de 10 a 50 mg.; Supositorios, 50 mg. y Ampollas inyectables, de 1 a 5 mg.

385 6a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS PARA USOS FARMACEUTICOS", según las reivindicaciones 3a y 4a, caracterizado porque, el producto final, N-(2-fenil, 2-isobutoxi)-etilpirrolidina, se dosifica de acuerdo con su

361103



390

presentación, en las dosis unitarias siguientes: Comprimidos o Gélulas, de I a IO mg.; Supositorios, de IO a 20 mg. y Ampollas inyectables, de I a 5 mg.

395

7a.- Por último se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, - - - - -

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS PARA USOS FARMACEUTICOS".

400

Todo ello conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva que consta de quince páginas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 de Septiembre de 1.969

P.A.,
ANTONIO ARICHA
P. F.

[Handwritten signature]
Firmado: JUAN GUERRERO