

P. 46.287

Pat. Dr Ha/HP
P20 00 435. 7-42

386397

Memoria descriptiva

e-07

A6) 12 DIC 1970



D

K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de KALI-CHEMIE AKTIENGESELLSCHAFT

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Hans- Böckler-Allee 20, Hannover, Repúbli-
ca Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALFA-ISOPROPIL-
ALFA [(N-METIL-N-HOMOVERATRIL)-GAMMA-AMINOPROPIL]-3,4-
ETILENDIOXI-FENIL-ACETONITRILIO"

(Clase Internacional CO7d)

1.12.70

- 1 -

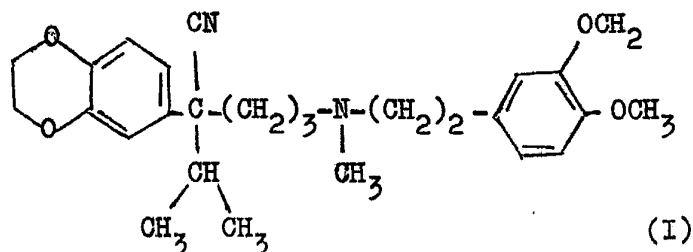
386397

12 Dic 1970



El invento concierne a alfa-isopropil-alfa-(N-metil-N-homo-veratril-gamma-aminopropil)-3,4-etiléndioxi-fenilacetnitrilo de la fórmula I

5



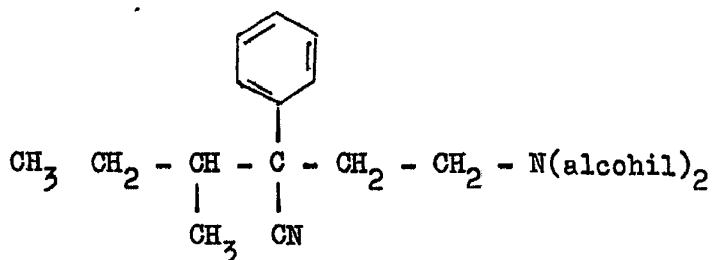
10

y sus compuestos por adición de ácido no tóxicos.

15

Ya es sabido desde hace tiempo que los fenilacetnitrilos básicamente sustituidos constituyen valiosos compuestos terapéuticamente activos. Así S. Funke y W. Stühmer (memoria de patente alemana 960.462) obtuvieron aminonitrilos de la fórmula general

20



25

que se caracterizan por un buen efecto analgésico. Otros fenilacetnitrilos básicamente sustituidos están mostrados en las memorias de patente alemanas 964.499 y 964.500 (patentes de adición a la patente alemana 960.462). En este caso, los compuestos descritos en la memoria de patente alemana 964.499, de la fórmula

30

1.12.70

- 2 -



5 cal hidrocarbonado cíclico o bicíclico saturado o insaturado, o el grupo bencilo o fenilo, n significa los números 2, 3 ó 4 y m significa los números 1, 2 ó 3. Estos muestran un efecto dilatador de la coronaria, que se diferencia sólo en el aspecto cuantitativo del de la beta-oxietil-teofilina utilizada para la misma finalidad.

10 Mediante limitada modificación de los sustituyentes de los fenilacetos nitrilos básicos se pueden obtener por consiguiente compuestos farmacéuticos con retores de indicación diferentes.

15 Sorprendente y nuevo en su género es el hecho de que el alfa-isopropil-alfa- γ -(N-metil-N-homoveratril)-gamma-aminopropil-3,4-etilén-dioxifenilacetos nitrilo de la fórmula I, de acuerdo con el invento, que posee propiedades dilatadoras de la coronaria, se caracteriza por un efecto mejorador de la contractilidad del músculo cardíaco, lo cual se expresa por una aceleración del aumento de presión en la cámara cardíaca o ventrículo izquierdo en el perro narcotizado.

20 La disposición de ensayo utilizada en el perro consiste en que éste, después de medicación previa con morfina, es narcotizado usualmente de modo intravenoso con cloralosa. La aceleración del aumento de presión en el ventrículo izquierdo es medida con un manómetro eléctrico de punta de cateter o con un manómetro eléctrico en el extremo de un catéter de acero o es convertido a través de un amplificador-calculador diferencial en la magnitud matemática dp/dt .

30 El efecto dilatador de la coronaria es medido en la misma disposición de ensayo bien sea con un cabezal me-

386397 12 Dic 1971



didor de flujo electromagnético colocado sobre una arteria coronaria o con ayuda del aumento de la saturación con oxígeno de la hemoglobina de la sangre en el seno coronario.

5 La medición de la saturación con oxígeno en el seno coronario tiene lugar con ayuda de un catéter, a través del cual es succionada la sangre venosa. La medición de la oxihemoglobina en la sangre venosa tiene lugar en cubetas de circulación de un oxímetro Atlas.

10 Es además sorprendente y nuevo en su género el hecho de que la sustancia I tenga en el margen del efecto dilatador de la coronaria óptimo un efecto cronótropo negativo en la misma disposición de ensayo. El efecto dilatador de la coronaria óptimo está caracterizado entre otras cosas porque al mismo tiempo no tiene lugar ninguna disminución pronunciada de la presión sanguínea. El efecto cronótropo negativo fué medido como disminución de la frecuencia cardíaca en un aparato de impulsos de electrocardiograma. La medición de la presión sanguínea tuvo lugar con convertidores de medición de presión de Statham.

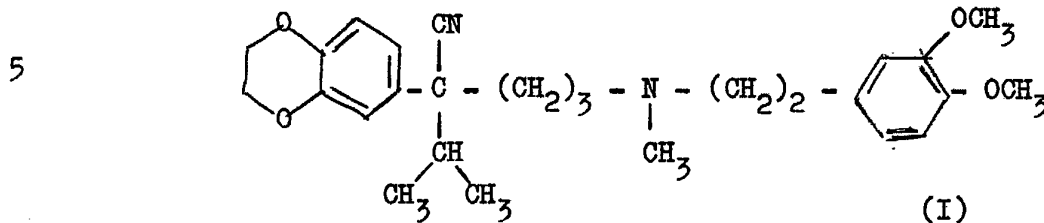
15 20 La actividad del nuevo compuesto (I) es comprobable de modo inequívoco además en el caso de aplicación oral. En el perro despierto tiene un efecto provechoso positivo sobre la circulación aumentada de sangre a través de la coronaria, lo cual se expresa en un aumento de la saturación con oxígeno de la sangre en el seno coronario.

25 La sustancia (I), a causa de sus propiedades farmacológicas, es apropiada preferiblemente para el tratamiento de pacientes enfermos del corazón con insuficiencia coronaria.

30 El alfa-isopropil-alfa-(N-metil-N-homoveratril)-

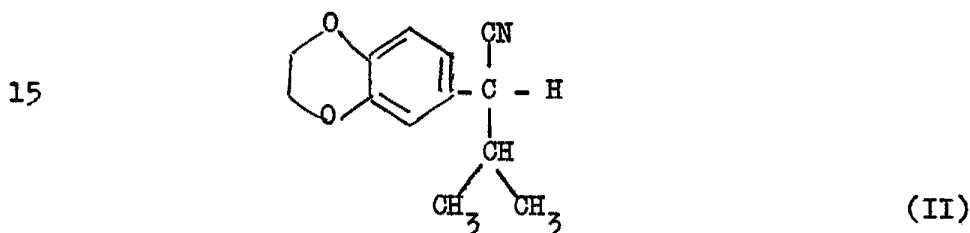


gamma-amino-propil-3,4-etilendioxi-fenilacetnitrilo de la fórmula I

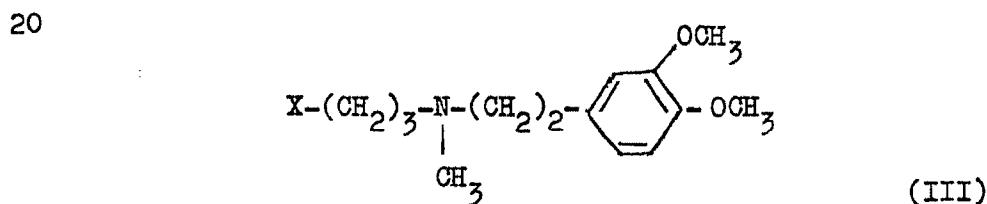


10 puede ser preparado en presencia de agentes de condensación básicos, en un disolvente inerte:

a) haciendo reaccionar el 3,4-etilendioxi-fenilacetnitrilo de la fórmula II

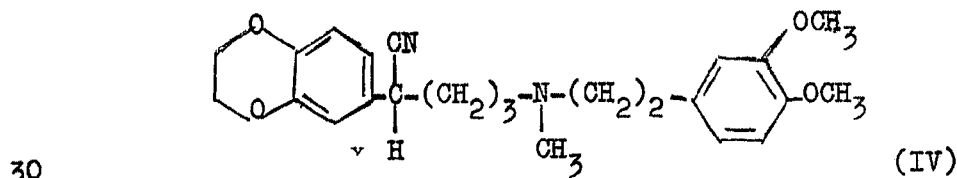


con el compuesto de la fórmula III



en que X representa un radical ácido capaz de reaccionar, o

25 b) haciendo reaccionar el 3,4-etilendioxi-fenilacetnitrilo de la fórmula IV



386397

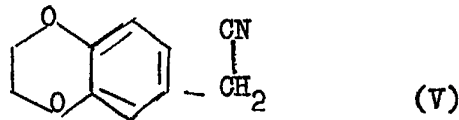
12 DIC. 19



con un halogenuro de isopropilo, o

c) haciendo reaccionar el 3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo de la fórmula V

5

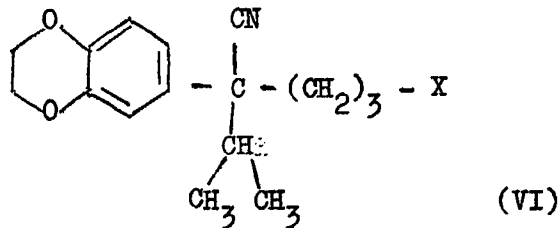


con el compuesto de la fórmula III, en que X tiene el significado arriba indicado, y con un halogenuro de isopropilo, en cualquier orden de sucesión; o

10

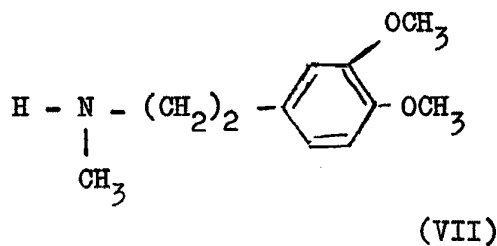
d) haciendo reaccionar el 3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo de la fórmula VI

15



en que X tiene el significado arriba citado, con el compuesto de la fórmula VII

20

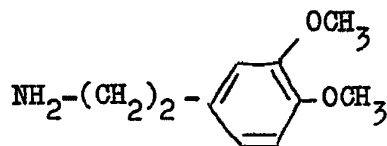


25

; o

e) haciendo reaccionar el 3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo de la fórmula VI con el compuesto de la fórmula VIII

30

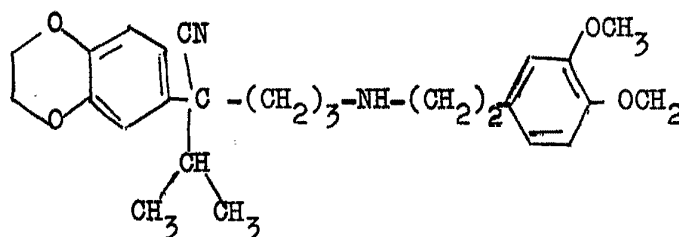


(VIII)

5

y transformando el 3,4-etilendioxi-fenilacetnitrilo obtenido de la fórmula IX

10



(IX)

15

por metilación, de manera de por sí conocida, en el 3,4-etilén-dioxi-fenilacetnitrilo de la fórmula I.

20

La reacción de los 3,4-etiléndioxi-fenilacetnitrilos con los compuestos de la homoveratrilamina tiene lugar bajo agitación a temperatura elevada en presencia de un agente de condensación. En este caso, los 3,4-etiléndioxi-fenilacetnitrilos pueden ser calentados con el agente de condensación básico, preferiblemente amida de sodio, en un disolvente orgánico, hasta que cesa el desprendimiento de amoníaco, y a continuación se añaden los compuestos de la homoveratrilamina. No obstante, también es posible por ejemplo mezclar los dos compuestos de reacción e introducir a continuación el agente de condensación en la solución hirviente de los mismos.

25

30

Como agentes de condensación básicos son apropiados, además de amida de sodio, también hidruro de sodio, hidróxido de sodio, amida de potasio, amida de litio, car-

386397

12 DIC. 1970



bonato de potasio o aminas terciarias, tales como pirimidina o trietilamina. Se puede utilizar para este fin también un exceso de compuestos de homoveratrila.

5 Como disolvente para la reacción son apropiados especialmente hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xilenos, éteres, tales como éter dietílico o dioxano, o amoníaco líquido.

10 En calidad de radical ácido X capaz de reaccionar, en los compuestos de partida, se pueden utilizar por ejemplo cloro o bromo.

La introducción del radical isopropilo tiene lugar haciendo reaccionar los compuestos correspondientes con un halogenuro de isopropilo tal como cloruro o bromuro de isopropilo, preferiblemente en un disolvente inerte.

15 La posterior introducción del grupo metilo en las aminas secundarias tiene lugar de manera de por sí conocida, tratando estas aminas con formaldehído y ácido fórmico.

20 La base libre constituye un aceite amarillento muy viscoso con un p. de eb. 0,1 mm de 285-290°C. El compuesto básico I puede ser transformado, por tratamiento con ácidos, en los compuestos por adición de ácido no tóxicos y fisiológicamente compatibles. En general, se prefiere al clorhidrato de la base, dado que se puede obtener en forma de sustancia cristalina con un punto de fusión de 172 hasta 25 174°C, que posee una suficiente solubilidad en agua. Para la reacción entran en consideración en general aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente inocuas. Así, pueden utilizarse ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como por ejemplo ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos, 30 aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos monobásicos o po-



libásicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, etc.

El compuesto de acuerdo con el invento puede ser empleado en forma de los preparados farmacéuticos usuales en la medicina humana. Como excipientes para los preparados farmacéuticos entran en consideración las sustancias que son inertes con relación al nuevo compuesto, por ejemplo agua, aceites vegetales, gelatinas, lactosa, polietilenglicoles, almidones, estearato de magnesio, talco y compuestos similares. Para la administración parenteral son apropiadas ventajosamente soluciones, preferiblemente soluciones oleosas y acuosas, pero también suspensiones o emulsiones de la sustancia activa. Para la administración enteral pueden servir tabletas o grageas, que pueden contener los aditivos y sustancias auxiliares usuales tales como agentes de conservación, agentes de estabilización y agentes humectantes.

En lo que sigue se dan algunos ejemplos de realización del procedimiento del invento.

Ejemplo 1. 86,5 g de alfa-isopropil-3,4-etiléndioxi-fenilacetónitrilo II de p. de eb. $0,2 = 156 - 159^{\circ}\text{C}$, disueltos en 500 ml de tolueno, fueron mezclados con 99 g de N-(gamma-cloropropil)-N-metil-homoveratrilamina III y fueron calentados hasta ebullición bajo agitación. A continuación se mezcló con una suspensión de 15,6 g de amida de sodio en 100 ml de tolueno y se puso en ebullición bajo reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento se vertió la

386397

12 Dic. 69



mezcla de reacción sobre 700 ml de agua helada, se separó la solución en tolueno, se lavó con agua y se extrajo por agitación con ácido clorhídrico diluido. Luego se alcalinizó la fase ácida con lejía de sosa, se recogió en benceno
5 la base separada, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo fué recogido en etanol y en la solución se introdujo HCl gaseoso hasta reacción ácida. Después de mezclar con éter se obtuvo el clorhidrato del alfa-isopropil-alfa- γ -(N-metil-N-homoveratrilo)-gamma-aminopropil- γ -3,4-etiléndioxi-fenilacetoni-
10 trilo I. Este, después de recristalización en etanol mostró un punto de fusión de 172-174°C. El rendimiento era de 122,9 g (= 69% de la teoría).

Ejemplo 2. 23,9 g de alfa-isopropil-3,4-etilendioxi-fenilacetoni-
15 trilo II fueron disueltos en 140 ml de benceno absoluto y fueron calentados hasta ebullición. Luego se añadieron gota a gota bajo agitación 4,3 g de amida de sodio, suspendidos en 20 ml de benceno absoluto. Después de 2 horas se introdujo gota a gota en el espacio de 40 minutos una solución de 27,2 g de N-metil-N-(gamma-cloropropil)-
20 homoveratrilaamina III en 30 ml de benceno absoluto. Después de 2 horas la mezcla de reacción fué vertida sobre hielo y fué tratada como en el Ejemplo 1. 41,2 g de base bruta, después de la reacción con HCl gaseoso en etanol, de precipitación con éter y de recristalización en etanol proporcio-
25 naron 34,3 g de clorhidrato de alfa-isopropil-alfa- γ -(N-metil-N-homoveratrilo)-gamma-aminopropil- γ -3,4-etilendioxi-fenilacetoni-
trilo, cuyo punto de fusión de mezcla con el producto obtenido según el ejemplo 1 no mostró ninguna de-
30 presión.



Ejemplo 3. 5 g de alfa-isopropil-alfa-(gamma-cloropropil)-3,4-etilendioxi-fenil-acetonitrilo VI (todavía en mezcla con 10,6 g de producto de partida que no había reaccionado, alfa-isopropil-3,4-etilendioxi-fenilacetoneitrilo (II), fueron calentados a 130°C durante 7 horas con 6,65 g de N-metil-homoveratrilamina VII. El producto de reacción caliente a 80°C fué mezclado con 50 ml de benceno y después del enfriamiento fué extraído con agua. Luego se extrajo la fase en benceno por agitación con ácido clorhídrico diluido. La solución acuosa ácida fué alcalinizada con lejía de sosa concentrada bajo enfriamiento con hielo. Después de extracción con cloroformo, de secado y de evaporación del disolvente, se obtuvieron 8,9 g de base bruta que fueron filtrados con benceno sobre 20 g de Al₂O₃ II/III (producto comercial de la firma Merck). En el filtrado se introdujo HCl gaseoso, obteniéndose un clorhidrato cuyo punto de fusión de mezcla con el producto obtenido según el ejemplo 1 no mostró ninguna depresión. El rendimiento de clorhidrato de alfa-isopropil-alfa-[(N-metil-N-homoveratril)-gamma-aminopropil]-3,4-etilendioxi-fenilacetoneitrilo era de 2,1 g.

Ejemplo 4. 7,2 g de alfa-isopropil-alfa[(N-homoveratril)-gamma-aminopropil]-3,4-etilendioxi-fenilacetoneitrilo IX bruto (el punto de fusión del clorhidrato era de 160-162°C) fueron disueltos en 7 ml de isopropanol y fueron calentados a 90°C durante 8 horas con 4 ml de solución de formalina, 0,4 ml de agua, y 28 ml de ácido fórmico concentrado. Después del enfriamiento, se mezcló con lejía de sosa concentrada. Las capas fueron separadas y la fase orgánica fué secada sobre NaOH sólido. Después de la separación por evaporación del disolvente se destiló el residuo. El alfa-

386397

12 DIC.



isopropil-alfa-[(N-metil-N-homoveratril)-gamma-aminopropil]-
3,4-etilendioxi-fenilacetoni-trilo tenía un p. de eb. 0,1 mm
= 285 - 290°C. El rendimiento del clorhidrato preparado a
5 to obtenido según el Ejemplo 1 no mostró ninguna depresión,
fué de 0,4 g.

Ejemplo 5. 6,4 g de alfa-[(N-metil-N-homoveratril)-
gamma-aminopropil]-3,4-etilendioxi-fenilacetoni-trilo IV de
p. de eb. 0,1 = 270-280°C fueron disueltos en 150 ml de amoniac
10 niaco líquido, en el que están contenidos 0,5 g de sodio en
forma de amida de sodio. Bajo agitación, se añadieron gota
a gota 3,3 g de bromuro de isopropilo. La solución fué pue
ta en ebullición bajo reflujo durante 2 horas. Luego se añ
dió algo de cloruro de amonio y se evaporó el amoniaco. A
15 medida que se evaporaba el amoniaco, se añadía éter. Des
pués del tratamiento de manera usual, se obtuvieron 4,2 g
de base bruta, que fueron filtrados sobre 20 g de Al₂O₃
II/III (Merck) después de la disolución en benceno. En el
filtrado se introdujo HCl gaseoso, obteniéndose un clorhi-
20 drato cuyo punto de fusión de mezcla con el producto obte
nido según el Ejemplo 1 no mostró ninguna depresión. El
rendimiento fué de 0,3 g.

Ejemplo 6. 17,6 g de 3,4-etilendioxi-fenilacetoni-
25 trilo (V) en 100 ml de tolueno fueron puestos en ebullición
bajo reflujo con 7,8 g de NaNH₂ hasta la terminación del
desprendimiento de amoniaco. Después de esto se añadió go
ta a gota una solución de 12,3 g de bromuro de isopropilo
en 30 ml de tolueno y a continuación una solución de 27,2
g de N-(gamma-cloropropil)-N-metil-homoveratril-amina (III)
30 en 50 ml de tolueno. En este caso se puede proceder también

12 DIC 1970

386397



añadiendo gota a gota primero el compuesto (III) y luego el bromuro de isopropilo, sin variar el resultado. La mezcla de reacción es puesta en ebullición bajo reflujo durante 2 horas más, y luego es tratada tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtienen 2 g de clorhidrato de alfa-isopropil-alfa- γ -(N-metil-N-homoveratril)- γ -aminopropil-3,4-etilendioxifenilacetoneitrilo, cuyo punto de fusión de mezcla con el producto obtenido según el ejemplo 1 no mostró ninguna depresión.

10 Con las determinaciones de toxicidad encontradas en perros mestizos (peso corporal de 8 hasta 14 kg) ayudándose del método de Litchfield y Wilcoxon, se encontró una DL₅₀ i.v. de 22,7 (19,9 hasta 26,1) mg de clorhidrato de alfa-isopropil-alfa- γ -(N-metil-N-homoveratril)- γ -aminopropil-3,4-etilendioxi-fenilacetoneitrilo kg de peso corporal. El compuesto muestra en perros mestizos, ya con una dosis de 0,08 mg/kg i. v., un claro efecto sobre los vasos coronarios. Este efecto fué determinado con ayuda de la medición de la saturación con oxígeno de la sangre en el seno coronario del perro narcotizado. De esto se deduce una gran amplitud terapéutica, dado que la toxicidad intravenosa de la sustancia es más de 200 veces mayor que la dosis intravenosa terapéuticamente eficaz.

25 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 7 de Enero de 1.970, bajo el Nº P 20 00 435.7 - 42, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30

1.12.70

386397-9



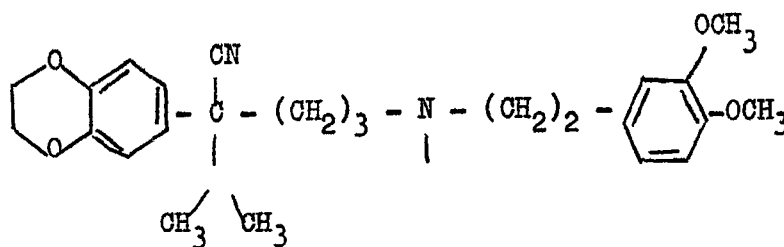
REIVINDICACIONES

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:

5

1.- Procedimiento para la preparación de alfa-isopropil-alfa-[(N-metil-N-homoveratril)-gamma-aminopropil]-3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo de la fórmula I

10

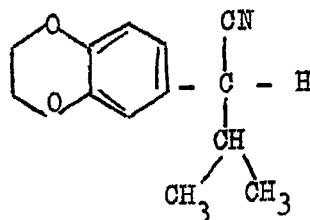


I

15

caracterizado porque, en presencia de agentes de condensación básicos, en un disolvente inerte: a) se hace reaccionar el 3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo de la fórmula II

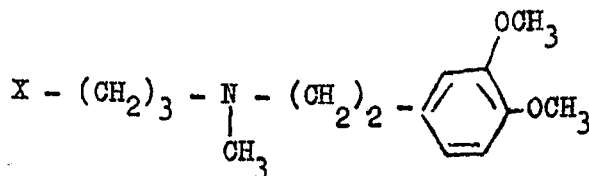
20



II

con el compuesto de la fórmula III

25

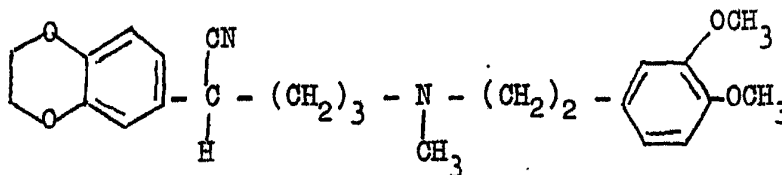


III



en que X representa un radical ácido capaz de reaccionar;
o b) se hace reaccionar el 3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo de la fórmula IV

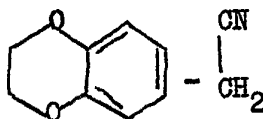
5



IV

10

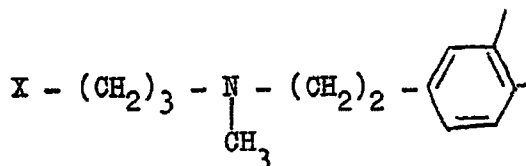
con un halogenuro de isopropilo; o c) se hace reaccionar el 3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo de la fórmula V



V

15

con el compuesto de la fórmula III

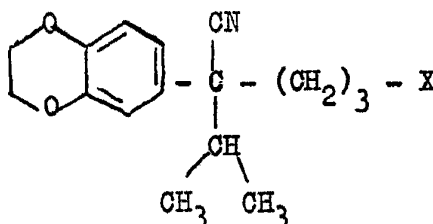


III

20

en que X tiene el significado arriba citado, y a continuación se hace reaccionar con un halogenuro de isopropilo;
o d) se hace reaccionar el 3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo de la fórmula VI

25



VI

30

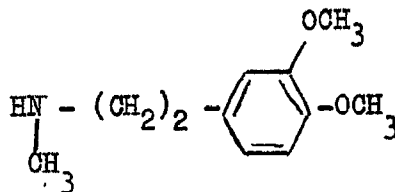
386397

-9



en que X tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de la fórmula VII

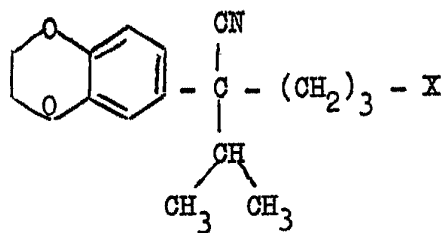
5



VII

o e) se hace reaccionar el 3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo de la fórmula VI

10

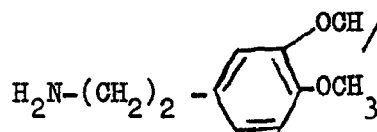


VI

15

en que X tiene el significado arriba citado, con un compuesto de la fórmula VIII

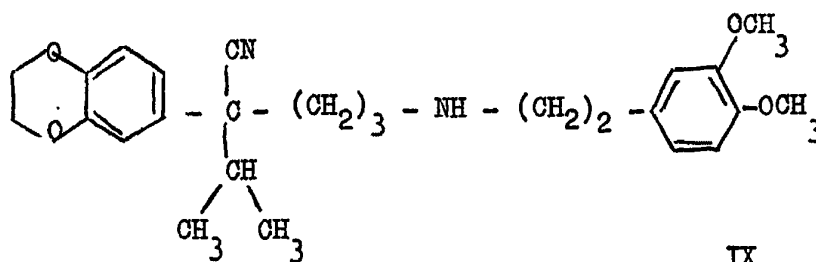
20



VIII

y se transforma el 3,4-etiléndioxi-fenilacetonitrilo obtenido de la fórmula IX

25



IX

30

386397

270



de manera de por sí conocida, en el compuesto N-metílico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque en calidad de agente de condensación básico se utiliza amida de sodio.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de disolvente se utiliza benceno, tolueno, xileno, éter dietílico, dioxano o amoníaco líquido.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma el compuesto de la formula I en sus compuestos por adición de ácido fisiológicamente compatibles, por tratamiento con ácidos.

15 5.- Procedimiento para la preparación de alfa-isopropil-alfa \angle (N-metil-N-homoveratril)-gamma-aminopropil-3,4-etilendioxi-fenilacetonitrilo.

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

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

27 OCT. 1973

20

Madrid,

P.A.

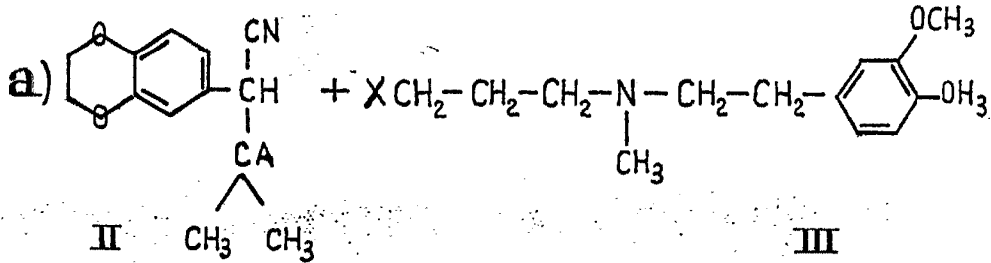
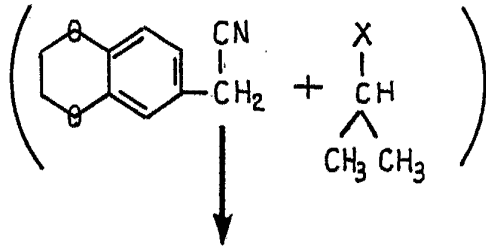
[Handwritten signature]
P.A.

24-10-73

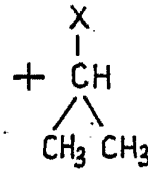
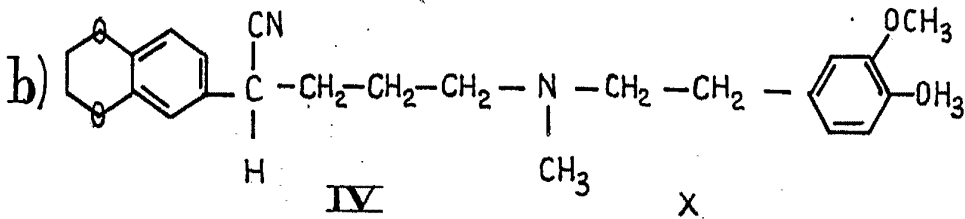
- 18 -

[Handwritten signature]

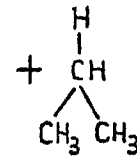
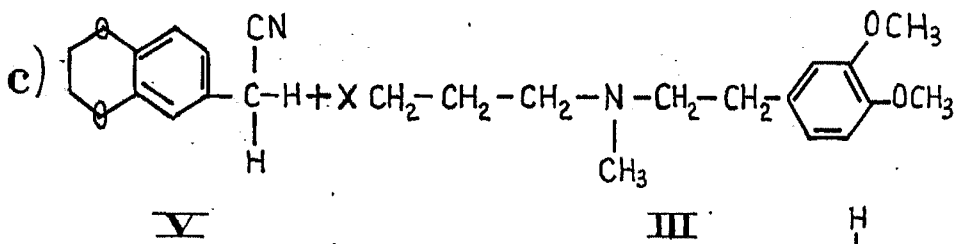
386397



Ejemplo 1 y 2



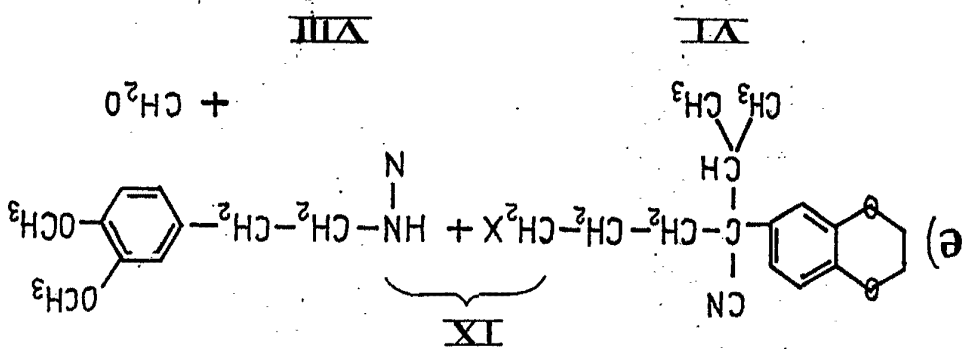
Ejemplo 5



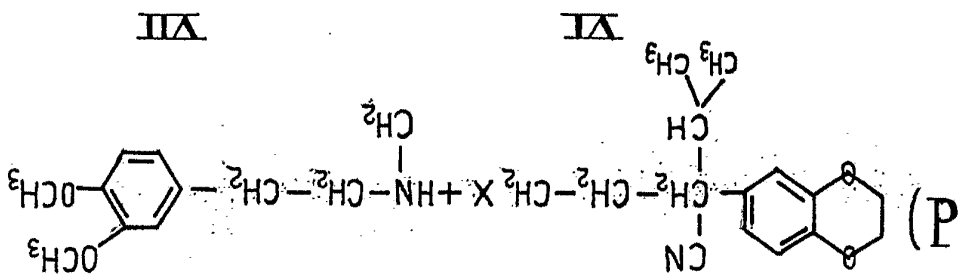
Ejemplo 6

Handwritten scribbles and a circled mark at the top of the page.

Beispiel 4: IX + CH₂O



Beispiel 3



386397