

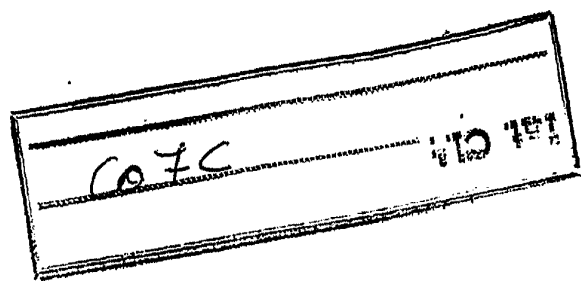


P.- 51.482
Tv/V/43763

404743

F.E. 7-3-75

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ALFA FARMACEUTICI S.p.A.

entidad italiana

establecida en Via Ragazzi del '99 n. 5, 40133, Bologna,
Italia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA NUEVA TIOAL-
COHILAMINA"

(Clase Internacional C07c)

22-1-75.

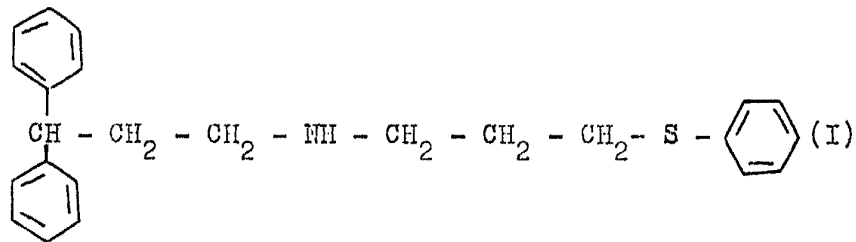
**POOR
QUALITY**



404743

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una nueva tioalcoholamina de fórmula:

5



10

y sus sales. La nueva tioalcoholamina de la invención posee propiedades farmacológicas valiosas.

15

El compuesto de la presente invención, que tiene la fórmula anterior (I), ha demostrado ser notablemente activo en presencia de las tres clases principales de úlceras experimentales, muestra una actividad espasmolítica débil y puede emplearse útilmente en terapéutica humana.

20

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (I) anterior incluyen sales que se forman a partir de ácidos que no aumentan la toxicidad intrínseca del compuesto presente. Estos ácidos pueden ser tanto inorgánicos como orgánicos.

25

Como ácidos inorgánicos pueden utilizarse los siguientes, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido

20.8.72

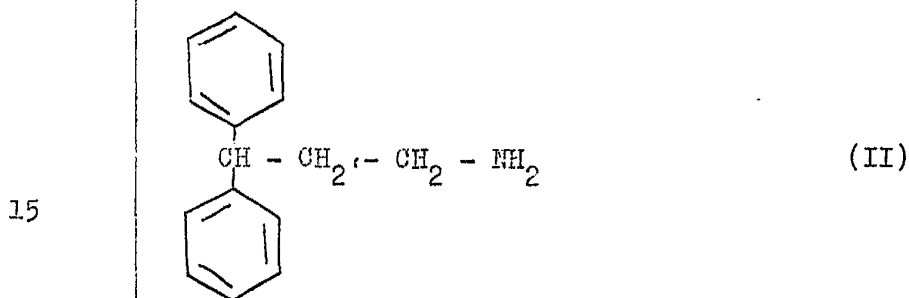


404743

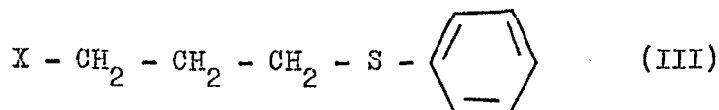
bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido pirofosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico.

5 Como ácidos orgánicos que son farmacéutica-
mente aceptables, pueden utilizarse, por ejemplo, áci-
do acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido tar-
tárico, ácido málico y ácido cítrico.

10 El compuesto de la fórmula (I) anterior se
prepara conforme a la presente invención condensando
una amina de fórmula:

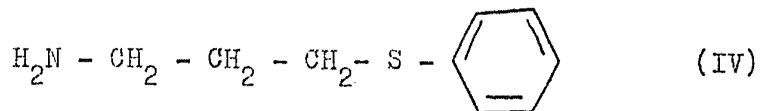


20 o una de sus sales, con un compuesto halogenado de fór-
mula:



o condensando una amina de fórmula:

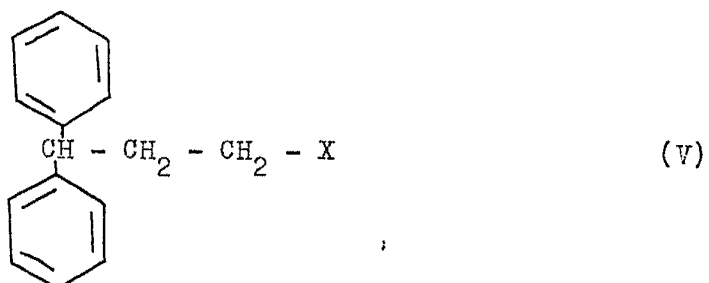
404743



5

o una de sus sales, con un compuesto halogenado de fórmula:

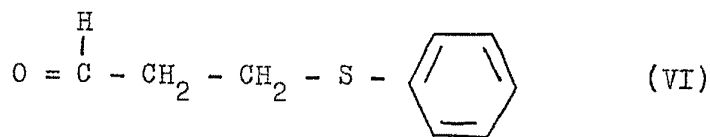
10



15

en donde X representa un halogeno seleccionado entre cloro, bromo y yodo. Todavía según otro método de la presente invención el compuesto de fórmula (I) puede prepararse condensando una amina de fórmula (II) con un compuesto carbonílico de fórmula:

20



25

y reduciendo el producto de condensación al compuesto (I).

404743

29



La condensación de los compuestos (II) y (III) y de los compuestos (IV) y (V) se lleva a cabo

5 a) mediante adición de la amina de fórmula (II) al compuesto halogenado de fórmula (III) a una temperatura comprendida entre 30° y 100°C, durante un período de 3 a 6 horas, preferiblemente en solución y bajo atmósfera inerte, o

10 b) mediante adición de la amina de fórmula (IV) al compuesto halogenado de fórmula (V) a una temperatura comprendida entre 30° y 100°C durante un período de 3 a 6 horas, preferiblemente en solución y bajo atmósfera inerte.

15 Ambas reacciones a) y b) se llevan a cabo en presencia de un agente de fijación de ácido que separa el ácido halogenohídrico a medida que se forma.

20 Una vez terminada la reacción, se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 30° y 100°C durante un período de tiempo comprendido entre 3 y 6 horas, y después se deja en reposo la mezcla de reacción durante unas 12 horas a temperatura ambiente.

25 Después de separar el precipitado, el compuesto de la invención se recupera del filtrado en forma de base libre mediante técnicas convencionales, tales como concentración a pequeño volumen, disolución del

404743



residuo en cloroformo, tratamiento con un ácido, lavado con agua y alcalinización con hidróxido amónico.

El producto bruto se obtiene en general como aceite espeso que solidifica por adición de disolventes orgánicos; el sólido bruto puede purificarse por cristalización.

Como ya se ha mencionado, la reacción de condensación anterior se lleva a cabo de preferencia en disolventes tales como alcoholes alifáticos, éteres alifáticos o aromáticos, o hidrocarburos alifáticos o aromáticos, por ejemplo metanol, etanol, propanol, etilén glicol, éteres monoalcohólicos del etilén glicol, éteres dialcohólicos del etilén glicol, anisol, ligroina, benceno y tolueno.

Los agentes básicos adecuados que separan el ácido halogenohídrico a medida que se forma en la reacción de condensación, incluyen, por ejemplo, colidina, piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-di-etilanilina, trietilamina y quinoleina.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) pueden obtenerse por salificación en disolventes en los que es soluble la base libre, por reacción con una cantidad equivalente de ácido o disolviendo gradualmente la base libre en una solución del ácido.



404743

La invención se ilustra mediante el Ejemplo siguiente.

Ejemplo.-

5 Se añadieron lentamente 120 g de 3-tiofenil-1-bromopropano caliente a una solución de 110 g de 3,3-difenil-propilamina en isopropanol y 150 ml de trietilamina, bajo una corriente de nitrógeno.

10 La mezcla se calentó después a reflujo durante 5 horas y se dejó en reposo durante 12 horas a temperatura ambiente.

15 El bromhidrato de trietilamina que precipitó se filtró y el filtrado se concentró. El residuo oleoso se disolvió en cloroformo y la solución se saturó después con cloruro de hidrógeno gaseoso, lavándose después varias veces con agua caliente. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y después de esto se evaporó el disolvente.

20 El residuo oleoso se hizo sólido por adición de una mezcla 1 : 1(v/v) de isopropanol y éter, después de lo cual el producto se recristalizó en isopropanol.

Se obtuvieron 50 g de producto que tenía un punto de fusión de 115° a 116°C.

	Análisis:	C %	H %	N %
	Calculado para C ₂₄ H ₂₈ N Cl S	72,42	7,09	3,51
25	Encontrado	72,73	7,25	3,63



404743

Sobre el compuesto antes preparado se han llevado a cabo los siguientes estudios de toxicología:

- 1.- Toxicidad aguda en el ratón y en la rata
- 2.- Toxicidad subaguda en la rata (28 días)
- 5 3.- Toxicidad crónica en la rata (13 semanas)
- 4.- Toxicidad crónica en la rata y en cerdos enanos (26 semanas)
- 5.- Teratología en ratas y en conejos.

10 1.- Toxicidad aguda en el ratón y en la rata

En la tabla que figura a continuación se muestran los valores de la DL_{50} de la sustancia después de una sola administración por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea y oral.

15

		(*) DL_{50} (mg/kg)			
VIA		RATON (Suizo)		RATA (Wistar)	
	SEXO			SEXO	
20	i.v.	M	17,15 (16,59 - 17,76)	H	19,70 (19,16-20,25)
	i.p.	M	39,40 (24,38 - 63,54)	H	59,72 (38,52-92,57)
	s.c.	M	>1000	H	>1000
25	p.o.	M	>1000	H	>1000

20.8.72



404743

i.v. = intravenosa

i.p. = intraperitoneal

s.c. = subcutanea

p.o. = oral

5 (*) Método de Weil y Thompson (intervalo de confianza
 $p \leq 0,05$)

2.- Ensayo de toxicidad subaguda en la rata

Duración : 28 días

10 Animal : Ratas Wistar (Morini) de ambos sexos

Dosis : 50 mg/kg por via subcutánea

200 " por via oral

Observaciones :

-Signos

15 -Mortalidad

-Consumo de alimento

-Cambio de peso corporal

-Análisis de orina

-Hematología

20 -Química de la sangre

-Química del hígado

-Patología conjunta y análisis de peso de órganos

-Histología

Resultados :

25 Con ambas dosis ensayadas no aparecieron variaciones



404743

significativas respecto a los animales utilizados para el control.

3.- Ensayo de toxicidad prolongada en la rata.

5

Duración : 13 semanas

Animales : Ratas Wistar (Morini) de ambos sexos

Dosis : 150 mg/kg, via oral

Los mismos ensayos que para la toxicidad subaguda.

10

En ningún caso hay cambios significativos respecto a los animales utilizados para el control.

4.- Ensayo de toxicidad prolongada en la rata y en el cerdo enano.

15

Duración : 26 semanas

Animales : Ratas Wistar (Morini) de ambos sexos

Dosis : 25 - 75 - 150 mg/kg por via oral en la rata

500 mg por via oral en el cerdo enano

Los mismos ensayos que para la toxicidad subaguda.

20

En ningún caso hay cambios significativos respecto a los animales utilizados para el control.

5.- Teratología en la rata y en el conejo.

25

Toxicidad fetal en la rata :

el compuesto en cuestión ha sido administrado por



404743

via oral en dosis de 100 mg/kg durante 28 días.

En ambos ensayos se han tomado en consideración los parámetros siguientes :

- 5 -número de implantaciones embrionarias y su distribución en el cuello uterino
- número de reabsorciones
- número de fetos de partida
- número de fetos muertos
- 10 -incidencia, tipo y número de deformaciones
- peso de los fetos
- secciones histológicas longitudinales de los fetos "in toto"
- esqueletos de fetos (obtenidos mediante tratamiento con álcalis y coloración con Alizerina S)
- 15 -longitud de fémures y distribución en clases de frecuencia

La administración del compuesto en examen no modificó los parámetros tomados en consideración, en modo alguno.

20 Para examinar las propiedades farmacodinámicas del compuesto preparado con anterioridad, se han llevado a cabo los ensayos siguientes:

1.- Ensayos in vitro

- 25 a) Actividad antiespástica
- b) Unión del medicamento al receptor

404743

29



2.- Actividad anti-úlceroza

- úlcera restringida
- úlcera de Shay
- úlcera por reserpina
- úlcera por prednisona
- úlcera por histamina
- úlcera por serotonina
- úlcera por indometacina
- úlcera por glucosa

5

10

3.- Actividad analgésica y anéstésica

4.- Otras actividades farmacológicas.

1.- Ensayos in vitro

a) Actividad antiespástica

15

Se ha ensayado en secciones de órganos aislados de ratas y de cobayas, en comparación con histamina, acetilcolina, serotonina, bradiquinina, $BaCl_2$ y oxitocina.

20

En la tabla siguiente se muestran los tantos por ciento de inhibición y las DE_{50} pertinentes:

20.8.72

29 AGO 1972



404743

ENSAYOS	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	DE 50
Acetilcol.	68,0	84,0	22,0	2 10^{-5}
5 H	71,5	36,9	28,3	4 10^{-5}
BaCl ₂	76,7	22,5	13,0	3 10^{-5}
BQ	69,0	17,0	-	3 10^{-5}
5 HT	inhibición en función del tiempo de contacto			
10 OXIT	Aumento de contracciones			

b) Unión del medicamento al receptor:

La duración del tiempo de ocupación de compartimentos del receptor, ha sido determinada midiendo la duración de la acción anti-serotonínica in vitro.

2.- Actividad anti-úlcero

Tal actividad evaluada mediante ensayos por diversos mecanismos de acción, se resume en la tabla que figura a continuación:

404743



E N S A Y O	Dosis	VIA	INHIBICION	
	mg/kg		%	
5	Ulcera restringida	5	oral	51
		10	"	58
		20	"	63
	Ulcera de Shay	10	s.c.	45
		20	" "	50
10	Ulcera por reserpina	20	s.c.	48
	Ulcera por prednisona	10	i.m.	75
	Ulcera por histamina	50	oral	63
		100	"	92
		10	s.c.	82
		20	" "	92
15	Ulcera por serotonina	10	s.c.	75
		50	oral	72,5
	Ulcera por indometacina	25	oral	60
		50	"	73
		125	"	76
	250	"	88	
	Ulcera por glucosa	50	oral	64

20

3.- Actividad analgésica y anestésica

La actividad analgésica ha sido evaluada mediante los ensayos siguientes :

25

- contracciones inducidas por sustancias químicas
- pinza en la cola de la rata

20.8.72

404743



En ambos ensayos el producto ha resultado inactivo

La actividad anestésica ha sido estudiada mediante los ensayos siguientes :

- anulación del reflejo palpebral córneo en el conejo
- anestesia por infiltración en el cobaya.

En el primer ensayo, el compuesto de ejemplo 1, ha resultado mucho más activo que la lidocaina, utilizada como producto de comparación, a la misma concentración (1%).

En el segundo ensayo de ejemplo la actividad de I resultó igual a la de la lidocaina (0,1%)

4.- Otras actividades farmacológicas

-Edema por dextrano

A dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg administradas respectivamente por vía subcutánea y por vía oral, el compuesto inhibe del orden del 50% la formación de edemas en la pata de la rata.

-Peristaltismo intestinal

No hay cambios de motilidad ni de paso intestinal.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Italia, el 15 de Julio de 1.971, bajo el Nº 3476 A/71, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

404743

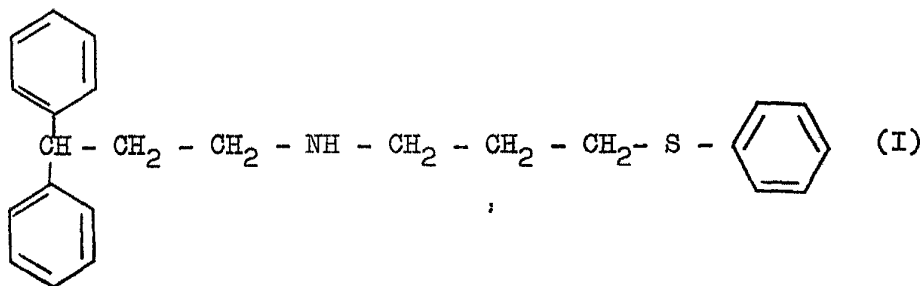
28 ENE 1975

REIVINDICACIONES

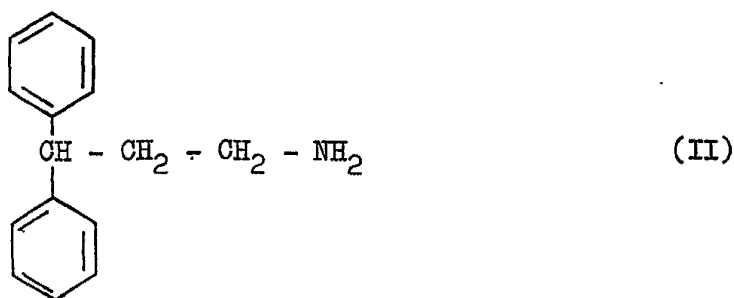
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5

1ª.- Un procedimiento para preparar una nueva tioalcoholamina de fórmula



que posee propiedades farmacológicas, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende condensar una amina de fórmula



22-1-75.

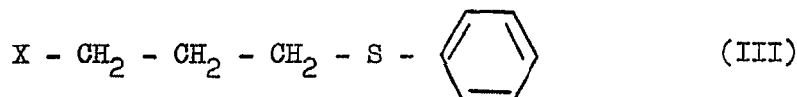
Kg

404743

28



con un compuesto halogenado de fórmula:



en las que X representa un halógeno seleccionado entre cloro, bromo y yodo, en un gas inerte, a una temperatura comprendida entre 300 y 1000°C, preferiblemente en un disolvente.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la condensación se lleva a cabo en un disolvente tal como un alcohol alifático, aromático, un éter alifático o aromático, o un hidrocarburo aromático o alifático, por ejemplo metanol, etanol, propanol, etilén-glicol; éter monoalcohílico del etilén-glicol, éter dialcohílico del etilén-glicol, anisol, ligroína, benceno y tolueno.

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, en el que la condensación se lleva a cabo en presencia de un agente básico capaz de fijar el ácido a medida que se forma en la reacción.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que el agente básico se selecciona entre

22-1-75.

Key

404743

28



quinoleína, piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, trietilamina y colidina.

5a.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA NUEVA TIOALCOHILAMINA.

5

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

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

Madrid,

28 ENE. 1975

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

22-1-75.

G.D.S.-

- 18 -

Reg