

29



PATENTE DE INVENCION

9254/22.

404929

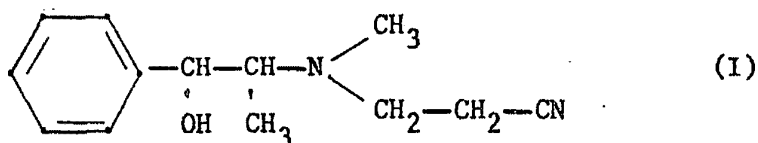
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL (N-METIL N- β -CIANO-
ETIL) AMINO-2 FENIL-1 PROPANOL-1

Solicitante SYNHELABO, entidad francesa, residente en 1 avenue
de Villars, Paris, Francia.

La presente invención tiene por objeto un proce-
dimiento para la obtención del (N-metil N- β -ciano-etil)
amino-2 fenil-1 propanol-1 de fórmula



5. La molécula del compuesto (I) comprende dos carbonos asimétricos y puede por tanto existir, bajo cuatro formas ópticamente activas enantiomorfas 2 a 2 ó en forma de mezclas. Estas diferentes formas constituyen parte de la presente invención, siendo el compuesto preferido el isómero L-éviro.
10. Constituyen igualmente parte de la invención las sales de adición que forma la sustancia (I) con todos los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, entre los cuales algunos como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, tartárico, cítrico, etc..., están desprovistos de propiedades farmacológicas propias, mientras que otros aportan una actividad complementaria a la del compuesto (I), como es el caso de la teofilina y del ácido teofilina etanoico-7, por ejemplo,
15. La invención comprende igualmente un modo de preparación del compuesto (I), según el cual se hace reaccionar sobre el N-metilamino-2 fenil-1 propanol-1 un exceso de acrilonitrilo, una parte de este último sirve como disolvente. Se efectúa la condensación, bien a la temperatura ambiente, bien a la temperatura del reflujo. El derivado (I) buscado se aísla entonces evaporando el disolvente.
20. Las sales de adición de (I) se preparan por los métodos conocidos. Por ejemplo, se prepara el clorhidrato disolviendo la base (I) en una mezcla a partes iguales de alcohol y de éter y haciendo pasar en la solución obtenida una corriente de ácido clorhídrico hasta el final de la precipitación.
- 25.
- 30.



Se preparan los enantiomorfos (I), bien desdoblando el racemato (I) por los procedimientos clásicos, bien utilizando para la síntesis un N-metil-amino-2 fenil-1 propanol-1 ópticamente activo.

5. La invención comprende finalmente los usos industriales y más particularmente los usos farmacéuticos del compuesto (I). Este posee propiedades farmacológicas que justifican su empleo en terapéutica. A título de ejemplo, damos a continuación los resultados de un estudio comparativo de su antípoda L-éviro (compuesto A) y de la epidrina (compuesto E).

10. 1/ - PROPIEDADES BRONCODILATADORAS

15. Se ponen en evidencia por el método de Konzett y Rössler (Arch. exp. Path. Pharmac. 1940, 195, 71-74), modificada por Halpern (Arch. int. Pharmacodyn., 1942, 68, 339-408).

20. Los compuestos A y E se administran por vía intravenosa o por vía intraduodenal y se examina su efecto (potencia y duración) sobre el tonus de los bronquios y sobre el broncoespasmo provocado por la inyección intravenosa de la acetil colina (50 mg/Kg).

a) Actividad de los compuestos A y E administrados por vía intravenosa.

α .- A la dosis de 1 mg/Kg.

25. En algunos minutos, se comprueba una pequeña disminución del tonus de los bronquios y una inhibición parcial y a veces total del broncoespasmo acetilcolínico cuya duración es de una hora como mínimo y frecuentemente está comprendida entre 2 y 3 horas. En promedio, el efecto del compuesto A es de 1,6 veces mas duradero que el del compuesto E.
- 30.



β .- A la dosis de 2,5 mg/Kg.

5. Casi inmediatamente después de la inyección, se comprueba una fuerte disminución del tonus brónquico y una elevada inhibición, frecuentemente total, del broncoespasmo acetilcolínico. El efecto de las dos sustancias es muy duradero y sobrepasa siempre 180 minutos. En promedio, la duración de acción del compuesto A es de 1,5 veces mayor que la del compuesto E.

10. b) Actividad de los compuestos A y E administrados por vía intraduodenal a la dosis de 5 mg/Kg.

15. Los dos compuestos son muy activos a partir de la dosis de 5 mg/Kg, lo cual, en 20 minutos, provoca una disminución del tonus de los bronquios así como una fuerte y duradera inhibición del broncoespasmo acetilcolínico, lo que demuestra que el compuesto A es rápidamente resorbido por el tubo digestivo como el compuesto E. En este caso también se comprueba que la acción de A es más duradera que la de E.

2/ - AUSENCIA DE ACCION EXCITANTE DEL COMPUESTO DE LA INVEN-
CION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

20. a) Ausencia de antagonismo frente al sueño provo-
cado por el hexobarbital.

Se utilizan lotes de 10 ratones Swiss machos: un lote sirve de testigo y los restantes se tratan.

25. Se inyecta a todos los animales, por vía intraperitoneal, 100 mg/Kg de hexobarbital. Los del lote testigo no reciben otro tratamiento. Estos lotes tratados reciben, por vía intraperitoneal, 30 minutos antes de la inyección hexobarbital, dosis variables de compuesto E o de compuesto A.

30. Se compara la duración media del sueño de los lotes tratados a la duración media del sueño del lote testigo. Los



resultados están dados en la tabla siguiente.

5.

dosis (mg/Kg)	disminución (%) de la duración del sueño con el hexobarbital después	
	compuesto E	compuesto A
10	20	-
20	43	-
40	46	0
80	52	3
160	-	0

10.

b) Efecto sobre la actividad espontánea del Ratón.

15.

Tres lotes de 6 ratones Swiss se utilizan: un lote testigo, dos lotes tratados per. os, el primero por medio de un compuesto E (40 mg/Kg), el segundo por medio del compuesto A (40 mg/Kg). Cada animal se coloca aisladamente en la caja de un actímetro con célula foto-eléctrica (Apelab, rue des Ecoles, Bagneux, constructor) y sus movimientos acumulados son registrados de hora en hora durante las 8 horas consecutivas a la administración de los compuestos A y E (lotes tratados) o de agua destilada (lote testigo). Los resultados son los siguientes:

20.

25.

Tiempo transcurrido a partir del comienzo de la experiencia (en h)	número de movimientos acumulados		
	lote testigo	lote E	lote A
1	345	150	190
2	480	400	250
3	570	660	290
4	675	900	375

30.



5	750	1150	525
6	800	1490	650
7	820	1640	850
8	910	1990	1010

5.

Así, el compuesto de la invención no ejerce, contrariamente a la efedrina, ninguna acción estimulante notable sobre el sistema nervioso central.

3/ - AUSENCIA DE ACCION DEL COMPUESTO DE LA INVENCION SOBRE LA TEMPERATURA CENTRAL

10.

Se utilizan tres lotes de 5 ratas de las cuales se registra la temperatura rectal durante 6 horas. Al tiempo 0, dos lotes (lotes tratados) reciben, el uno 40 mg/Kg de compuesto A, el otro 40 mg/Kg de compuesto E.

15.

Tiempo transcurrido a partir del comienzo de la experiencia (en h)	Variaciones de la temperatura media del lote (en °C) con relación a la temperatura media inicial		
	lote testigo	lote E	lote A
1	- 0,15	- 0,33	- 0,15
2	- 0,34	+ 0,04	- 0,30
3	- 0,34	+ 0,15	- 0,07
4	- 0,41	+ 0,15	- 0,13
5	- 0,41	+ 0,50(ж)	- 0,17(жж)
6	- 0,24	+ 0,50(ж)	- 0,17(жж)

20.

25.

(ж) este valor difiere significativamente del valor correspondiente registrado en el lote testigo.

(жж) este valor difiere significativamente del valor correspondiente registrado en el lote E.

30.



Así, contrariamente a la efedrina, el compuesto de la invención no modifica sensiblemente la temperatura rectal.

4/ - EFFECTOS CARDIOVASCULARES

5. El estudio comparativo de los compuestos A y E inyectados el uno y el otro por vía intravenosa en el caso del Perro cloralosado muestra:

a) - Acción sobre la presión arterial media.

La hipertensión máxima tras la inyección es en promedio de 300 mmHg con A y 75 mmHg con E.

10. b) - Acción inotropa.

El aumento de la fuerza contractil del corazón, evaluada en unidades arbitrarias, es de 3 con el compuesto A y 10 con E.

c) - Presión ventricular derecho.

15. El aumento de esta presión es de 12 mmHg con A y 37 mmHg con E. El compuesto A se distingue por tanto del compuesto E por efectos cardiovasculares netamente atenuados, lo que constituye una ventaja terapéutica.

5/ - TOXICIDAD

20. a) - Se determina, según Litchfield y Wilcoxon (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1949, 96, 2, 99-113), Las DL 50 de los compuestos A y E administrados por diferentes vías en el caso del Ratón Swiss aislado:

. vía intravenosa,

25. DL 50 de A 211 (194 - 230) mg/Kg

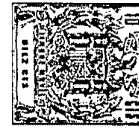
DL 50 de E 108 (103 - 114) mg/Kg

. vía oral,

DL 50 de A 1310 (945 - 1820) mg/kg

DL 50 de E 900 (670 - 1200) mg/kg

30. b) - Se estudia el efecto del agrupamiento de los



animales sobre la toxicidad de los compuestos A y E administrados por vía oral en el caso del Raton Swiss agrupados en lotes de 10. En estas condiciones, las DL 50 de A y E, determinadas según Litchfield y Wilcoxon, son las siguientes:

- 5. DL 50 de A 800 (610 - 1050) mg/kg
- DL 50 de E 320 (200 - 510) mg/kg

El fenómeno de toxicidad de grupo es mucho mas importante para E que para A, lo que aporta una prueba suplementaria de la bajísima acción excitante del compuesto A sobre el sistema nervioso central.

10.

En resumen, el compuesto de la invención se caracteriza con relación a la efedrina de la cual deriva:

- . por una toxicidad netamente menor (por vía intravenosa tanto como por vía oral);
- 15. . por una actividad broncodilatadora mas duradera;
- . por la ausencia o la fuerte atenuación de ciertas acciones secundarias perjudiciales tales como la estimulación central, la hipertensión arterial general, la hipertensión ventricular derecha y la acción inotropa positiva,
- 20. frecuentemente consideradas como indeseables en el caso de los pacientes tratados por medio de la efedrina.

Las aplicaciones terapéuticas del compuesto de la invención comprenden principalmente su empleo en el tratamiento de diversas disneas con relación con un aumento del tonus de los bronquios: asma puro, asma intricado, bronquitis crónicas, etc..... A este efecto, el compuesto de la invención se administra por las vías parenteral, endonasal, oral, pulmonar y rectal.

25.

La invención comprende como consecuencia todas las composiciones farmacéuticas que contengan el compuesto (I)

30.



como principio activo en asociación con cualquier excipiente apropiado para su administración por las vías enumeradas anteriormente.

5. Estas composiciones pueden contener igualmente otras sustancias medicamentosas con las cuales el compuesto (I) sea farmacéuticamente y terapéuticamente compatible.

10. Para la utilización por vía parenteral, sub-cutánea o intramuscular, se utilizan soluciones acuosas inyectables que contienen por toma unitaria 0,001 a 0,05 g. de una sal del compuesto (I).

Para la utilización por vía endonasal, se utilizan soluciones acuosas de sales del compuesto (I), u oleaginosas del compuesto (I) en estado de base, que contengan de 0,2 a 2 por 100 (p/v) de principio activo.

15. Para la utilización por vía oral, se utiliza todas las formas sólidas (comprimidos, gelulas, cápsulas, etc.) o líquidas (jarabes, elixires, suspensiones, etc.) que contengan el compuesto (I) o sus sales, pudiendo variar la toma unitaria entre 0,005 y 0,05 g. y la dosis diaria entre 0,01 y 0,20 g.

20. Para la utilización por vía pulmonar, se utilizan soluciones acuosas de una sal del compuesto (I) que contengan 0,2 a 2 por 100 (p/v) de principio activo.

25. Para la utilización por vía rectal, se utilizan supositorios que contengan de 0,01 a 0,05 de principio activo que se prescribe a razón de dos a tres por día.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

EJEMPLO 1

30. (N-metil N- β -ciano-etil)amino-2 fenil-1 propanol-1 L-evitro.



- En un matraz de 50 ml coronado por un refrigerante de reflujo, provisto de una trampa de cloruro de calcio, se introducen 11 g. (0,208 mol/g.) de acrilonitrilo y 16,5 g. (0,1 mol/g.) de N-metilamino-2 fenil-1 propanol-1 L-éviro. Se abandona la mezcla durante cuatro días a la temperatura ambiente, agitándola, a continuación se la lleva a la temperatura del reflujo durante nueve horas. Se evapora el exceso de acrilonitrilo al baño maría bajo vacío y se abandona durante cuatro días a la temperatura ambiente el residuo viscoso, que cristaliza poco a poco. P.F. 40-45° (rendimiento = 98 %).
5. 10.

EJEMPLO 2

Clorhidrato de (N-metil N-β-ciano-etil)amino-2 fenil-1 propanol-1 L-éviro.

- Se disuelven 21,4 g. (0,098 mol/g.) de (N-metil N-β-ciano-etil)amino-2 fenil-1 propanol-1 L-éviro, en 200 ml de una mezcla a partes iguales de alcohol etílico y de éter y se hace pasar en esta solución una corriente de ácido clorhídrico hasta el final de la precipitación. Se escurre el clorhidrato formado, se le lava sucesivamente con la mezcla a partes iguales de alcohol etílico y de éter, a continuación con éter solamente. Se le seca con aire y se le recristaliza en 200 ml de alcohol metílico.
15. 20.

- Se recristalizan así 17,5 g. (rendimiento = 70 %) de clorhidrato de (N-metil N-β-ciano-etil)amino-2 fenil-1 propanol-1 L-éviro, en forma de un compuesto cristalizado blanco soluble en agua, que funde a 199-201° C.
- 25.

30.

Análisis :	C ₁₃ H ₁₉ ClN ₂ O	(254,5)			
Calc. %	C 61,30	H 7,47	N 11,00	Cl 13,95	O 6,29
Enc. %	61,24	7,53	11,10	13,83	6,47
	61,46	7,70	11,27	13,91	



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas,

5.

son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que

10.

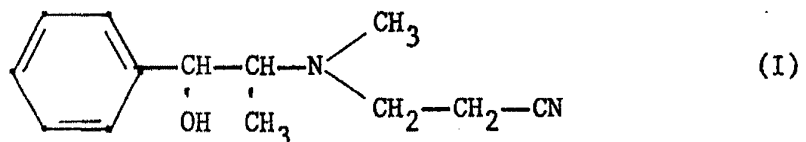
el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 15 de julio de 1971, bajo el número 71 25855; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre :

15.

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL (N-METIL N- β -CIANO-ETIL) AMINO-2 FENIL-1 PROPANOL-1; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención del (N-metil N- β -ciano-etil)amino-2 fenil-1 propanol-1, de fórmula (I) :

20.



25.

en forma de sus cuatro formas ópticamente activas enantiomorficas 2 a 2 ó en forma de mezclas, así como las sales de adición que forma con los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se condensa el N-metil-amino-2 fenil-1 propanol-1 con un exceso de acrilonitrilo, sirviendo una parte de este último como disolvente.

30.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque la condensación se efectúa a la temperatura ambiente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

29 NOV 1972



terizado porque la condensación se efectúa a la temperatura del reflujo del medio reaccional.

4.- Procedimiento para la obtención del (N-metil N- β -ciano-etil)amino-2 fenil-1 propanol-1, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

29 NOV. 1972

Madrid,

SYNTHELABO.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
S. S. Compañía de Gestión y Asesoría

