

412203

412203



Int. Cl.<sup>2</sup>: C07C, C07D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de -  
Invención que, por veinte años, se solicita para todo el -  
territorio nacional, a favor de la firma CENTRE EUROPEEN -  
DE RECHERCHES MAUVERNAY "CERM", Société Anonyme, de nacio-  
nalidad francesa, residente en 63000 - RIOM (Francia), Rou-  
te de Marsat, con prioridad de la Patente francesa núm. -  
72 07 647, de fecha 6 de Marzo de 1.972, - - - - -

p o r

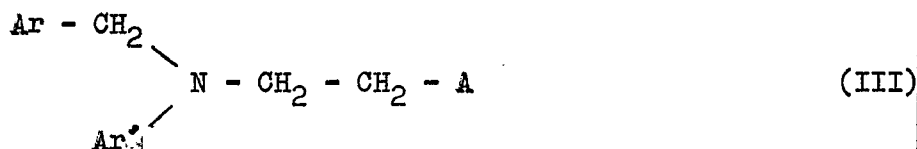
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS -  
QUIMICOS DE ACCION CARDIOVASCULAR"

La presente invención tiene por objeto una nueva fami-  
lia de propilaminas, sus aplicaciones y, sobre todo, su -  
procedimiento de preparación. Esta familia, puede ser defi-



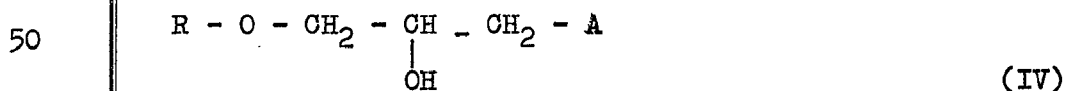


35 Por otra parte y por sus propiedades antihistamínicas, se conocen igualmente los compuestos que responden a la fórmula general:



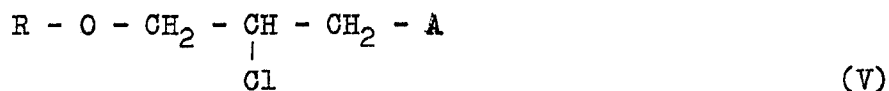
40 en la que A tiene la misma significación que para las fórmulas I y II, siendo Ar y Ar' unos agrupamientos aromática (Ehrhart/Ruschig Arzneimittel I páginas 208-210).

Los compuestos que se obtienen por el procedimiento de la invención y que responden a la fórmula I son por tanto nuevos con respecto a este estado de la técnica y, juzgar por lo sabido, no han sido aún descritos en la literatura. La invención también se refiere a un procedimiento para su preparación a partir de los amino-alcoholes de estructura general:



50 en la que R y A tienen las mismas significaciones que para la fórmula I.

Los amino-alcoholes IV, son tratados en una primera fase por el cloruro de tionilo en un solvente apropiado tal como el cloroformo, para obtener los derivados clorados de estructura general V;

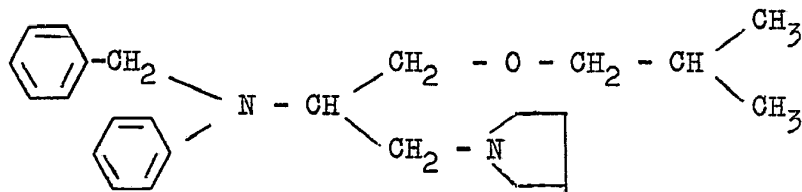


60 En una segunda fase, estos últimos compuestos son condensados con las aminas de tipo  $\text{Ar} - \text{CH}_2 - \underset{\text{H}}{\text{N}} - \text{Ar}'$  previamente sodadas con el amiduro de sodio, para obtener los compuestos según la invención.



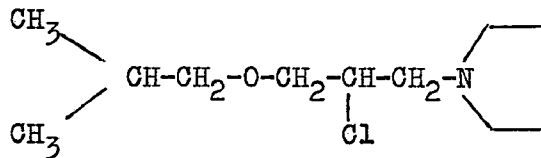
65 Forman igualmente parte de la invención, las sales de adición de los compuestos de fórmula I, con los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables.

A título de ejemplo no limitativo, se describe seguidamente con más detalle la síntesis del 1-⟨3-Isobutoxi-2-(fenil Bencil)-amino⟩ -propilpirrolidina-clorhidrato (Compu<sup>o</sup> 70 puesto núm. 1).



1º)

75 1ª Fase : Preparación de la 1-⟨3-isobutoxi-2-cloro⟩ -propil-pirrolidina



80 A 275 g de 1-⟨3-isobutoxi-2-hidroxi⟩ -propil-pirrolidina, en 350 ml de cloroformo, se añaden gota a gota 345 ml de cloruro de tionilo en 345 ml. de cloroformo, manteniéndose una temperatura de alrededor de 45°C.

85 Se calienta a reflujo hasta el final del desprendimiento gaseoso. El cloroformo y el exceso de cloruro de tionilo son separados bajo vacío. El residuo es vertido sobre 400 g de hielo machacado. Se alcaliniza mediante sosa y se extrae dos veces con 250 ml de éter.

La fase etérea es secada sobre SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhidro.

90 Después de la evaporación del solvente, el residuo es rectificado bajo vacío : se obtienen 220 g de producto.

$$E_3 = 96^{\circ} \quad n_{D^{24}} = 1.4575$$

412203



2º)

2ª Fase : Producto del título

95 A una solución de 92 g de N-Bencil-Anilina en 500 ml de Xileno anhidro, se añaden por partes 23,4 g de amiduro de sodio.

100 A continuación, se calienta a la temperatura de 130 - 135 °C durante 6 horas. Luego, manteniendo la temperatura a 110°C, se añaden 110 g del producto de la 1ª fase disueltos en 150 ml de Xileno y se calienta a 120 °C durante 6 horas.

105 Después de haber regresado a la temperatura ambiente, se añaden 200 ml de agua fría. La fase orgánica es separada y extraída por medio de una solución acuosa de ácido clorhídrico.

La fase acuosa, lavada dos veces con 100 ml de éter, es alcalinizada mediante Na OH al 50%. La base es extraída dos veces con 150 ml de éter.

110 Después de evaporación del éter, el residuo es destilado bajo vacío.

$$E_{0,1} = 184^{\circ}C$$

$$n_D = 1,5538$$

115 Así se obtienen 77g de base pura bajo la forma de un líquido viscoso.

El clorhidrato preparado en las condiciones habituales tiene por punto de fusión : F = 128°C.

Análisis:	C %	H %	N %
Calculados:	71,52	8,75	6,95
120 Hallados:	71,20	9,01	6,93

A título de ejemplos no limitativos, la siguiente Tabla da toda una serie de productos obtenidos, según la invención, por el procedimiento precedente.



412203

-6-

412203

COM- PUES- TO N°	Ar	Ar'	R	A	SALES FUN- TOS DE FU- SION	A N A L I S I S					
						Teo- ria	C Halla do	Teo- ria	H Halla do	Teo- ria	N Halla do
1					Clorhidra- to 128o	71,52	71,20	8,75	9,01	6,95	6,93
2					Fumarato 150o	67,08	66,90	7,66	7,20	8,69	8,75
3					Fumarato 98o	69,39	69,46	8,31	8,34	5,77	5,72
4					Fumarato 155o	68,16	68,42	7,32	7,30	6,35	6,31
5					Fumarato 195o	67,44	67,90	7,68	7,76	5,61	5,64
6					Clorhidra- to 133o	74,55	74,05	7,82	7,40	6,21	6,14

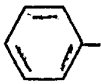
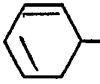

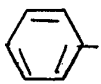


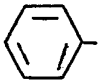
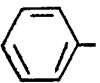
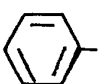
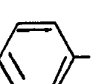

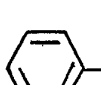
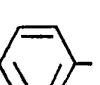
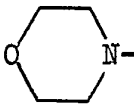
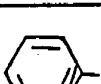

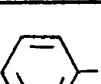
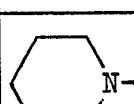
125

130

135

412203

-6-

COM-- PUES- TO N°	Ar	Ar'	R	A	SALES PUN- TOS DE FU- SION	C	
						Teo- rfa	Ha- do
125			$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH-CH}_2^-$		Clorhidra- to 128°	71,52	71
			$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH-CH}_2^-$		Fumarato 150°	67,08	66
130			$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH-CH}_2^-$	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{N-}$	Fumarato 98°	69,39	69
			$\text{CH}_3^-$		Fumarato 155°	68,16	68
135			$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH-CH}_2^-$		Fumarato 195°	67,44	67
			 $\text{CH}_2^-$		Clorhidra- to 133°	74,55	74

203

-6-

412203



R	A	SALES PUN- TOS DE FU- SION	ANALISIS					
			Teo- ria <sup>C</sup>	Halla- do	Teo- ria <sup>H</sup>	Halla- do	Teo- ria <sup>N</sup>	Halla- do
$\begin{array}{l} \diagup \\ \text{CH-CH}_2- \\ \diagdown \end{array}$		Clorhidra- to 128g	71,52	71,20	8,75	9,01	6,95	6,93
$\begin{array}{l} \diagup \\ \text{CH-CH}_2- \\ \diagdown \end{array}$		Fumarato 150g	67,08	66,90	7,66	7,20	8,69	8,75
$\begin{array}{l} \diagup \\ \text{CH-CH}_2- \\ \diagdown \end{array}$		Fumarato 98g	69,39	69,46	8,31	8,34	5,77	5,72
$\begin{array}{l} \diagup \\ \text{CH-CH}_2- \\ \diagdown \end{array}$		Fumarato 155g	68,16	68,42	7,32	7,30	6,35	6,31
$\begin{array}{l} \diagup \\ \text{CH-CH}_2- \\ \diagdown \end{array}$		Fumarato 195g	67,44	67,90	7,68	7,76	5,61	5,64
CH <sub>2</sub> -		Clorhidra- to 133g	74,55	74,05	7,82	7,40	6,21	6,14



La actividad farmacológica de los compuestos obtenidos según la invención en el dominio cardiovascular, ha sido experimentada sobre el perro de acuerdo con el siguiente protocolo:

140

Sobre el animal anestesiado con cloralosa y sometido a respiración artificial, se practica una toracotomía a la derecha para permitir una derivación de la sangre venosa senoidal y la colocación adecuada de los aparatos necesarios para registrar los parámetros siguientes:

145

- caudales del seno coronario,
- $P_v O_2$  de la sangre senoidal coronaria,
- amplitud de las contracciones del ventrículo derecho;

al mismo tiempo que se miden:

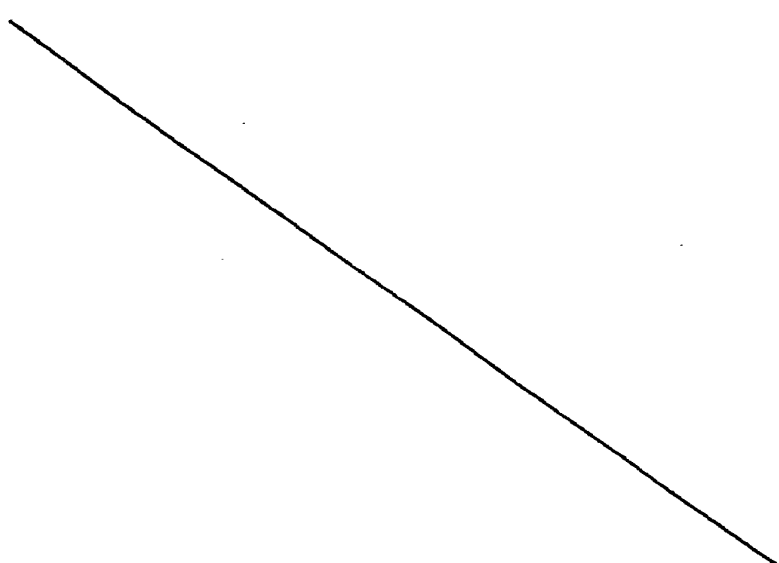
150

- la presión arterial al nivel de una arteria carótida primitiva.

- la frecuencia cardiaca por medio de cardiotaquimetría

155

La Tabla siguiente reagrupa las medidas efectuadas sobre estos diferentes parámetros, y los resultados se expresan en porcentaje de variación máxima con respecto a los valores antes del tratamiento.

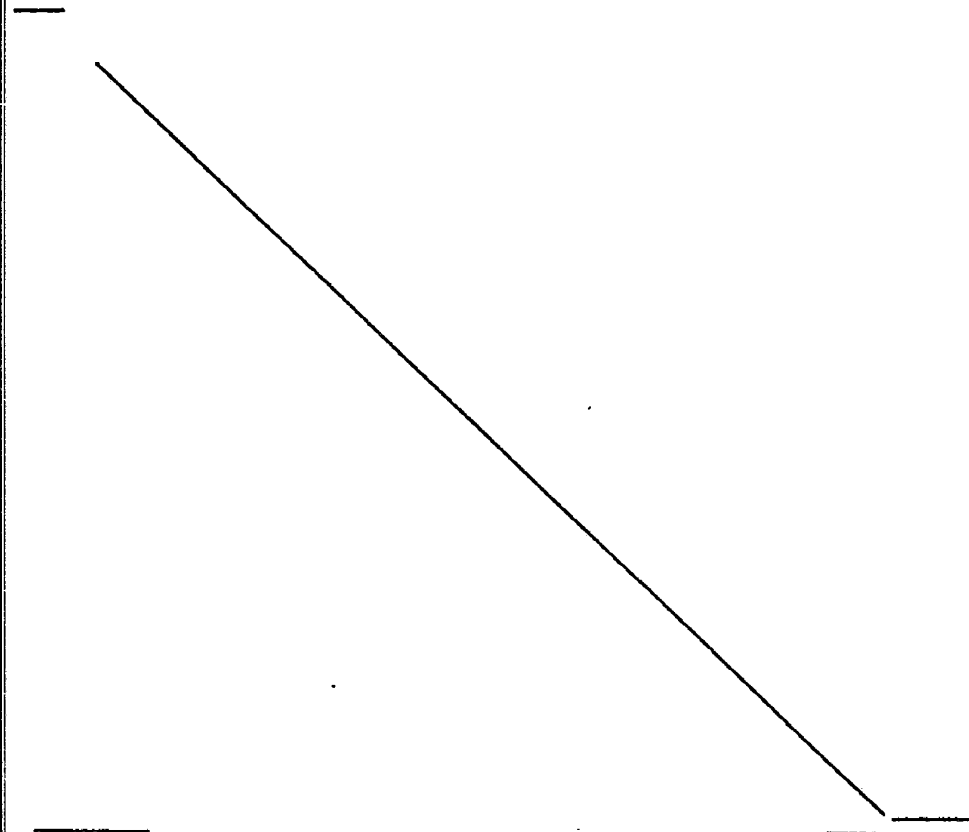




160

COM-- PUES-- TO Nº	DOSIS mg/kg	NUME RO ANI- MALES	CAUDAL CORONA- RIO	FRECUEN CIA CAR DIACA	P <sub>v</sub> O <sub>2</sub> SENOIDAL	PRESION ARTE--- RIAL	AMPLITUD DE LAS CONTRAC CIONES VENTRI- CULARES
	I.V.		%	%	%	%	%
1	2,5	7	+ 51,2	- 28,6	+ 119,2	- 39,8	- 0,7
	5	7	+ 36,9	- 31,8	+ 120,8	- 40,2	- 22,3
2	5	3	+ 55	- 28	+ 71	- 43	- 25,5
3	5	4	+ 117,8	- 19,2	+ 158	- 30,5	- 3
4	5	4	+ 110,5	- 14,5	- 56	- 26	+ 17,5
5	5	3	+ 24	- 3,5	+ 11,6	- 15	+ 1,5

165





170 Estos resultados muestran que, en conjunto, los productos estudiados poseen la capacidad de aumentar el caudal sanguíneo coronario, de reducir la frecuencia cardíaca y, sobre todo, con excepción del compuesto número 4, de aumentar el contenido en oxígeno de la sangre venosa cardíaca.

175 Esta última acción se traduce en un exceso de aportación en oxígeno con respecto a las necesidades del miocardio.

La presión arterial es bajada de manera rápida.

El inotropismo ventricular es poco modificado en la mayoría de los casos.

180 Muy especialmente, es de notar para el compuesto número 1, el muy importante aumento de la  $P_{vO_2}$  con respecto al crecimiento del caudal coronario, lo que no puede justificarse por la sola mejora circulatoria: la fuerte bradicardia provocada por el producto juega ciertamente un papel importante a este respecto.

185 Evidentemente, es interesante buscar sobre el compuesto número 1, la existencia de una acción sobre los receptores adrenérgicos de tipo  $\beta$  conforme al protocolo siguiente:

Sobre perros anestesiados como se ha dicho anteriormente, y sobre los cuales se registra:

- 190
- la presión arterial,
  - el inotropismo ventricular (amplitud de las contracciones del ventrículo derecho),
  - la frecuencia cardíaca;

195 se pone en situación un electrodo de estimulación sobre el ganglio estelar derecho. Los animales están con el tórax cerrado y en libre respiración.

La estimulación de los receptores adrenérgicos  $\beta$ , cardíacos y vasculares, se realiza mediante la estimulación eléctrica del ganglio estelar derecho o por inyección de

412203



200 isoprenalina (5 µg/kg) I.V. Las medidas son efectuadas antes y después de la administración del compuesto número 1, por vía I.V. a la dosis de 5 mg/kg.

205 La siguiente Tabla indica los porcentajes medios de inhibición de los efectos cardiovasculares de la isoprenalina y de los efectos cardíacos de la estimulación del ganglio estelar.

	Número de animales	PORCENTAJE DE INHIBICION DE:		
		Hipotensión	Taquicardia	Efecto inotropo positivo
210 ISOPRENALINA (5 µg/kg I.V.)	4	- 54 %	- 32,7 %	- 46,5 %
ESTIMULACION DEL GANGLIO ESTELAR	3		- 30 %	- 21,3 %

215 Estos resultados indican que se obtiene un efecto inhibitor parcial al respecto de los receptores adrenérgicos de tipo β a nivel cardiovascular.

220 En conclusión, parece que los componentes de esta serie de productos poseen un neto tropismo cardiovascular que se traduce en un mejoramiento de la circulación y de la oxigenación del miocardio asociado a una bradicardia.

225 Además de las propiedades generales de la serie, el compuesto número 1, presenta la interesante propiedad de ejercer efectos inhibidores con respecto a la estimulación de los receptores adrenérgicos β.

Las actividades farmacológicas de los compuestos que responden a la fórmula I permiten por tanto prever su aplicación en terapéutica humana como medicamentos destinados

412203



especialmente al tratamiento de:

230

- anoxias miocardiácas,
- insuficiencias coronarias, angor,
- infartos de miocardio,
- insuficiencias cardíacas asociadas a las perturbaciones de la circulación coronaria.

235

Asociados con los excipientes habituales, dichos compuestos pueden ser administrados por vía oral o rectal, a unas dosis diarias comprendidas entre los 100 y los 800 mg.

N O T A

240

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para todo el territorio nacional, con prioridad de la Patente francesa núm. 72 07 647, de fecha 6 de Marzo de 1.972, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

245

1ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS QUIMICOS DE ACCION CARDIOVASCULAR", caracterizado porque, en una primera fase, se hace reaccionar un aminoalcohol, de fórmula  $R - O - CH_2 - CHOH - CH_2 - A$ , con el cloruro de tionilo en un solvente apropiado tal como el cloroformo, para obtener un derivado clorado que, en una segunda fase, se hace reaccionar con una amina de fórmula  $Ar - CH_2 - NH - Ar'$  previamente sodada por medio de amiduro de sodio, con lo que se obtiene un compuesto que, a título de medicamento, puede ser aplicado al tratamiento de las anoxias miocardiácas, insuficiencias coronarias, angor, infartos de miocardio e insuficiencias cardíacas asociadas a las perturbaciones de la circulación coronaria, a través de las vías oral o rectal y con una posología diaria de 100 a 800 mg. los cuales nuevos compuestos constituyen una

250

255

*Ag*

