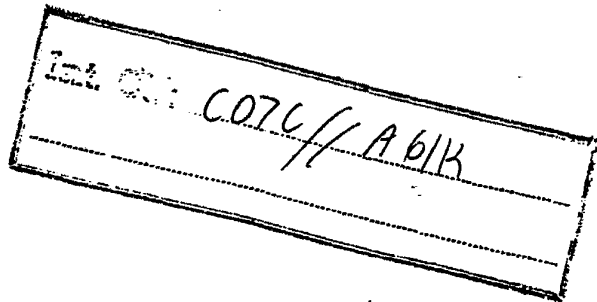


434219

28 ENE. 1975

P.- 59.587

S 05 A Div. I



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de ALFA FARMACEUTICI S.p.A,

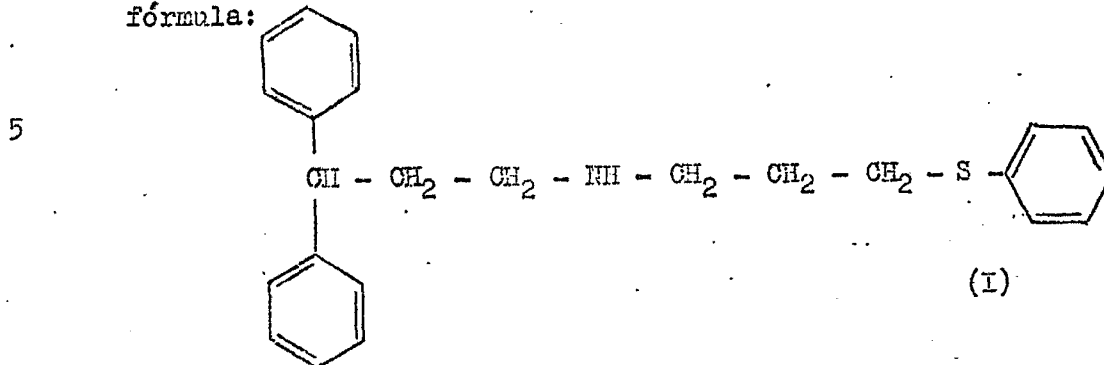
entidad italiana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA NUEVA TIOALQUILA
MINA"

(Clase Internacional C07c)

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar una nueva tio-alquilamina de fórmula:



10 y sus sales. La nueva tioalquilamina que se obtiene con el procedimiento de la presente invención, posee valiosas propiedades farmacológicas.

El compuesto obtenido mediante el procedimiento de la presente invención, que responde a la fórmula (I) arriba citada, ha demostrado ser notablemente activo en presencia de tres clases principales de úlceras experimentales; revela una débil actividad espasmolítica y puede emplearse provechosamente en la terapia humana.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto precedente de fórmula (I), incluyen sales que son formadas de ácidos que no aumentan la toxicidad intrínseca de dichos compuestos. Estos ácidos pueden ser tanto orgánicos como inorgánicos.

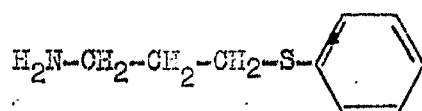
20 Como ácidos inorgánicos, pueden utilizarse por ejemplo los siguientes, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,

25

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

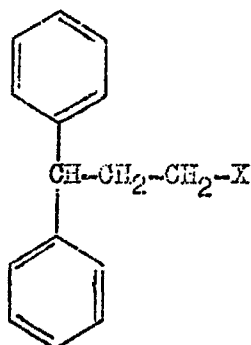
5 Como ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, pueden usarse por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico.

El compuesto de fórmula (I), se prepara de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, condensando una amina de fórmula



(II)

15 o una sal de la misma, con un compuesto halogenado de fórmula



(III)

20

donde X representa un átomo de halógeno seleccionado de cloro, bromo, y yodo. Se lleva a cabo la condensación entre los compuestos (II) y (III) reaccionando la amina de la fórmula (II) con los compuestos halogenados de la

25

fórmula (III) a una temperatura entre 30 y 100°C, durante un período de 3 a 6 horas, preferiblemente en solución y bajo una atmósfera inerte. Se lleva a cabo la reacción en presencia de un agente capaz de remover el haluro hidrógeno que se forma.

Después de completar la reacción, la mezcla reactiva se mantiene a una temperatura comprendida entre 30° y 100°C, durante un período de 3 a 6 horas y la mezcla reactiva se deja estacionar durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente.

Después de separar el precipitado, el compuesto obtenido mediante el procedimiento de la presente invención, se recupera del filtrado como base libre, recurriendo a técnicas convencionales, tales como la concentración a volumen reducido, la disolución del residuo en cloroformo, el tratamiento con un ácido, el lavado con agua y la alcalinización con hidróxido amónico.

El producto crudo se obtiene generalmente como un aceite espeso que se solidifica al agregarse solventes orgánicos; el sólido crudo puede ser purificado por cristalización.

Tal como es mencionada, la citada reacción condensadora se ejecuta preferiblemente en solventes tales como alcoholes alifáticos, éteres alifáticos o aromáticos, hidrocarburos alifáticos o aromáticos, por ejemplo

metanol, etanol, propanol, etilenglicol, monoalquilé-
teres de etilenglicol, dialquiléteres de etilenglicol,
anisol, ligroina, benceno y tolueno.

5 Los agentes básicos apropiados que removerán
el hidrácido halogénico a medida que se forma en la reac-
ción condensadora, incluyen, por ejemplo, la colidina,
piridina, la N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, trie-
tilamina y quinolina.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los
compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por salifi-
cación en solventes en que la base libre es soluble, por
reacción con una cantidad equivalente de ácido o disol-
viendo gradualmente la base libre en una solución del áci-
do.

15 La invención queda ilustrada por el siguiente
ejemplo.

EJEMPLO

20 Se refluyen 27,5 g de 3,3-difenil-1-bromopropa-
no, 16,7 g de 3-tiofenil-1-aminopropano y 15 ml de trie-
tilamina en isopropanol, durante 6 horas en una atmósfe-
ra de nitrógeno.

Se deja descansar la mezcla de reacción duran-
te una noche a temperatura ambiente.

25 Se filtra el precipitado de hidrobromuro de
trietilamina, y se evapora el filtrado.

Se disuelve el residuo en cloroformo y se satura la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso.

Se lava la solución algunas veces con agua tibia, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el solvente.

5

Se trata el residuo aceitoso con una mezcla de isopropanol y éter en proporción de volumen 1:1, se recupera el producto sólido y se lo cristaliza de isopropanol. Se obtuvieron 7,8 g de hidrocioruro de 3,3-difenil-10
-3'-tiofenil-isopropil-amina. P.f: 115^o-116^oC.

10

Respecto al compuesto preparado según se detalla precedentemente, se han llevado a cabo los siguientes estudios toxicológicos:

- 1- Toxicidad aguda en el ratón y la rata
- 15 2- Toxicidad subaguda en la rata (28 días)
- 3- Toxicidad crónica en la rata (13) semanas)
- 4- Toxicidad crónica en la rata y en el cobayo (26 semanas)
- 5- Teratología en ratas y conejos.

1) En la tabla se exhiben los valores DL₅₀ de la sustancia siguiendo una administración única por vía endovenosa, endoperitoneal, subcutánea y oral.

20

25

| (o) DL ₅₀ (mg/kg) | | | | | |
|------------------------------|------|---------------|------|---------------|---------------|
| Vía | Sexo | ratón (suizo) | Sexo | Rate (Wistar) | |
| 5 | i.v | M | F | 17,15 | 19,70 |
| | | | | (16,59-17,76) | (19,16-20,25) |
| 10 | i.p. | H | F | 39,40 | 59,72 |
| | | | | (24,38-63,54) | (38,52-92,57) |
| 10 | s.c. | M | F | >1000 | >1000 |
| | | p.c. | F | >1000 | >1000 |

(o) Weil & Thompson Método (intervalo de confianza $P \leq 0,05$)

2) Prueba de toxicidad subaguda en la rata

15 Duración: 28 días
 Animal: Ratas Wistar (morini) ambos sexos
 Dosis: 50 mg/kg s.c.
 200 " os

Observaciones:

- 20 - Signos
 - Mortalidad
 - Consumo de alimentos
 - Cambios en el peso corporal
 - Análisis de orina
 25 - Hematología

- Química de la sangre
- Química del hígado
- Patología gruesa y análisis ponderal de órganos
- Histología.

5 Resultados:

Con ambas dosis probadas no hubo variaciones significativas con respecto a los animales usados como testigos.

3) Prueba de toxicidad prolongada en la rata

10 Duración: 13 semanas

Animales: Ratas Wistar (Morini) de ambos sexos

Dosis: 150 mg/kg os

Las pruebas fueron las mismas que para la toxicidad subaguda.

15 En ningún caso hubo cambios significativos con respecto a los animales usados como testigos.

4) Prueba de toxicidad prolongada en la rata y en el cobayo

Duración: 26 semanas

20 Animales: Ratas Wistar (Morini) de ambos sexos

Dosis: 25 - 75 - 150 mg/kg os en la rata

500 mg/os en el cobayo

Se emplearon las mismas pruebas que para la toxicidad subaguda.

25 En ningún caso hubo cambios significativos con

respecto a los animales usados como testigos.

5) Teratología en la rata y en el conejo

Toxicidad fetal en la rata:

5 El compuesto en cuestión ha sido administrado oralmente en dosis de 100 mg/kg durante 28 días.

En ambas pruebas se consideraron los siguientes parámetros:

- número de implantaciones embrionicas y su distribución en el cuerpo uterino,
- 10 - número de reabsorciones
- número de fetos abortados
- número de fetos muertos
- incidencia, tipo y número de malformaciones
- peso de los fetos
- 15 - secciones histológicas longitudinales de los fetos "in toto"
- esqueletos de fetos (obtenidos por clarificación con alcalíes y teñido con alizarina S)
- longitud de los fémures y distribución en clases de frecuencia.
- 20

La administración del compuesto bajo examen no modificó de ninguna manera los parámetros considerados.

25 Para examinar las propiedades farmacodinámicas del compuesto más arriba preparado, se han llevado a cabo las siguientes pruebas:

1 - Pruebas in vitro

- a) actividad antiespástica
- b) fijación de la droga receptora

2 - Actividad antiulcerosa

- 5 - restricción de la úlcera
- úlcera de Shay
- úlcera reserpínica
- úlcera prednisolónica
- úlcera histamínica
- 10 - úlcera serotoninica
- úlcera indometacínica
- úlcera glucósica.

3 - Actividad analgésica y anestésica

4- otras actividades farmacológicas

15

1.- Pruebas in vitro

a) Actividad antiespástica:

Ha sido probada en secciones de órganos aislados de ratas y cobayos, en comparación con histamina, acetilcolina, serotonina, bradykinina, BaCl₂ y oxitocina.

20

En la siguiente tabla se muestran las inhibiciones porcentuales y el correspondiente DE₅₀ :

25

| Prueba | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} | DE ₅₀ |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| Ach. | 68,0 | 84,0 | 22,0 | 2 10^{-5} |
| H | 71,5 | 36,9 | 28,3 | 4 10^{-5} |
| BaCl ₂ | 76,7 | 22,5 | 13,0 | 3 10^{-5} |
| BX | 69,0 | 17,0 | --- | 3 10^{-5} |

5 HF inhibición en función del tiempo de contacto
OXIT aumento de las contracciones

10 b) Fijación de la droga receptora:

La duración del tiempo de ocupación de los compartimien-
tos receptores por el compuesto ha sido determinada midien-
do la duración de la acción anti-serotonínica in vitro.

2.- Actividad antiulcerosa

15 Tal actividad, evaluada mediante pruebas de di-
ferentes mecanismo de acción, se resume en la siguiente
tabla:

20

25

| | Prueba | Dosis mg/kg | Vía | Inhibición |
|----|-----------------------|----------------|------|------------|
| 5 | Restricción úlcera | 5 | os | 51 |
| | | 10 | " | 58 |
| | | 20 | " | 63 |
| | Úlcera de Shay | 10 | s.c. | 45 |
| | | 20 | " " | 50 |
| | | 20 | s.c. | 48 |
| 10 | Úlcera prednisolónica | 10 | i.m. | 75 |
| | Úlcera histamínica | 50 | os | 63 |
| | | 100 | " | 92 |
| | Úlcera serotoninica | 10 | s.c. | 82 |
| | | 20 | " " | 92 |
| | | 10 | s.c. | 75 |
| 15 | Úlcera indometacínica | 50 | os | 72,5 |
| | | 25 | os | 60 |
| | | 50 | " | 73 |
| | Úlcera glucósica | 125 | " | 76 |
| | | 250 | " | 88 |
| | | 50 | os | 64 |

3.- Actividad analgésica y anestésica

La actividad analgésica ha sido evaluada mediante las siguientes pruebas:

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

En ambas pruebas el producto ha resultado ser inactivo.

5 La actividad anestésica ha sido estudiada por medio de las siguientes pruebas:

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

10 En el primer ensayo, el compuesto del ejemplo 1 ha resultado ser mucho más activo que la lidocaina, usada como droga comparativa, a la misma concentración (%).

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

15 4.- Otras actividades farmacológicas

- Edema de dextrana

20 A dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg administrada respectivamente s.c. y oralmente, el compuesto inhibe en la gama del 50 % la formación del edema en la pata de la rata.

- Peristalsis intestinal.

No hubo cambios en la motilidad y en el tránsito intestinal.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Italia, el 15 de Julio de 1971, bajo el

número 3476 A/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

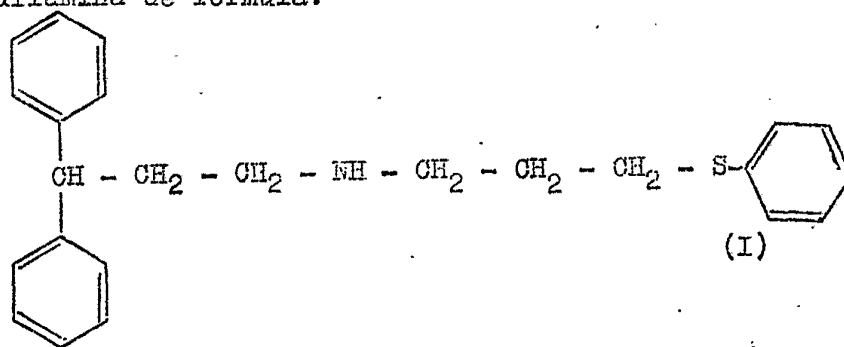
10

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:

15

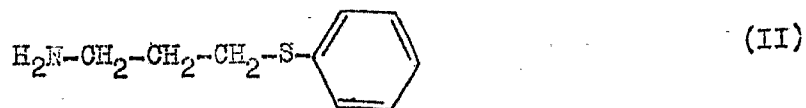
1ª.- Procedimiento para preparar una nueva ticoalquilamina de fórmula:

20

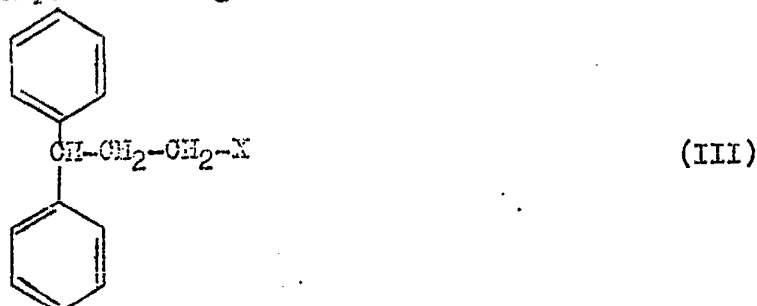


y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por el hecho que comprende condensar una amina de la fórmula

25



con un compuesto halogenado de la fórmula:



donde X representa un átomo de halógeno seleccionado de cloro, bromo, y yodo, a una temperatura de 30 a 100°C, bajo una atmósfera inerte, preferiblemente en presencia de un solvente.

10

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicha condensación se ejecuta en un solvente, elegido del grupo formado por alcoholes alifáticos, éteres aromáticos o alifáticos, hidrocarburos aromáticos alifáticos, tal como, metanol, etanol, propanol, etilenglicol, monoalquiléter de etilenglicol, dialquiléter de etilenglicol, anisol, ligroina, benceno y tolueno.

15

3ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque dicha condensación se lleva a cabo en presencia de un agente básico capaz de ligar el ácido al ser el mismo formado en la reacción.

20

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque el agente básico se selecciona de quinolina, piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-die

25

tilanilina, trietilamina y colidina.

5a.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA NUEVA
TIOALQUILAMINA.

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

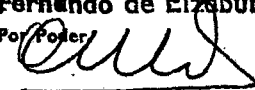
Esta Memoria consta de dieciseis hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, **28 ENE. 1975**

P.A.

Fernando de Elizburu

Por Poder



10

24-1-75
jui