

434220

P. - 59.588

S 05

B)

Div. IF) 28 ENE. 1975



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de ALFA FARMACEUTICI S.p.A.

entidad italiana

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

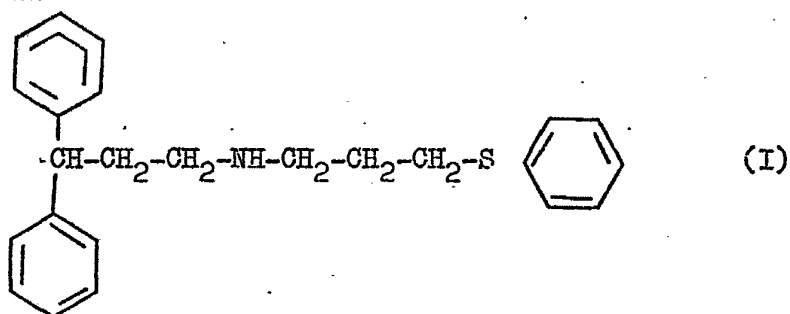
por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA NUEVA TIOALQUILA-
MINA"

(Clase Internacional C07c)

22-1-75.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar una nueva tioalquilamina de fórmula

5



10

y sus sales, de valiosas propiedades farmacológicas.

El compuesto que se obtiene con el procedimiento de la presente invención, 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 de la precedente fórmula (I) incluyen sales que son formadas de ácidos que no aumentan la toxicidad intrínseca del presente compuesto. Estos ácidos pueden ser tanto inorgánicos como orgánicos.

20

Como ácidos inorgánicos, pueden utilizarse los siguientes, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido pirofosfórico, ácido sulfúrico

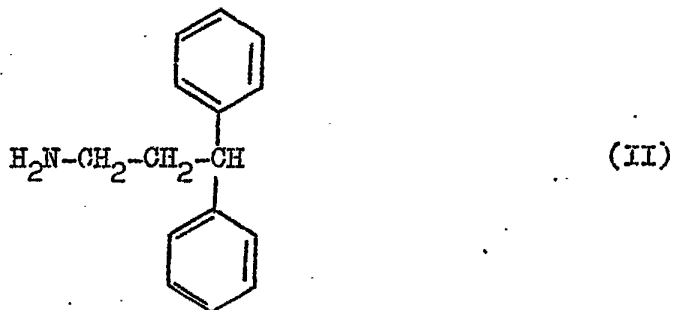
25

22-1-75.

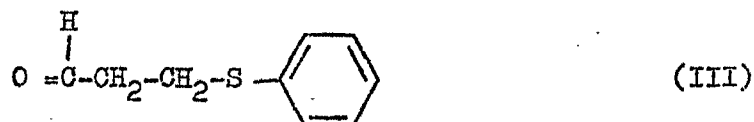
y ácido nítrico.

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

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



con un aldehído de fórmula



y reduciendo el producto de condensación resultante.

La reacción entre los compuestos (II) y
(III) se lleva a cabo preferiblemente en la presencia
de un solvente y a una temperatura entre 40 y 150°C.

25 Se pueden utilizar varios solventes orgániu

22-1-75.

cos, por ejemplo alcoholes alifáticos inferiores, éteres alifáticos o aromáticos. Preferentemente, se lleva a cabo la reacción en la presencia de un solvente anhidro (el solvente preferido es metanol).

5 La hidrogenación del producto de reacción obtenido de los compuestos (II) y (III) puede ser llevada a cabo con hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, es decir níquel-Raney o metales nobles, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y los 100°C, bajo una presión de 2 a 100 atmósferas.

10 Alternativamente, se puede efectuar la hidrogenación mediante un hidruro metálico o hidruro metálico complejo. Generalmente, se lleva a cabo dicha hidrogenación en la presencia de un solvente tal como éter cíclico o alifático, por ejemplo dioxano o tetra-

15 hidrofurano. Es posible también llevar a cabo la hidrogenación directamente sobre la mezcla de reacción resultante de la condensación de los productos iniciales, evitando así la aislación del producto de condensación intermedio.

20 Después de separar el precipitado, el compuesto obtenido mediante el invento se recupera del filtrado como base libre, recurriendo a técnicas convencionales, tales como la concentración a un reducido volumen, la disolución del residuo en cloroformo, el trata-

25

22-1-75.

miento con un ácido, el lavado con agua y la alcalinización con hidróxido amónico.

5 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.

10 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, monoalquileteres de etilenglicol, dialquileteres de etilenglicol, anisol, ligroina, benceno y tolueno.

15 Los agentes básicos apropiados que removerán el hidrácido halogénico a medida que se forma en la reacción condensadora incluyen, por ejemplo, la colidina, piridina, la N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, trietilamina y quinolina.

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

25 La invención queda ilustrada por el si-

22-1-75.

guiente ejemplo.

EJEMPLO

5 Se refluyen 16,6 g de aldehido 3 tiofenil propiónico (preparado de acuerdo con Sirotanovic et al. C.A. 59 8635 c), y 21,1 g de 3,3 difenilpropilamina en 100 ml de etanol anhidro, durante 12 horas en una atmósfera de gas inerte. Se evapora suavemente el solvente bajo vacío. Se disuelve el residuo en 120 ml de tetrahidrofurano y la solución es enfriada a 0°C. Se agregan 3,3 g de hidruro de aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano. Luego de 30 minutos a 0°C, se trata la mezcla con una mezcla de tetrahidrofurano y agua en proporción de volumen 1:1.

15 Se filtra la suspensión resultante y el filtrado es evaporado hasta secar.

Se disuelve el residuo en cloroformo y se satura la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso; se lava varias veces con agua tibia, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora el solvente.

20 El residuo aceitoso es tratado con una mezcla de isopropanol y éter en una proporción por volumen de 1:1, se recoge el producto sólido y se lo cristaliza de isopropanol.

25 Se obtienen 6 g de hidrocioruro 3,3-difenil-3'-tiofenil-iso-propilamina; p.f. 115°C-116°C.

22-1-75.

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

- 1 - Toxicidad aguda en el ratón y la rata
- 5 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.

10 1 - Toxicidad aguda en el ratón y la rata

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

15

VIA	(a) DL ₅₀ (mg/Kg)			
	SEXO	RATON (suizo)	SEXO	RATA (Wistar)
i.v.	M	17,15	F	19,70
		(16,59 - 17,76)		(19,16 - 20,25)
20 i.p.	M	39,40	F	59,72
		(24,38 - 63,54)		(38,52 - 92,57)
s.c.	M	>1000	F	>1000
p.o.	M	>1000	F	>1000

25 (a) Método de Weil & Thompson (intervalo de confianza P ≤ 0,05)

2 - Prueba de toxicidad subaguda en la rata

Duración : 28 días

Animal: Ratas Wistar (Morini) ambos sexos

Dosis: 50 mg/kg s.c.

5 200 " os

Observaciones:

- Signos
- Mortalidad
- Consumo de alimentos
- 10 - Cambios en el peso corporal
- Análisis de orina
- Hematología
- Química de la sangre
- Química del hígado
- 15 - Patología gruesa y análisis ponderal de órganos
- Histología

Resultados:

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

3 - Prueba de toxicidad prolongada en la rata

Duración: 13 semanas

Animales: Ratas Wistar (Morini) de ambos sexos

Dosis: 150 mg/kg os

25 Las pruebas fueron las mismas que para

22-1-75.

la toxicidad subaguda.

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

5

Duración: 26 semanas

Animales: Ratas Wistar (Morini) de ambos sexos

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

500 mg/os en el cobayo

10

Se emplearon las mismas pruebas que para la toxicidad subaguda.

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

5 - Teratología en la rata y en el conejo

15

Toxicidad fetal en la rata:

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:

20

- número de implantaciones embriónicas y su distribución en el cuerno uterino

- número de reabsorciones

- número de fetos abortados

- número de fetos muertos

25

- incidencia, tipo y número de malformaciones

22-1-75.

- peso de los fetos
- 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.

5

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

10

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

1 - Pruebas in vitro

15

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

2 - Actividad antiulcerosa

20

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

25

22-1-75.

3 - Actividad analgésica y anestésica

4 - otras actividades farmacológicas

1.- Pruebas in vitro

a) Actividad antiespástica:

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

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

PRUEBA	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	ED 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
BK	69,0	17,0	--	3 10 ⁻⁵

15 5 HTT inhibición en función del tiempo de contacto
OXIT aumento de las contracciones.

20 b) Fijación de la droga receptora:

24 La duración del tiempo de ocupación de los compartimientos receptores por el compuesto ha sido determinada midiendo la duración de la acción anti-serotonínica in vitro.

22-1-75.

2. - Actividad antiulcerosa

Tal actividad, evaluada mediante pruebas de diferentes mecanismos de acción, se resume en la siguiente tabla:

5

	P R U E B A	Dosis mg/kg	VIA	INHIBICION %
	Restricción úlcera	5	os	51
		10	"	58
		20	"	63
10	Úlcera de Shay	10	s.c.	45
		20	" "	50
	Úlcera reserpínica	20	S.c.	48
	Úlcera prednisonónica	10	i.m.	75
	Úlcera histamínica	50	os	63
15		100	"	92
		10	s.c.	82
		20	" "	92
	Úlcera serotoninica	10	s.c.	75
		50	os	72,5
20	Úlcera indometacínica	25	os	60
		50	"	73
		125	"	76
		250	"	88
	Úlcera glucósica	50	os	64

.25

22-1-75.

3.- Actividad analgésica y anestésica

La actividad analgésica ha sido evaluada mediante las siguientes pruebas:

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

En ambas pruebas el producto ha resultado ser inactivo.

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

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

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

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

4.- Otras actividades farmacológicas

- Edema de dextrana.

20 A dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg administradas 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.

25 No hubo cambios en la motilidad y en el

22-1-75.

tránsito intestinal.

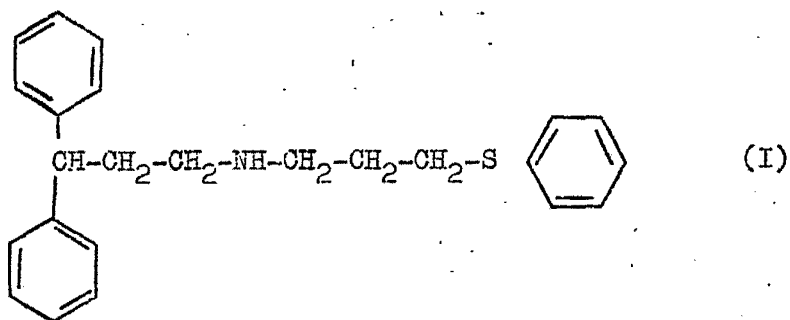
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Italia, el 15 de Julio de 1971, bajo el Nº 3476 A/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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:

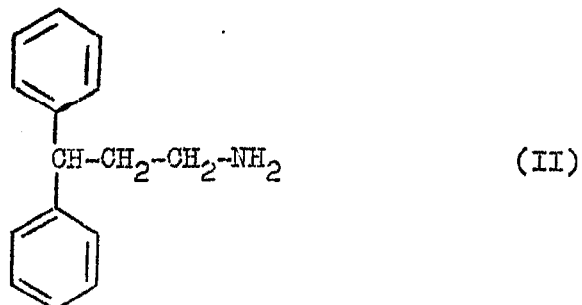
10

1a.- Procedimiento para preparar una nueva tioalquilamina de fórmula

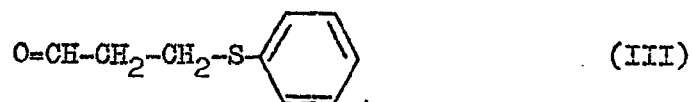


22-1-75.

y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende condensar una amina de fórmula



con un aldehído de fórmula



e hidrogenar el producto de condensación resultante.

5

2a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque la condensación es llevada a cabo en presencia de un solvente tal como alcoholes alifáticos inferiores, éteres alifáticos o aromáticos, y a una temperatura de 40 a 150°C.

10

3a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque la hidrogenación del producto de condensación es llevada a cabo con hidrógeno

12

22-1-75.

en presencia de catalizadores de hidrogenación tal como níquel-Raney, o catalizadores de metal noble, a una temperatura entre la temperatura ambiente hasta 100°C, bajo una presión de 2 a 100 atmósferas, y en presencia de un solvente.

5

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la hidrogenación del producto de condensación es llevada a cabo con un hidruro metálico o con un haluro metálico complejo en presencia de un solvente.

10

5ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 3ª y 4ª, caracterizado porque el solvente es un éter cíclico alifático o aromático tal como dioxano o tetrahidrofurano.

15

6ª.- Procedimiento para preparar una nueva tioalquilamina.

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

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

20

Madrid,

28 ENE. 1975

P. A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



22-1-75.

G.D.S.