

434221

28 ENE. 1975

P.- 59.589

S 05

C

Div. III)

Int. Cl.: C.07C//A.61K

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 TIOALQUI-
LAMINA".

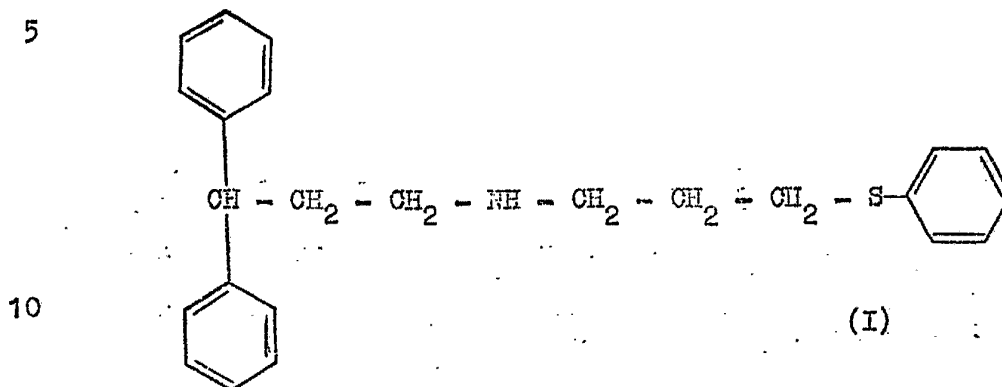
(Clase Internacional C07c)

23-1-75

- 1 -

POOR
QUALITY

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



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

20 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.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto precedente de fórmula (I), incluyen sales que son formadas de ácidos que no aumentan la toxicidad.

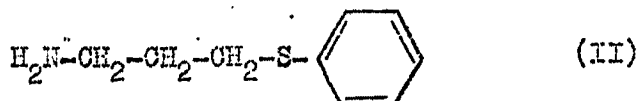
dad intrínseca de dichos compuestos. Estos ácidos pueden ser tanto orgánicos como inorgánicos.

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

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

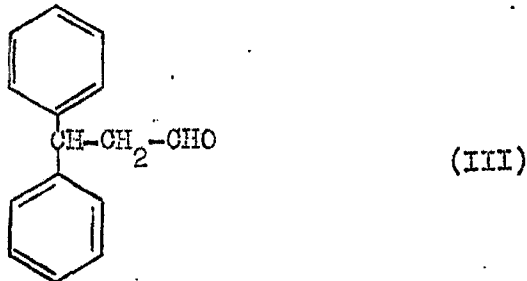
El compuesto de fórmula (I), se prepara de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, haciendo reaccionar una amina de fórmula

15



20

con un aldehído de fórmula



25

y reduciendo el producto de condensación así obtenido.

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

5 Se pueden utilizar varios solventes orgánicos, por ejemplo alcoholes alifáticos inferiores, éteres alifáticos o aromáticos. Se prefiere llevar a cabo la reacción en presencia de un solvente anhidro (el solvente preferido es metanol).

10 Se puede llevar a cabo la hidrogenación del producto de reacción obtenido de los compuestos (II) y (III) con hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, es decir níquel-Raney o metales nobles, a una temperatura entre la temperatura ambiente hasta 100°C, y bajo una presión de 2 a 100 atmósfe-
15 ras.

Alternativamente, se puede efectuar la hidrogenación con hidruro metálico o hidruro metálico complejo. Generalmente, se lleva a cabo dicha hidrogenación en presencia de un solvente tal como alcoholes
20 alifáticos inferiores, éter cíclico o alifático, es decir dioxano o tetrahidrofurano.

Es posible llevar a cabo la hidrogenación directamente sobre la mezcla de reacción resultante de la condensación de los productos iniciales, evitando
25

así la aislación del producto de condensación intermedio.

5 De la mezcla de reacción, el compuesto obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, es recuperado como base libre, recurriendo a técnicas convencionales, tales como la concentración a un reducido volumen, la disolución del residuo en cloroformo, el tratamiento con un ácido y el lavado con agua y alcalinización con hidróxido amónico.

10 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.

15 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, noncalquiléteres de etilenglicol, dialquiléteres, de etilenglicol, anisol, ligroisa, benceno y tolueno.

20 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-di-etilanilina trietilanina y quinolina.

25

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.

La invención queda ilustrada por el siguiente ejemplo.

EJEMPLO

Se refluyen 16,7 g de 3 tiofenil 1 aminopropano y 21 g de 3,3 aldehído difenil-propiónico en 100 cc de metanol anhidro, durante 24 horas en una atmósfera inerte.

Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se transfiere a un autoclave de hidrogenación que contiene 20 g de níquel-Raney cubierto con metanol. Se lleva a cabo la hidrogenación a 50°C, bajo una presión de 5 atmósferas, durante 5 horas.

Se filtra el catalizador, se lava con metanol y se evaporan los filtrados combinados.

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 sul-

fato de sodio anhidro y se evapora. Se trata el residuo con una mezcla de isopropanol y éter en proporción por volumen de 1:1, se recupera el producto sólido y se lo cristaliza de isopropanol.

5 Se obtienen 7,5 g de hidrocloreuro de dipropilamina 3,3 difenil 3'tiofenilo, p.f. 115-116°C.

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

- 10
- 1 - Toxicidad aguda en el ratón y la rata
 - 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)
 - 15 5 - teratología en ratas y conejos.

1) En la tabla se exhiben los valores DL_{50} de la substancia siguiendo una administración única por vía endovenosa, endoperitoneal, subcutánea y oral.

20

25

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

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

2) Prueba de toxicidad subaguada en la rata

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

Observaciones:

- Signos
- Mortalidad
- 25 - Consumo de alimentos



- Cambios en el peso corporal
- Análisis de orina
- Hematología
- Química de la sangre
- 5 - Química del hígado
- Patología gruesa y análisis ponderal de órganos
- Histología

Resultados:

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

3) Prueba de toxicidad prologanda en la rata

Duración: 13 semanas

15 Animales: Ratas Wistar (Morini) de ambos sexos

Dosis: 150 mg/kg os

Las pruebas fueron las mismas que para la toxicidad subaguda.

20 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

Animales: Ratas Wistar (Morini) de ambos sexos

25 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.

5 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:

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

10 En ambas pruebas se consideraron los siguientes parámetros:

- número de implantaciones embrionicas y su distribución en el cuerpo uterino,

- número de reabsorciones

15 - número de fetos abortados

- número de fetos muertos

- incidencia, tipo y número de malformaciones

- peso de los fetos

20 - secciones histológicas longitudinales de los fetos "in toto"

- esqueletos de fetos (obtenidos por clarificación con alcalies y teñido con alizarina S)

- longitud de los fémures y distribución en clases de frecuencia.

25 La administración del compuesto bajo examen

no modificó de ninguna manera los parámetros considerados.

5 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

10 - restricción de la úlcera

- úlcera de Shay

- úlcera reserpínica

- úlcera prednisonónica

- úlcera histamínica

15 - úlcera serotoninica

- úlcera indometacínica

- úlcera glucósica

3 - Actividad analgésica y anestésica

4 - otras actividades farmacológicas.

20 1.- Pruebas in vitro

a) Actividad antiespástica:

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

En la siguiente tabla se muestran las inhibiciones porcentuales y el correspondiente DE_{50} :

5

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}
BK	69,0	17,0	---	3 10^{-5}
5 HT	inhibición en función del tiempo de contacto			
OXIT	aumento de las contracciones			

10

15

b) Fijación de la droga receptora:

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.

20

2.- Actividad antiulcerosa

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

25

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

25

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 lidocaina, usada como droga comparativa, a la misma concentración (15 %).

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

4.- Otras actividades farmacológicas

- 20 - Edema de dextrana

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

- 25 - Peristalsis intestinal.

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

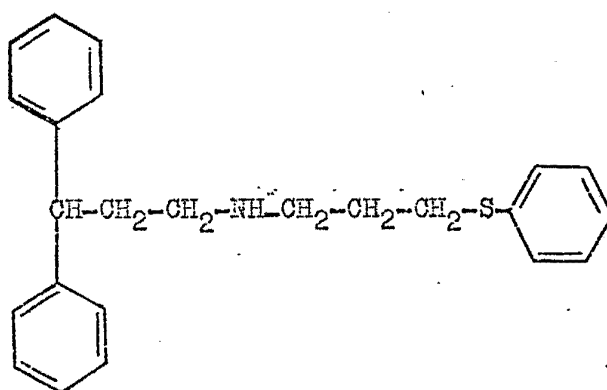
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Italia, el 15 de Julio de 1.971, bajo el número 3476 A/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- 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:

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

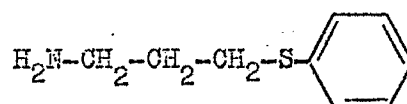
5



10

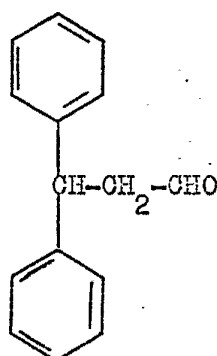
y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por el hecho que comprende condensar una amina de la fórmula:

15



con un aldehído de la fórmula:

20



25

e hidrogenar el producto de condensación resultante.

5 2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se lleva a cabo la condensación en presencia de un solvente tal como alcoholes alifáticos inferiores, éteres aromáticos o alifáticos, y a una temperatura comprendida entre 40 y 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 en presencia de catalizadores de hidrogenación tales como níquel-Raney o catalizadores metálicos nobles, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100°C, bajo una presión de 2 a 100 atmósferas, y en presencia
15 de un solvente.

20 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.

25 5ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 3ª y 4ª, caracterizado porque el solvente es un alcohol alifático inferior o un éter cíclico aromático o alifático tal como dioxano o tetrahidrofurano.

6ª.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA NUEVA

TICALQUILAHINA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para 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.

Fernando de Elizaburu
Pdr. Poder.
