

435361

-6 MAR. 1975

P.- 59.838

LA 407-1 Spa

Int. Cl. Cl. 7	CO7C/A61K
-------------------	-----------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de ASTRA LAKEMEDEL AKTIEBOLAG


entidad sueca

establecida en Kvarnbergagatan 16, S-151 85 Södertälje,
Suecia.

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES
ALCOHILICOS DE AMINOACIDOS"

(Clase Internacional CO7C)

1-3-75



P 59.838
LA 407-1 Spa

Esta invención se refiere a nuevos ésteres aralcohólicos de aminoácidos y a procedimientos para su preparación. Esta invención se refiere, también, a métodos para el uso farmacológico de estos compuestos y a preparados farmacéuticos que contienen tales compuestos.

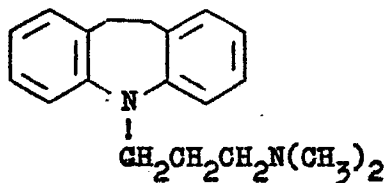
Un objeto de esta invención es proporcionar compuestos que tienen efecto sobre el sistema nervioso central, especialmente una actividad antidepresiva, y que tienen una reducida frecuencia de efectos secundarios y una eficacia aumentada en comparación con los medicamentos actualmente

utilizados en este campo.

Un objeto adicional de esta invención es proporcionar preparados farmacéuticos que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con esta invención.

Todavía un objeto de esta invención es proporcionar métodos para el tratamiento de trastornos depresivos.

El compuesto actualmente más utilizado para combatir depresiones es la imipramina (Tofranil, marca registrada).



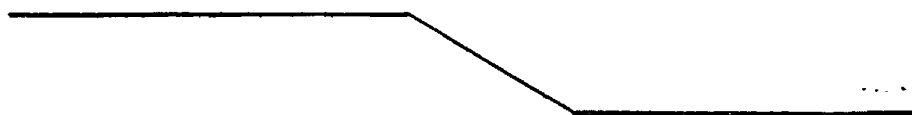
Este compuesto es, tanto un elevador del tono como un activador psicomotor, pero posee varias desventajas. Es anticolinérgico y provoca síntomas anticolinérgicos, tales como sequedad de boca, temblor, taquicardia y sudoración. En dosis más elevadas puede provocar graves arritmias cardíacas y, en dosis normales puede originar interacciones tóxicas en personas con afecciones cardíacas. Además, otra desventaja del tratamiento con imipramina es

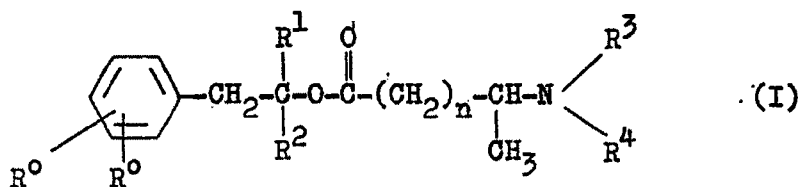
la tardía iniciación del efecto antidepresivo, efecto que es observable, por primera vez, al cabo de unas tres semanas de tratamiento.

Se ha demostrado que la imipramina tiene un efecto sobre la acción de las sustancias transmisoras en el sistema nervioso central. Más específicamente, la imipramina inhibe el mecanismo de reabsorción de la noradrenalina (NA) y de la 5-hidroxitriptamina (5-HT). La parte de elevación del tono de la acción antidepresiva se supone que está relacionada, principalmente, con la inhibición de la reabsorción de la 5-HT.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que ciertos compuestos nuevos, que pueden ser descritos como ésteres aralcohílicos de aminoácidos, pueden ser utilizados para inhibir selectivamente la absorción de la 5-hidroxitriptamina por las neuronas del sistema nervioso central. Además, las toxicidades para el corazón de estos nuevos compuestos son considerablemente más débiles que las de la imipramina.

Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención, se pueden describir mediante la fórmula general





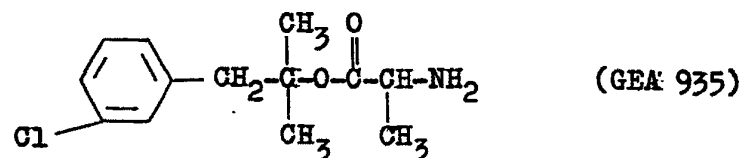
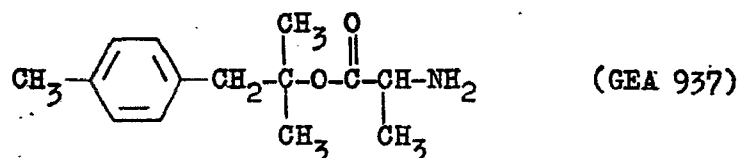
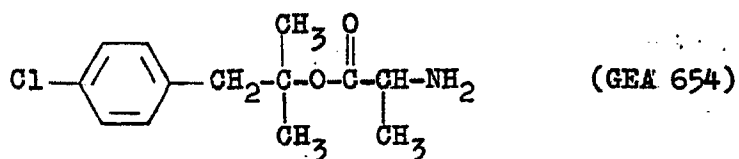
fórmula en la que los grupos R^0 son iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoholo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, y alcoxi que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono; R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; R^2 es metilo o etilo; R^3 y R^4 son, iguales o diferentes, y son hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono; n es 0, 1 ó 2, incluyéndose sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

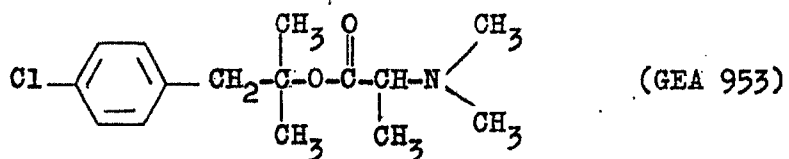
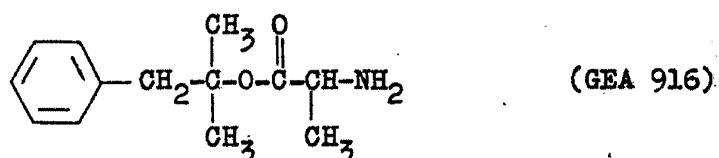
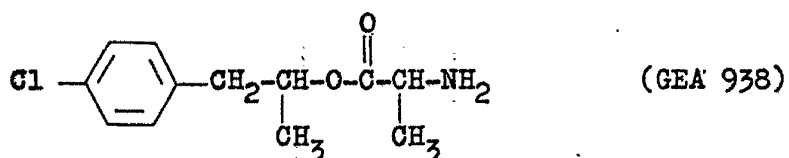
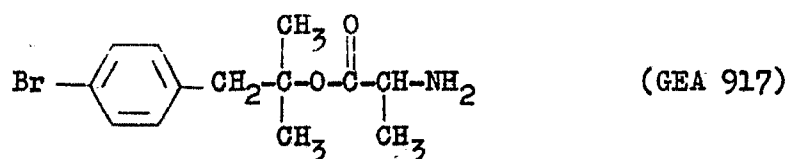
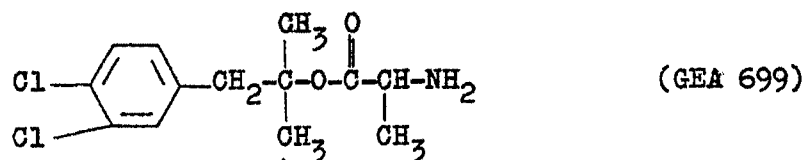
Como estos nuevos compuestos contienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico, existen en el estado de formas ópticamente activas y pueden ser desdoblados en sus antípodas ópticos mediante métodos bien conocidos, tales como utilizando ácidos ópticamente activos, tales como ácido tartárico, ácido canfo-10-sulfónico, ácido dibenzoiltartárico y similares.

Un subgrupo preferido de compuestos dentro de la invención, se obtiene cuando, en la fórmula I anterior,

los grupos R^0 son iguales o diferentes, y se seleccionan entre halógeno, alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono y alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, siendo seleccionados preferiblemente entre halógeno y metilo. Se obtienen subgrupos preferidos aún más cuando, en la fórmula I anterior, R^1 y R^2 son metilo y n es 0, o R^1 y R^2 son metilo, n es 0 y R^3 y R^4 son hidrógeno.

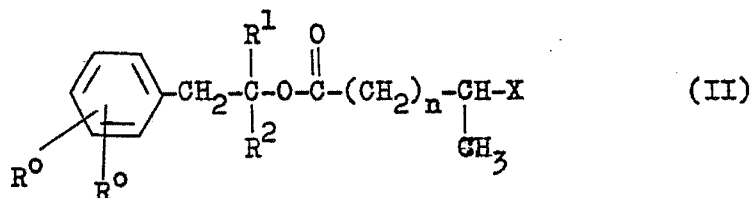
Los compuestos de las siguientes fórmulas se pueden mencionar como ejemplos de compuestos incluidos en la invención:





Los compuestos de la presente invención se pueden preparar:

a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

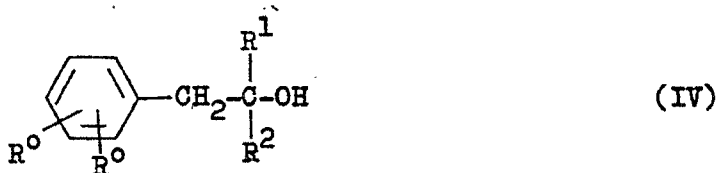


con una amina de la fórmula

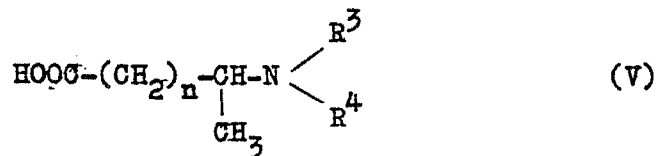


fórmulas en las que R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n se definen como anteriormente, y X es halógeno (tal como cloro, bromo o yodo) o para-toluenosulfoniloxi; o

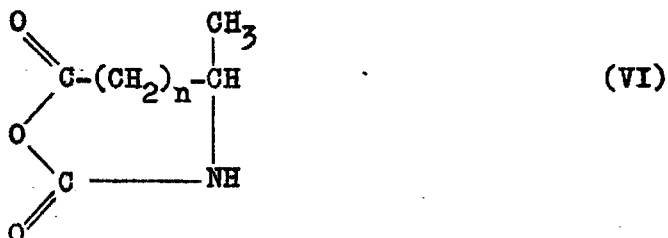
b) haciendo reaccionar un alcohol de la fórmula



con un aminoácido, o con un derivado del mismo, de la fórmula



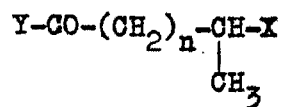
o con un derivado de aminoácido de la fórmula



fórmulas en las que R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se han definido anteriormente.

El método a) anterior es el método preferido para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención.

El compuesto intermedio de la fórmula II en el método a) es un nuevo compuesto. Dicho compuesto puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar un alcohol de la fórmula IV anterior con un compuesto de la fórmula



fórmula en la que n y X se definen como anteriormente, e Y es bromo o cloro.

Las reacciones de acuerdo con ambos métodos a) y b) se realizan, preferiblemente, en un disolvente orgánico inerte capaz de disolver a los reaccionantes. Se pue-

den utilizar cualesquiera presiones y temperaturas de reacción adecuadas. Preferiblemente, las reacciones se realizan bajo presión atmosférica o superior a la atmosférica, a una temperatura comprendida entre -10 y $+100^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 0 y 30°C .

La reacción de acuerdo con el método b) se efectúa, preferiblemente, en presencia de cloruro de hidrógeno anhidro, como catalizador. Los materiales de partida de esta reacción, es decir los compuestos de las fórmulas IV y V o VI son conocidos y pueden prepararse de acuerdo con métodos en sí conocidos. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula VI se puede preparar haciendo reaccionar fosgeno con el aminoácido apropiado, opcionalmente un aminoácido ópticamente activo cuando se desea una modificación ópticamente activa del producto final de la fórmula I.

Los nuevos compuestos de esta invención se pueden utilizar terapéuticamente como mezclas racémicas de las formas (+) y (-), las cuales en el caso usual, se obtienen en la síntesis. Estas pueden desdoblarse, también, por métodos en sí conocidos, en las modificaciones ópticamente activas correspondientes, las cuales igualmente, pueden ser utilizadas en terapéutica. Si se desea, la modificación ópticamente activa se puede preparar por vía de síntesis directa, por ejemplo, por vía de un com-

puesto ópticamente activo de la fórmula VI como se ha descrito anteriormente.

b) Preparados farmacéuticos.

En la práctica clínica, los compuestos de la presente invención se administrarán normalmente por vía oral, por vía rectal o por inyección, en forma de preparados farmacéuticos que comprenden el ingrediente activo, bien sea como base libre o como sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable y no tóxica, por ejemplo, el clorhidrato, bromhidrato, lactato, acetato, fosfato, sulfato, sulfamato, citrato, tartrato, oxalato y sales similares, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, se pretende que los términos que se refieren a los nuevos compuestos de esta invención, tanto genéricamente como específicamente, incluyan tanto la base de amina libre como las sales por adición de ácido de la base libre, a menos que el contexto en el cual se utilizan tales términos, por ejemplo en los ejemplos específicos, sea incompatible con el concepto general. El excipiente puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido, o una cápsula. Estos preparados farmacéuticos constituyen un aspecto adicional de esta invención. Por lo general, la sustancia activa constituirá entre el 0,5 y el 20% en peso de los preparados destinados a inyección y entre el 2 y el 50% en peso de los preparados adecuados para adminis-

tracción oral.

Para producir preparados farmacéuticos que contienen un compuesto de la invención en forma de unidades de dosificación para administración por vía oral, el compuesto seleccionado se puede mezclar con un excipiente sólido en polvo, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidones, tales como fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, derivados de celulosa, un aglutinante, tal como gelatina o polivinilpirrolidona, y un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, ceras de polietilenglicol, y similares, comprimiéndolas, seguidamente, para formar tabletas. Si se necesitan tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se ha descrito anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución concentrada de azúcar, que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. Alternativamente, la tableta puede ser recubierta con un barniz disuelto en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, fácilmente volátiles. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos con el fin de distinguir fácilmente entre tabletas que contengan diferentes sustancias activas o diferentes cantidades de los compuestos activos.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda (cápsulas cerradas en forma de glóbulo) consisten-

tes en gelatina y, por ejemplo, glicerina, o de cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede ser mezclada con un aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener granulados de la sustancia activa en combinación con excipientes sólidos en polvo, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidones (por ejemplo fécula de patata, fécula de almidón o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina.

Las unidades de dosificación para administración por vía rectal, se pueden preparar en forma de supositorios que comprenden la sustancia activa mezclada con una base grasa neutra, o cápsulas rectales de gelatina, que comprenden la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o con un aceite parafínico.

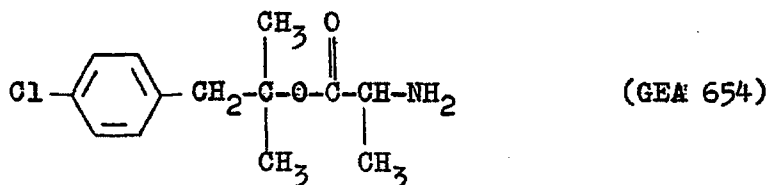
Los preparados líquidos para administración por vía oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen de aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 20% en peso de la sustancia activa que aquí se ha descrito, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina y propilénglicol. Opcionalmente, tales preparados líquidos pueden contener agentes colorantes, agentes saporíferos y aromatizantes, sacarina, y carboximetilcelulosa como agente espesante.

Las soluciones para administraciones por vía parenteral por inyección, se pueden preparar en una solu-

ción acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable y soluble en agua, de la sustancia activa, preferiblemente en una concentración comprendida entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 10% en peso. Estas soluciones pueden contener, también, agentes estabilizadores y/o agentes tamponeadores, y pueden ser suministradas, convenientemente, en ampollas de unidades de dosificación diversas.

Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en un tratamiento terapéutico, son de 100 a 500 mg para administración por vía oral, y de 20 a 100 mg para administración por vía parenteral.

El compuesto preferido de la invención tiene la fórmula



Preferiblemente, este compuesto se prepara y utiliza en la forma de su sal de clorhidrato.

La preparación de algunos materiales de partida utilizados para preparar los compuestos de acuerdo con la invención, se ilustra mediante los siguientes Ejemplos 1 a 5.

Ejemplo 1. Preparación del éster 1-(4-clorofe-

nil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-bromopropánico, utilizado como material de partida.

Una solución de cloruro de 4-clorobencilo (165 g; 1,02 moles) en éter (500 ml) se añadió, gota a gota, durante una hora, a magnesio (24,5 g; 1,00 moles) en un matraz de tres bocas equipado con agitador y con condensador de reflujo. El reflujo espontáneo se dejó continuar durante otra hora y se enfrió la solución. Se añadió, gota a gota, acetona (60,0 g, 1,30 moles) y la solución se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción sobre hielo (500 ml) y ácido clorhídrico concentrado (92 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó en vacío. El aceite residual se fraccionó para proporcionar 1-(4-clorofenil)-2-metil-2-propenol (punto de ebullición 123 a 124°C/12 mm de Hg; $n_D^{25} = 1,5300$; 128,5 g, rendimiento 70%).

El propenol sustituido anterior (10,0 g, 54,2 milimoles) se mezcló con dimetilanilina (6,7 g, 55,3 milimoles) y éter (25 ml). Se enfrió la solución y se añadió, gota a gota, durante 40 minutos, bromuro de α -bromopropionilo (11,6 g, 53,7 milimoles). La agitación a temperatura ambiente durante 4 horas proporcionó un precipitado cristalino de clorhidrato de dimetilanilina. Se añadió agua

(25 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con ácido sulfúrico al 5%, con solución saturada de bicarbonato sódico, y con agua. La solución etérea se secó sobre (Na_2SO_4) y se evaporó en vacío. El aceite residual se fraccionó para proporcionar éster 1-(4-clorofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-bromopropánico (punto de ebullición 105-115°C/0,15 mm de Hg; 11,6 g, rendimiento 60%).

Ejemplo 2. Preparación del éster 1-(3,4-diclorofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-bromopropánico, utilizado como material de partida.

Una solución de cloruro de 3,4-diclorobencilo (49,2 g, 0,254 moles) en éter anhidro (125 ml) se añadió, gota a gota, durante una hora a magnesio (6,08 g, 0,250 moles) en un matraz de tres bocas, equipado con agitador y con condensador de reflujo. El reflujo se continuó hasta que todo el magnesio se hubo disuelto y, seguidamente, se enfrió la solución. Se añadió, gota a gota, acetona (15,0 g, 0,258 moles) y se calentó la solución a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (125 ml) y ácido clorhídrico concentrado (23 ml). Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre (Na_2SO_4) y se evaporó en va-

cío. El aceite residual se destiló para proporcionar 1-(3,4-diclorofenil)-2-metil-2-propanol (punto de ebullición 81-83°C/0,2 mm de Hg; 31,3 g, rendimiento 57%). Después de varias recristalizaciones en éter de petróleo, el compuesto fundía a 40-41°C. El propanol sustituido anterior (21,0 g, 0,100 moles) se mezcló con dimetilamina (12,4 g, 0,102 moles) y éter (50 ml). La solución se enfrió y se añadió, gota a gota, durante 40 minutos, bromuro de α -bromopropionilo (21,4 g, 0,099 moles). La agitación a la temperatura ambiente durante 48 horas, proporcionó un precipitado cristalino de bromhidrato de dimetilamina, que se separó por filtración y se lavó con éter. Se mezclaron las soluciones etéreas y se evaporaron en vacío. El aceite residual se destiló para proporcionar éster 1-(3,4-diclorofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-bromopropoico (punto de ebullición 135 a 143°C/0,2 mm de Hg; 19,2 g, rendimiento 55%).

Ejemplo 3. Preparación del éster 2-metil-1-fenil-2-propílico de ácido 2-bromopropoico, utilizado como material de partida

Este compuesto (punto de ebullición 78°C/0,1 mm de Hg; $n_D^{20} = 1,5147$) se preparó de una manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1, utilizando el compuesto

2-metil-1-fenil-2-propanol (punto de ebullición 93°C/12 mm de Hg) como material de partida. El rendimiento fué de 63%.

Ejemplo 4. Preparación del éster 1-(4-bromofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-bromopropenoico, utilizado como material de partida.

Este compuesto se preparó de una manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1, utilizando el compuesto 1-(4-bromofenil)-2-metil-2-propanol (punto de ebullición 98 a 100°C/0,16 mm de Hg; punto de fusión 34-35°C) como material de partida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, benceno). Cromatografía en capa delgada (gel de sílice, benceno): $R_f = 0,72$.

Ejemplo 5A. Preparación de 1-(4-clorofenil)-2-propanol utilizado como material de partida.

En un embudo de decantación, se mezclaron cianuro de 4-cloro-bencilo (15,2 g, 0,10 moles) y acetato de etilo (13,2 g, 0,15 moles) y se añadieron, gota a gota, a una solución hirviendo de sodio (3,1 g, 0,13 moles) en 45 ml de etanol. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 8 horas, se enfrió y se vertió sobre 400 ml de agua/

hielo. La fase acuosa se lavó dos veces con éter y, seguidamente, se acidificó con ácido acético concentrado hasta pH 4,8. El producto se aisló por extracción con éter. Después de secar con sulfato sódico anhidro y de eliminar el disolvente en vacío, se obtuvieron agujas amarillas. Dos recristalizaciones en etanol dieron un rendimiento de 14,5 g (74%) de cianuro de α -acetil-4-clorobencilo. Una mezcla de este compuesto (7,8 g, 0,04 moles), ácido clorhídrico (14 ml) y ácido acético (30 ml) se mantuvo a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con benceno (2 x 50 ml). La solución bencénica se lavó con hidróxido sódico al 10% y con agua. Después de secar con sulfato sódico anhidro se eliminó el disolvente. El aceite residual (6,1 g, rendimiento 91%) consistía en 4-clorofenil-2-propanona, como se puso en evidencia mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Una solución de este compuesto (6,0 g, 0,036 moles) en etanol (60 ml) se enfrió sobre un baño de hielo. Se añadió borohidruro sódico (2,39 g, 0,072 moles) en porciones, y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente, durante una hora. El disolvente se eliminó en vacío. El residuo se trató dos veces con 50 ml de éter, y se filtró. Se obtuvo un producto oleoso pardo, una vez se hubo evaporado el producto filtrado. El aceite se purificó por destilación. Punto de ebullición 90 a 91°C/0,20 mm de Hg.

Rendimiento 3,8 g (63%).

Ejemplo 5B. Preparación de L-4-metil-2,5-oxazolidindiona, utilizada como material de partida.

Por una suspensión de L-alanina (8,9 g, 0,10 moles) en tetrahidrofureno anhidro (200 ml) se hizo pasar una corriente de fosgeno. Después de tres horas se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió y se hizo pasar a través de ella una corriente de aire seco, durante una hora. El disolvente se eliminó en vacío sobre un baño María a 30°C. El producto cristalino blanco se mezcló con éter (150 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El éter se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 500 ml de éter en ebullición, se añadieron 200 ml de éter de petróleo y, después de dejar en reposo a 0°C durante la noche, se obtuvo un precipitado blanco. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con éter y se secaron. Rendimiento: 8,6 g (75%). Punto de fusión 84 a 89°C (con descomposición).

Los siguientes Ejemplos 6 a 11 ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Ejemplo 6. Preparación de éster l-(4-clorofe-

nil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-aminopropenoico.

El éster (7,5 g, 23,5 milimoles) obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1, se disolvió en etanol (200 ml) y se enfrió a 0°C. La solución se saturó con amoníaco (4 horas). Se continuó la agitación a la temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó en vacío. El aceite residual se disolvió en éter (250 ml) y la solución se extrajo con ácido clorhídrico 0,5 N. La fase ácida se alcalinizó mediante la adición de amoníaco concentrado. La fase alcalina se extrajo dos veces con éter. La capa orgánica se secó sobre (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente. Se preparó el clorhidrato a partir del residuo oleoso básico. La recristalización en mezcla de cloroformo y éter proporcionó clorhidrato del éster 1-(4-clorofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-aminopropenoico (punto de fusión 123 a 124°C, 5,1 g, rendimiento 70%).

Ejemplo 7. Preparación del éster 1-(3,4-diclorofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-aminopropenoico.

El éster (8,85 g, 25,0 milimoles) obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2, se disolvió en etanol (350 ml) y se enfrió a 0°C. La solución se saturó con amoníaco (3 ho-

ras). Se continuó la agitación a la temperatura ambiente durante 27 horas. El disolvente se eliminó en vacío. El aceite residual se disolvió en éter (250 ml) y la solución se extrajo con ácido clorhídrico 1 N. El enfriamiento de la fase ácida proporcionó un precipitado cristalino, que se separó por filtración, se lavó con éter y se secó. La recristalización en mezcla de cloroformo y éter proporcionó bromhidrato del éster 1-(3,4-diclorofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-aminopropanoico (punto de fusión 135-136°C, 3,4 g, rendimiento 42%).

Ejemplo 8. Preparación del éster 2-metil-1-fenil-2-propílico de ácido 2-aminopropanoico.

Este compuesto se preparó de una manera análoga al método descrito en el Ejemplo 6, utilizando el compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, como material de partida. El producto deseado se recristalizó en acetona, para proporcionar clorhidrato del éster 2-metil-1-fenil-2-propílico de ácido 2-aminopropanoico (punto de fusión 132 a 133°C, rendimiento 45%).

Ejemplo 9. Preparación del éster 1-(4-bromofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-aminopropanoico.

Este compuesto se preparó de una manera análoga

loga al método descrito en el Ejemplo 6, utilizando el compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 4, como material de partida. Este último compuesto se hizo reaccionar de este modo con amoníaco y, después de eliminar el disolvente, se disolvió en éter el aceite residual. Por enfriamiento de la solución etérea, se obtuvo el producto deseado en forma de un precipitado blanco, que se recristalizó en mezcla de acetona e isopropanol, para proporcionar bromhidrato del éster 1-(4-bromofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-aminopropanoico (punto de fusión 147-148°C, rendimiento 27%).

Ejemplo 10. Preparación del éster 1-(4-clorofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-dimetilaminopropanoico.

El éster (10 g, 0,0313 moles) obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1, se mezcló con benceno (30 ml) y dimetilamina (5,62 g, 0,125 moles). La mezcla se transfirió a un tubo bomba de acero y se calentó en un autoclave a 90°C durante 16 horas. Después de enfriar el tubo bomba y de eliminar el disolvente en vacío, queda un aceite amarillo. El clorhidrato se preparó y recristalizó en mezcla de acetona y éter para obtener el compuesto del título en forma de clorhidrato. Punto de fusión 108-109°C. Rendi-

miento 5,6 g (56%).

Ejemplo 11. Preparación del éster 1-(4-clorofenil)-2-propílico de ácido L-2-aminopropánico.

Una suspensión de L-4-metil-2,5-oxazolidindiona (0,30 g, 2,00 milimoles, preparada de acuerdo con el Ejemplo 5B) en una solución etérea de cloruro de hidrógeno 5 N (5 ml) se enfrió en un baño de hielo. 1-(4-clorofenil)-2-propanol (0,8 g, 4,69 milimoles), preparado de acuerdo con el Ejemplo 5A) se diluyó con 3 ml de éter y se añadió, gota a gota, a lo largo de 5 minutos. Se obtuvo una solución transparente y se observó desprendimiento de dióxido de carbono. Después de agitar lentamente durante 16 horas, se evaporó la mezcla de reacción bajo presión reducida. El aceite residual se trató con éter hasta que se obtuvo el producto de clorhidrato cristalino blanco. El compuesto se separó por filtración, se lavó sobre el filtro con éter, se secó y se recristalizó en acetona. Rendimiento 250 mg (33%). Punto de fusión 167-170°C.

Métodos farmacológicos.

A. Ensayos bioquímicos.

1. Inhibición de la absorción de 5-HT marcada con carbono-14, y noradrenalina tritiada, "in vitro" e "in vivo".

El método se describe por Ross, Renyi y Ögren, en el *European Journal of Pharmacology*, 17 (1972), 107-112. Medicamentos antidepressivos tricíclicos, del tipo de la imipramina, administrados in vivo a ratones, hacen disminuir la absorción de ^{14}C -5-HT y ^3H -NA "in vitro". Los medicamentos se administraron por vía intraperitoneal media hora antes de que los animales fueran sacrificados para extraerles el mesencéfalo y cortarlo en rodajas o láminas e incubarlo en una mezcla que, por cada 100 mg de rodajas de cerebro, consistía en 0,2 n-moles de ^{14}C -5-HT, 0,2 n-moles de ^3H -NA y 11 micromoles de glucosa en 2 ml de tampón de Krebs-Henseleit, pH 7,4. El tiempo de incubación fué de 5 minutos. Las aminas radioactivas absorbidas por las rodajas se disolvieron en Soluene-350 (marca registrada) (Packard) y las cantidades se determinaron por la técnica de doble marcado, mediante centelleometría en medio líquido. La dosis que producía un 50% de disminución de la absorción activa (DE_{50}) se determinó gráficamente a partir de las curvas de respuesta a la dosis. La absorción activa se define como la parte de absorción radioactiva que es inhibida por una alta concentración de cocaína. Todas las dosis fueron administradas por lo menos a cuatro animales.

B. Ensayos farmacológicos.

1. Ensayo de potenciación de la respuesta al

5-hidroxi-triptófano (5-HTP).

La inhibición de la absorción de 5-HT potencia los efectos del 5-hidroxitriptófano (5-HTP) administrado, probablemente aumentando la cantidad de 5-HT en el receptor. Se administraron los medicamentos de ensayo a tres ratones, una hora (o 4, 24 horas) antes de administrarles 90 mg/kg, por vía intravenosa de dl-5-HTP. El 5-HTP sólo, proporciona solamente un débil síndrome de comportamiento, pero en ratones tratados previamente se observa un característico síndrome de comportamiento que llega dentro de los 5 minutos: temblor, lordosis, abducción de las patas traseras, espasmos o sacudidas de la cabeza. La intensidad del síndrome se califica de 0 a + 3. Cada grupo consiste en 3 animales y se ensayaron, por lo menos 4 grupos, con 25 mg/kg, administración por vía intraperitoneal. Como referencia se utilizan grupos testigo que reciben imipramina (Tofranil, marca registrada), ya que la imipramina potenciaba constantemente al dl-5-HTP. La dosis mínima del compuesto de ensayo que produce la calificación máxima (+ 3) en todos los animales, se estima a partir de una curva logarítmica de dosis-respuesta, y se denomina "dosis eficaz" en la siguiente tabla.

El medicamento indujo arritmias en ratas.

Medicamentos de ensayo se administraron por vía intravenosa a ratas macho anestesiadas con Nembutal

(marca registrada). Las dosis se aumentaron gradualmente hasta la dosis letal y se tomó nota de la primera dosis que inducía la arritmia.

Estudio de toxicidad aguda, de comportamiento y anticolinérgico en ratones.

Los compuestos se administraron por vía intravenosa a 6 ratones. La dosis DL_{50} es aquella que produce la muerte del 50% de los animales dentro de 7 días. Se registraron las convulsiones, la forma de andar, o coordinación de movimientos, la sedación y la fuerza de prensión. La dilatación de la pupila (midriasis) que revela la acción anticolinérgica periférica, se midió con luz verde.

Los resultados de los ensayos anteriormente descritos se resumen en la siguiente tabla. Los números de código de los compuestos ensayados que se muestran en la tabla, se refieren a algunos compuestos representativos de acuerdo con la invención, que se designan con números de código en la primera parte de esta memoria descriptiva. Todos los compuestos de acuerdo con la invención se ensayaron en forma de sus sales con los ácidos clorhídrico o bromhídrico.



Tabla

Compuesto	Inhibición (50%) de absorción "in vivo"		Potenciación de 5-HTP ³⁾ dosis eficaz (mg/kg a.i.p.)	Toxicidad aguda, DL ₅₀ mg/kg a. i.v.	Arritmia, dosis intravenosa acumulada cuando hay signos de arritmia, mg/kg a. i.v.
	5-HT ¹⁾ mg/kg	NA ²⁾ a.i.p.			
GEA 654	15	> 40	1	70	63
GEA 699	15	> 40	7	-	-
GEA 916	15	> 40	8	-	-
GEA 917	25	> 40	5	-	-
GEA 935	5	> 40	3	-	-
GEA 937	10	> 40	12	-	-
Imipramina	24	6	15	28	8

1) 5-HT = 5-hidroxitriptamina, 1×10^{-7} M

2) NA = 1-noradrenalina, 1×10^{-7} M

3) 5-HTP = 5-hidroxitriptófeno

a.i.p. = administración intraperitoneal

a. i.v. = administración intravenosa.

Evaluación de los resultados obtenidos en los ensayos

farmacológicos.

Los compuestos de la invención bloquean la absorción de la 5-hidroxi-triptamina en las rodajas de cerebro "in vitro", pero no inhiben la absorción de la noradrenalina. "In vivo, son más potentes que la imipramina como inhibidores de la 5-hidroxitriptamina. Potencian las respuestas del 5-hidroxitriptófano para dosis considerablemente menores que la imipramina. La toxicidad intravenosa para uno de los compuestos ensayados es considerablemente más baja que la de la imipramina. El efecto anticolinérgico periférico resultó ser igual o inferior al de la imipramina. La toxicidad cardíaca es mucho más débil que la de la imipramina.

Estos resultados indican que los nuevos compuestos son mucho más selectivos que la imipramina para inhibir la absorción de 5-hidroxitriptamina y que los efectos secundarios indeseables son considerablemente más débiles que los de la imipramina.

Composiciones farmacéuticas.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. Para la confección de tabletas se prepararon las siguientes composiciones.

- a) Clorhidrato del éster 1-(4-clorofenil)-2-metil-2-propílico de

ácido 2-aminopropenoico (GEA 654)	50 g
Lactosa	85 g
Fécula de patata	40 g
Polivinilpirrolidona	5 g
Celulosa Avicel	18 g
Estearato de magnesio	2 g

b) Clorhidrato del éster 1-(4-clorofenil)-2-metil-2-propílico de ácido 2-aminopropenoico (GEA 654)	100 g
Lactosa	90 g
Fécula de patata	50 g
Polivinilpirrolidona	5 g
Celulosa Avicel	23 g
Estearato de magnesio	2 g

Con las composiciones anteriores se prepararon 1000 tabletas, que contenían 50 mg y 100 mg de sustancia activa, respectivamente. Si se desea, las tabletas obtenidas se pueden recubrir con una película de, por ejemplo, metilcelulosa en un disolvente orgánico.

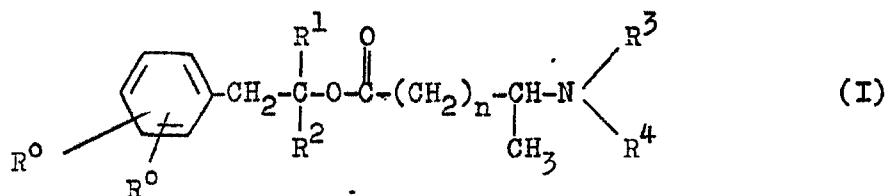
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Suecia, el 11 de Marzo de 1.974, bajo el número 74 03176-6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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.- Un método para la preparación de nuevos ésteres alcohólicos de aminoácidos de la fórmula general

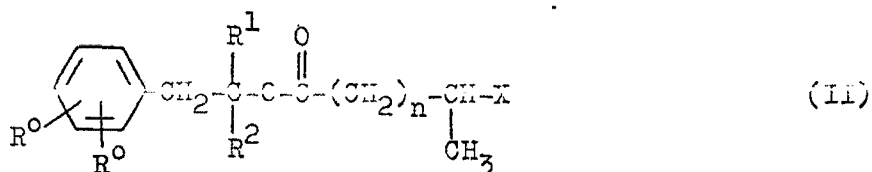


20 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fórmula del cual los grupos R⁰ son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcohol que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono y alcoxí que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono; R¹ es hidrógeno,
 25 no, metilo o etilo; R² es metilo o etilo; R³ y R⁴ son

iguales o diferentes y son hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono; y n es 0, 1 ó 2; comprendiendo el método

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5

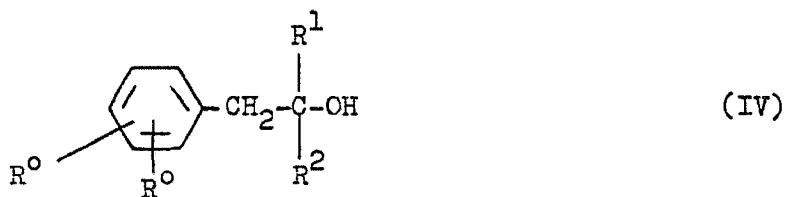


10 con una amina de la fórmula

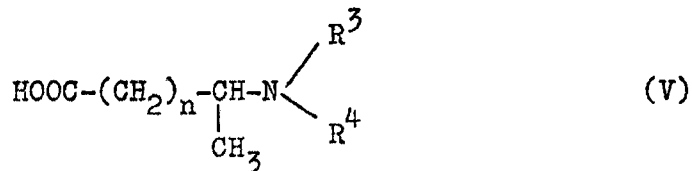


15 para la formación de un compuesto de la fórmula I anterior, fórmulas en las que R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados dados anteriormente, y X es halógeno o para-toluenosulfoniloxi; o b) hacer reaccionar un alcohol de la fórmula

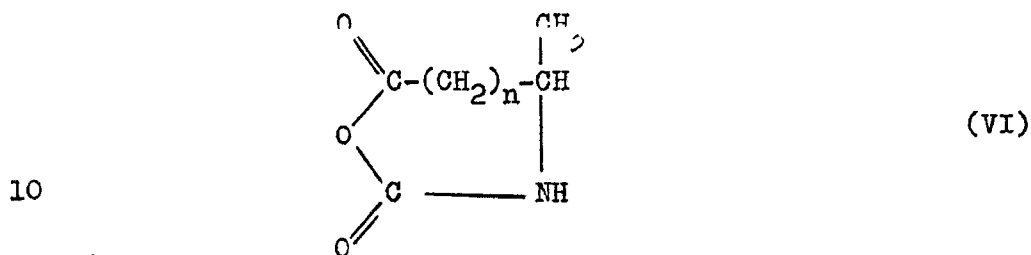
20



25 con un aminoácido o un derivado del mismo, de la fórmula



5 o con un derivado de aminoácido de la fórmula

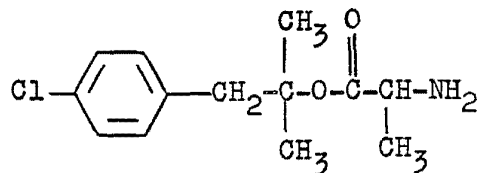


10

para la formación de un compuesto de la fórmula I anterior, fórmulas en las que R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen
 15 los significados indicados anteriormente.

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, mediante el cual se prepara un compuesto de la fórmula I, fórmula en la que los grupos R^0 son iguales o diferentes y están seleccionados de entre halógeno y metilo, R^1 y R^2 son metilo, n es 0 y R^3 y R^4 tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª.
 20

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, mediante el cual se prepara el compuesto de la fórmula
 25



5

4a.- Un método para la preparación de nuevos ésteres alcohólicos de aminoácidos.

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

10 Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

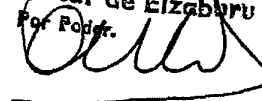
Madrid,

-6 MAR. 1975

15

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



20

25