

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



| | | |
|-------|---------------------------------------|--------|
| 19 ES | 11 NUMERO 450.253 | 10 A I |
| 21 | 22 FECHA DE PRESENTACION 29-7-1976 | |

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.493
No. 75.23877

| | | |
|--|---------------------|--------------------|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 75/23877 | 32 FECHA 30-7-75 | 33 PAIS Francia |
|--|---------------------|--------------------|

| | | |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K, C07C, C07D | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|--|--------------------------------------|

| |
|---|
| 64 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVOS COMPUESTOS QUIMICOS DERIVADOS DE LA N-ETIL-PIRROLIDIN-2-METILAMINA" |
|---|

| |
|---|
| 71 SOLICITANTE (S) PIERRE FABRE S.A. |
|---|

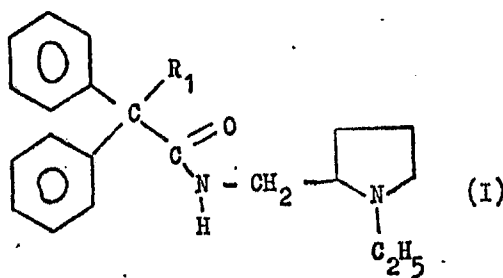
| |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE 125, rue de la Paisanderie, Paris 16ème, Francia |
|---|

| |
|---|
| 72 INVENTOR (ES) Henri Cousse, Gilbert Mouzin y Pol Vilain |
|---|

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|-----------------|

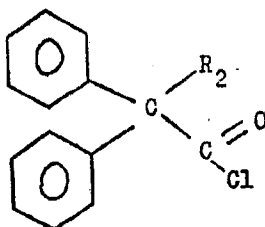
| |
|--|
| 74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ |
|--|

La presente invención, realizada en el Centro de Investigación Pierre FABRE, se refiere a un procedimiento de obtención de amidas de la N-etil-pirrolidin-2-metil-amina de fórmula general:

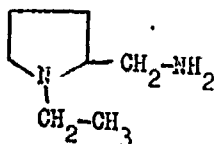


en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical alcoxi.

El procedimiento de la presente invención consiste en la acción de un cloruro de ácido gem-diarilos de fórmula general:



en la que R_2 puede ser un hidrógeno, o un cloro, con la N-etil-pirrolidin-2-metilamina de fórmula:



Después de la condensación, los derivados obtenidos que poseen en R_2 un cloro móvil pueden ser tra-

1 tados con agua o un alcohol para llevar a las amidas de
fórmula general I en la que el sustituyente R_1 es un hidró-
xi o un alcoxi.

5 De este modo se preparan las amidas de fórmu-
la general (I).

Estas amidas permiten por salificación con
ácidos minerales u orgánicos, obtener las sales correspon-
dientes o por condensación con halogenuros de alcoholo,
sintetizar los derivados cuaternarios.

10 Los derivados obtenidos por este procedimien-
to son útiles como medicamentos y más particularmente para
el tratamiento de trastornos del ritmo.

EXPERIMENTACION

A - Toxicología

15 Los compuestos químicos precedentemente des-
critos han sido sometidos a controles de toxicidad.

El estudio de la toxicidad se ha efectuado
con un ratón convencional que pesa 20-22 gramos.

20 Las sustancias han sido administradas por vía
intravenosa e intraperitoneal.

La DL_{50} es calculada según el método aritméti-
co de Karber después de observación durante 48 horas.

25 Por vía I.V. las DL_{50} están comprendidas en-
tre 23 y 80 mg/kg.

Por vía intraperitoneal las DL_{50} están com-
prendidas entre 90 y 400 mg/kg.

| | I.V. | I.P. |
|--------|------|------|
| F 1420 | 80 | 400 |
| F 1421 | 26 | 90 |
| F 1422 | 48 | 185 |
| F 1423 | 34 | 100 |
| F 1424 | 33 | 130 |
| F 1425 | 48 | 157 |
| F 1426 | 23 | 135 |
| F 1427 | 32 | 140 |

B. Farmacología.

Los experimentos farmacológicos a los que han sido sometidos los compuestos químicos objeto del invento han permitido poner en evidencia las siguientes propiedades:

a) Poder anticonvulsivo

Se ha pretendido una protección frente a convulsiones tónicas nicotínicas.

Se citan a título de ejemplo las DE₅₀ siguientes:

| | |
|--------|----------------|
| F 1422 | 75 mg/kg ± 17 |
| F 1423 | 34 mg/kg ± 8 |
| F 1424 | 40 mg/kg ± 7 |
| F 1425 | 94 mg/kg ± 14 |
| F 1426 | 116 mg/kg ± 19 |
| F 1427 | 33 mg/kg ± 5 |

1 b) Efecto anestésico local

Esta propiedad ha sido puesta en evidencia por la técnica de Regnier con un cobaya.

5 El poder anestésico de superficie expresado en porcentaje es, por ejemplo:

46% para el F 1420;

44% para el F 1423;

86% para el F 1426;

10 45% para el F 1427.

c) Actividad antiespasmódica

Ileon de cobaya según Magnus.

15 Dosis en mcg en cuba de 25 ml que inhibe totalmente el espasmógeno.

| | Acetil-colina | histamina | BaCl ₂ |
|--------|---------------|-----------|-------------------|
| F 1420 | 225 | 350 | 400 |
| F 1421 | 2 563 | 4 688 | 4 166 |
| F 1422 | 562 | 594 | 458 |
| F 1423 | 500 | 656 | 892 |
| F 1424 | 175 | 563 | 458 |
| F 1425 | 481 | 242 | 308 |
| F 1426 | 51 | 48,5 | 50 |
| F 1427 | 38,3 | 306 | 337 |

20 Actividad antibroncoespástica en un cobaya según Konzett-Rössler.

25 30 Espasmógenos utilizados: acetilcolina, histamina,

1 serotonina.

Apreciación global de la espasmólisis:

F 1427 > F 1423 - 1424 - 1422 > 1420 - 1421 - 1426 - 1425

5 d) Efecto diurético en una rata sometida a sobrecarga salina.

Técnica de Lipschitz modificada.

El efecto diurético es generalizado.

A título de ejemplo no limitativo: con la dosis de 100 mg/kg P.O., la excreción urinaria $\frac{\text{vol. rec.}}{\text{vol. adm.}} \times$

10 100 es de 105% para el F 1426, de 98% para el 1427, de 94% para el 1423, de 93% para el 1424 y de 92% para el 1422.

15 e) Poder antiarrítmico

Esta acción ha sido puesta en evidencia por los ensayos siguientes:

- Taquicardia ventricular ouabáinica en el perro.

20 La apreciación de la actividad es función del retorno al ritmo sinusal y del mantenimiento de éste a lo largo del tiempo.

ejemplos: F 1425. + (+ protección igual a 5 minutos)

F 1423 ++

25 F 1424 +++

F 1422 ++++

F 1427 ++++++

- Taquicardia supraventricular con la aconitina en el perro; la reducción porcentual de la automaticidad exagerada testigo del efecto antiarrítmico.

30

Ejemplo:

| | Después de 2' | Después de 5' | Después de 10' |
|--------|------------------|------------------|-------------------|
| F 1422 | 77 | 51 | 31 |
| F 1427 | 100 | 98 | 89 |

% de reducción de la frecuencia de la aurícula aislada del conejo en ritmo espontáneo. (Efecto cronótropo negativo).

Ejemplo:

| | dosis en cuba de 50 ml | |
|--------|------------------------|-----|
| | 500 mcg | 1mg |
| F 1422 | 12 | 22 |
| F 1423 | 20 | 46 |
| F 1424 | 32 | 100 |
| F 1425 | 30 | 68 |
| F 1426 | 46 | 75 |
| F 1427 | 7 | 24 |

C - Aplicaciones terapéuticas

Teniendo en cuenta la perfecta tolerancia de estos nuevos compuestos químicos, se ha procedido a realizar ensayos clínicos con voluntarios, para ciertos compuestos objeto del invento. Estos han sido aplicados en el sector del tratamiento de arritmias de diversos orígenes.

Por ejemplo después de haber efectuado los estudios de toxicidad subaguda y crónica con dos especies de animales, el derivado F 1427 ha dado lugar a diversos experimentos clínicos. Los primeros resultados en el sec-

1 tor del tratamiento curativo de extrasistolias se han
 manifestado como satisfactorios y más particularmente
 en el caso de las perturbaciones rítmicas sumadas a la
 fibrilación auricular. Dicho derivado es utilizable
 5 igualmente para el tratamiento preventivo de personas
 ancianas en la preparación de intervenciones quirúrgi-
 cas y más especialmente en el caso de la cirugía car-
 díaca.

10 Los preparados farmacéuticos que con-
 tienen este principio activo han sido administrados por
 vía oral. Son excelentes las tolerancias digestiva, eléc-
 trica y biológica.

15 Algunos ejemplos de preparados far-
 macéuticos que contienen principios activos objeto de
 experimentos están dados seguidamente a título indica-
 tivo y no limitativo.

Fórmula 1 grageas

Clorhidrato de N-(N'-etil-pirrolidino-2-metil)- 50 mg
 - α, α -difeníl- α -hidroxi-acetamida

20 Excipiente c.s.p. 1 gragea

Fórmula 2 cápsulas

Clorhidrato de N-(N'-etil-pirrolidino-2-metil)-
 - α, α -difeníl- α -etoxi-acetamida 50 mg

Excipiente c.s.p. 1 cápsula

25 Fórmula 3 gragea

Clorhidrato de N-(N'-etil-pirrolidino-2-metil)- 50 mg
 - α, α -difeníl-acetamida

Clorhidrato de piridoxina 125 mg

Excipiente c.s.p. 1 gragea.

30 Los ejemplos de preparación de los com-

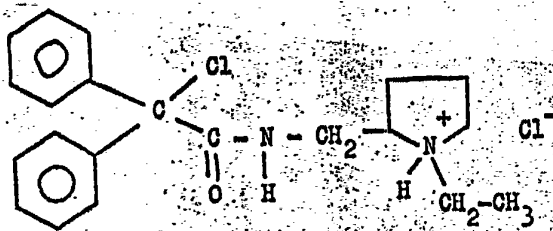
- Disolvente: BuOH/AcOH/H₂O 6:2:2.
- Revelado: UV y yodo
- R_f : 0,46

Características de solubilidad: Soluble en agua al 1% y soluble en etanol de 95° G.L. al 15%.

Ejemplo 2

Clorhidrato de N(N'-etil-pirrolidin-2'-metil)- α,α -difenil- α -cloroacetamida

Tratando el cloruro de difenil cloroacetilo con N-etilaminometil-2-pirrolidina según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, se obtiene con un rendimiento cuantitativo el producto de fórmula:



que posee las características analíticas siguientes:

Fórmula empírica: C₂₁H₂₆Cl₂N₂O

Peso molecular: 393,5

Punto de fusión: 149°C

Cromatografía sobre placa:

- Soporte: gel de sílice GF₂₅₄ Merck
- Disolvente: BuOH/AcOH/H₂O 6:2:2
- Revelado: UV y yodo
- R_f: 0,53

Ejemplo 3

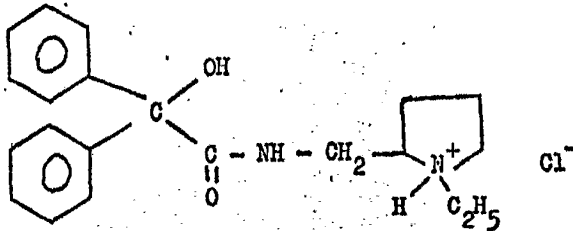
Clorhidrato de N(N'-etil-pirrolidin-2'-metil)- α,α -difenil- α -hidroxiacetamida

Se disuelve en agua un mol del clorhidrato descrito en el Ejemplo 2 y se deja una noche a temperatura

ambiente.

Se trata con una solución acuosa de sosa; la base libre precipita. Después de secar esta base se trata con una solución etanólica saturada de ácido clorhídrico.

Se recupera por filtración 80% del producto de fórmula:



que posee las características analíticas siguientes:

Fórmula empírica: $C_{12}H_{27}Cl N_2O_2$

Peso molecular: 375

Punto de fusión: 183°C

Cromatografía de capa fina: GF₂₅₄ Merck

- Disolvente: BuOH/AcOH/H₂O 6:2:2

- Revelado: UV y yodo

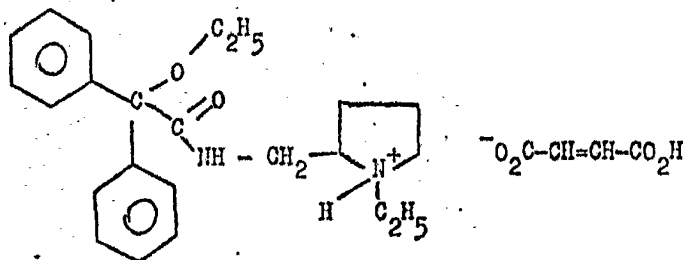
- R_f: 0,41

Características de solubilidad: Muy soluble en agua.

Ejemplo 4

Fumarato de N(N'-etil-pirrolidin-2'-metil- α , α -difenil- α -etoxiacetamida

Tratando con etanol el producto del ejemplo 2 y salificando la base libre con ácido fumárico, se obtiene con un rendimiento de 75% el producto de fórmula:



que posee las características analíticas siguientes:

Fórmula empírica: $C_{27}H_{34}N_2O_6$

Peso molecular: 482,6

Punto de fusión: 145°C

Cromatografía sobre placa: GF₂₅₄Merck

- Disolvente: BuOH/AcOH/H₂O 6:2:2

- Revelado: UV y yodo

- Rf: 0,58

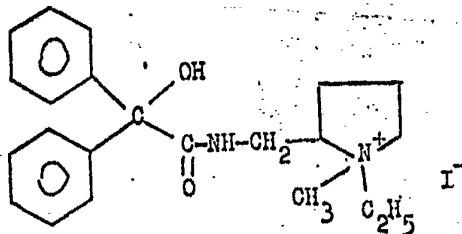
Características de solubilidad: Soluble al 3%
en agua

Ejemplo 5

Yodometilato de N(N'-etil-pirrolidin-2'-metil)- α -hidroxi- α , α -difenilacetamida

La base libre del producto del ejemplo 3 se trata con una solución etanólica que contiene un ligero exceso de yoduro de metilo.

Se obtiene con un rendimiento de 90% el producto de fórmula:



que posee las características analíticas siguientes:

Fórmula empírica: $C_{22}H_{29}IN_2O_2$

Peso molecular: 480,4

Punto de fusión: 228°C

Cromatografía sobre placa: GF₂₅₄Merck

- Disolvente: BuOH/AcOH/H₂O 6:2:2

- Revelado: UV y yodo

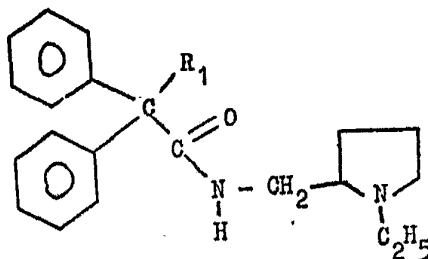
1 - Rf: 0,39

Características de solubilidad: Soluble en
agua y en alcohol de 95º G.L. al 1%.

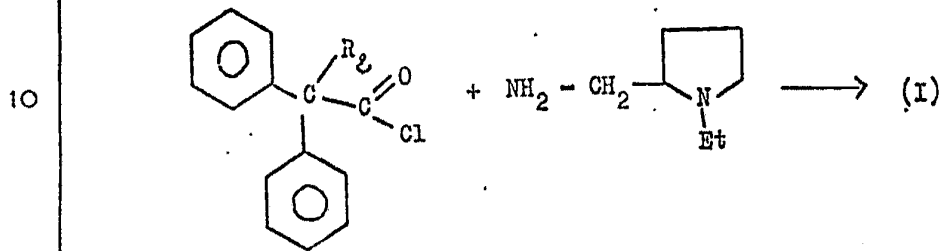
5
10 REIVINDICACIONES

15 Los puntos de Invención propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que
se recogen en las reivindicaciones siguientes;

20 1A.- Un procedimiento de fabricación de nue-
vos compuestos químicos derivados de la N-etil-pirrolidin-
-2-metilamina, de fórmula general:



1 en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro,
 un radical hidroxilo o un radical alcoxi, así como las sa-
 les terapéuticamente aceptables con ácidos minerales u or-
 gánicos, caracterizado porque se somete a amidificación
 5 la N-etil-pirrolidin-2-metilamina con un cloruro de ácido,
 según el esquema de reacción:



15 en donde R_2 es un cloro o un hidrógeno; en el caso en que
 R_1 represente un grupo hidroxilo o alcoxi los derivados de
 fórmula (I) se obtienen tratando el derivado intermedio
 clorado ($R_1 =$ un átomo de cloro) con agua o un alcohol,
 por ejemplo el etanol.

20 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los productos obtenidos son
 los siguientes: fumarato de N(N'-etil-pirrolidin-2'-metil-
 - α, α -difenilacetamida, clorhidrato de N(N'-etil-pirro-
 lidin-2'-metil- α, α -difenil- α -cloroacetamida, clorhidrato
 25 de N(N'-etil-pirrolidin-2'-metil- α, α -difenil- α -hidroxi-
 acetamida, fumarato de N(N'-etil-pirrolidin-2'-metil)- α, α -
 -difenil- α -etoxiacetamida.

30 3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque las bases libres de
 los productos correspondientes se tratan con un halogenuro

1 de alcoholo, por ejemplo yoduro de metilo, para obtener los derivados cuaternarios correspondientes.

4^a.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado porque el producto obtenido es el yodometilato de N(N'-pirrolidino-2'-metil)- α -
5 -hidroxi- α , α -difenilacetamida.

5^a.- UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVOS COMPUESTOS QUIMICOS DERIVADOS DE LA N-ETIL-PIRROLIDIN-2-METILAMINA.

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

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

Madrid, 23 SET. 1976

P. A.

15 
Fernando de Elizaburu
Por Poder.

20

25


30