

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|---------|----|-----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO | 451919 | 10 | A 1 |
| | | 21 | | | | |
| | | 22 | FECHA DE PRESENTACION | 28-9-76 | | |

P.- 63.968

PATENTE DE INVENCION

M 86 EX ES 1377

| | | | | | |
|----|--------------|-----------|---------|----|---------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA | 33 | PAIS |
| | 31 | NUMERO | | | |
| | | 75/29 850 | 30-9-75 | | Francia |

| | | | | | |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | | C07D/AG1K | | |

| | |
|----|---|
| 64 | TITULO DE LA INVENCION |
| | "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ETHERES DE PROPANOLAMINAS" |

| | |
|----|---|
| 71 | SOLICITANTE (S) |
| | CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY |

| | |
|--|---|
| | DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| | 63203 RIOM - Cedex (Puy-de-Dôme), Francia |

| | |
|----|---|
| 72 | INVENTOR (ES) |
| | Roland Yves Mauvernay, Norbert Busch, Jacques Moleyre, Jacques Simond y André Monteil |

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

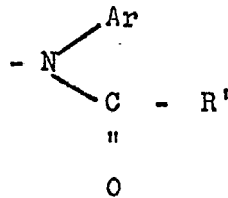
| | |
|----|--------------------------------|
| 74 | REPRESENTANTE |
| | D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ |

La presente invención se refiere a nuevos éte-
res de propanolaminas que poseen propiedades cardiovas-
culares interesantes y su aplicación en terapéutica huma-
na en el tratamiento de la angina de pecho; se refiere
5 igualmente a un procedimiento para la obtención de dichos
compuestos.

Se conocen ya cierto número de derivados de
propanolaminas útiles por sus propiedades cardiovascula-
10 res. En particular se encuentran descritos en la obra

Todos estos compuestos, en los que el símbolo Ar designa un radical arilo, son útiles como agentes terapéuticos, pero no presentan actividad β -bloqueadora significativa, y su interés reside esencialmente en sus efectos dilatadores de la coronaria y bradicardizantes, y en su aptitud para inducir un aumento de la presión arterial del oxígeno en el seno coronario.

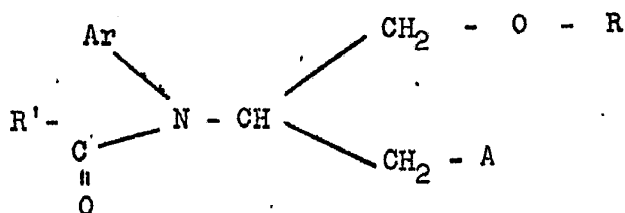
Se ha encontrado ahora que los compuestos en los que se reemplaza el radical hidroxilo por un grupo del tipo:



en donde los substituyentes R' y Ar tienen los significados que se indican más adelante, poseen propiedades cardiovasculares interesantes cuyas particularidades se ponen de manifiesto según el informe farmacodinámico que se proporciona más adelante.

Por tanto, la presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula general siguiente:

25



5

y sus sales farmacéuticamente aceptables. En esta fórmula, los substituyentes Ar, R', R y A tienen los significados indicados a continuación:

10

Ar representa un resto arilo que puede llevar uno o varios substituyentes escogidos entre los átomos de halógeno, el radical trifluorometilo, los radicales alcoholo o alcoxi; igualmente Ar puede representar otro grupo aromático tal como el radical piridilo;

15

R' representa un resto alcoholo o cicloalcoholo, o un resto arilo que puede llevar uno o varios substituyentes escogidos entre los átomos de halógeno, el radical trifluorometilo, o los radicales alcoholo o alcoxi;

R representa una cadena alcohólica lineal o ramificada, un resto arilalcoholo o un resto arilo;

20

A representa un grupo amino terciario tal como pirrolidino, piperidino, morfolino o dialcoholamino.

25

La invención se refiere igualmente a un procedimiento para la obtención de estos nuevos éteres de propanolaminas. El procedimiento consiste en hacer reaccionar por calentamiento a reflujo en el seno de un di-

solvente aromático, tal como benceno, tolueno o xileno, una 3-alcoxi-2-cloropropilamina. con una anilida de tipo Ar-NH-C-R' previamente sodada por un agente apropiado

5 do tal como NaNH_2 . Las 3-alcoxi-2-cloropropilaminas empleadas en este procedimiento pueden ser preparadas por un procedimiento conocido por sí, tal como por ejemplo el descrito en la Patente Inglesa Nº 1.377.327, que consiste en tratar un amino-alcohol de fórmula

10 $\text{R-O-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-A}$, en la que los substituyentes R y A

OH

tienen los significados dados para la fórmula I, con cloruro de tionilo en cloroformo.

Las anilidas utilizadas en este procedimiento pueden ser preparadas por los métodos habituales de amidación consistentes en hacer reaccionar un cloruro de ácido de fórmula R'COCl con una amina ArNH_2 en presencia de trietilamina, en un disolvente tal como benceno, en cuyas fórmulas los substituyentes Ar y R' tienen los

15 significados mencionados para la fórmula I.

La invención se ilustra con mayor detalle con referencia a la síntesis de la 1- \int 3-isobutoxi-2-(4-clorofenilbenzoil)amino \int propil-pirrolidina.

20 Preparación de la 1- \int 3-isobutoxi-2-cloro \int propil-pirrolidina

25 rrolidina

5

A 275 g de 1-[3-isobutoxi-2-hidroxi]propilpirrolidina en 300 ml de cloroformo, se añaden gota a gota 345 ml de cloruro de tionilo en 345 ml de cloroformo manteniendo la temperatura en 45°C aproximadamente.

10

Después que cesa el desprendimiento gaseoso, se eliminan en vacío el cloroformo y el cloruro de tionilo en exceso y el residuo se vierte sobre hielo picado, se extrae con éter, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro; después de evaporar el disolvente se obtienen 220 g del producto.

$$E_3 = 96^\circ\text{C} ; n_D^{24} = 1,4575$$

15

Preparación de la paraclorobenzanilida

20

A una solución de 0,5 moles de para-cloroanilina en 200 ml de benceno se añaden 10 ml de trietilamina. La mezcla se enfría a 7-8°C y se añaden entonces gota a gota 0,6 moles de cloruro de benzoilo, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente se filtra el clorhidrato de trietilamina y la solución bencénica se lava entonces con sosa diluida y después con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.

25

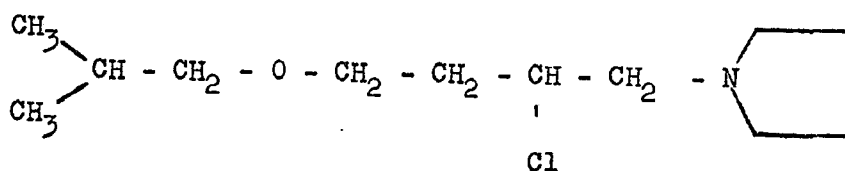
Después se cristaliza la anilida en etanol

obteniéndose 68 g de un producto cristalizado de punto de fusión 192°C (Mettler).

Preparación del compuesto del título

5 A 23 g del producto anterior en 200 ml de xileno, se añaden 4,5 g de amido de sodio. La mezcla se lleva 8 horas a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de amoníaco.

10 Se añaden después a 70°C, gota a gota, 24 g del amino-éter clorado



15

y se calienta a reflujo entonces durante ocho a diez horas.

20

Después de enfriar a 20°C se hidroliza por 50 ml de agua helada. La solución se decanta, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra en vacío.

25

El extracto seco se rectifica después en vacío de 0,1 mm de Hg obteniéndose 24 g del producto ($E_{0,1} = 198-200^\circ\text{C}$).

El compuesto se trata entonces en etanol con

una solución de etanol saturado de ácido clorhídrico
obteniéndose 19 g de clorhidrato.

5 Las características fisico-químicas de este
compuesto se indican en la Tabla I que figura seguida-
mente, al mismo tiempo que las de ciertos otros compues-
tos que ilustran la invención de modo no limitativo, y
para los que A representa el radical pirrolidinilo y R
el radical isobutilo.

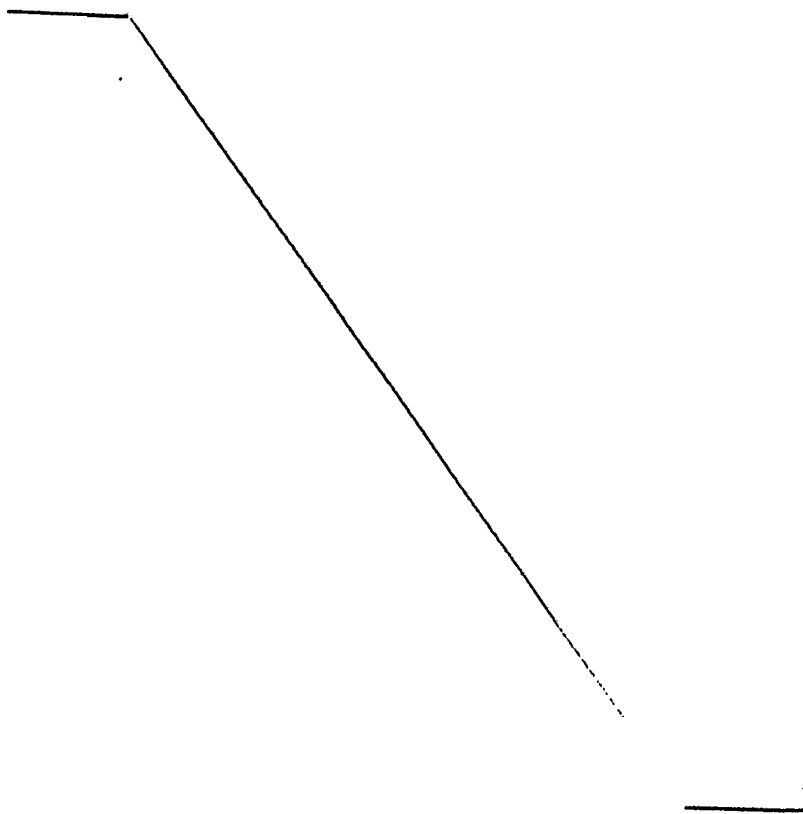


TABLE I




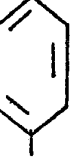
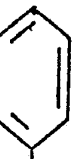







| Compuesto Nº | Ar | R' | Sol | P.F. (°C) | Peso molecular |
|-----------------|--|--|------|-----------|-------------------|
| 1 |  |  | HCl | 137° | 451, 45 |
| 2 |  |  | HCl | 158° | 434, 99 |
| 3 |  |  | Base | 84° | 470, 62 |
| 4 |  |  | HCl | 135° | 447, 03 |
| 5 |  |  | Base | 45° | 344, 50 |
| 6 |  |  | HCl | 141° | 451, 45 |

TABLA I (Continuación)











| Compuesto Nº | Ar | R' | Sal | P.F. (°C) | Peso molecular |
|-----------------|---|--|-------|-----------|-------------------|
| 7 |  |  | 2 HCl | 141 | 544,54 |
| 8 |  |  | HCl | 110° | 485,00 |
| 9 |  |  | HCl | 115° | 451,45 |
| 10 |  |  | HCl | 135° | 469,44 |
| 11 |  |  | HCl | 125° | 417,00 |

TABLE I (Continued)

| Component | C% | | H% | | N% | |
|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | Calculated | Encuentro | Calculated | Encuentro | Calculated | Encuentro |
| 1 | 63,85 | 63,05 | 7,10 | 7,11 | 6,20 | 6,23 |
| 2 | 66,27 | 65,44 | 7,42 | 7,29 | 6,44 | 6,45 |
| 3 | 68,91 | 70,38 | 8,14 | 8,19 | 5,95 | 5,93 |
| 4 | 67,11 | 67,20 | 7,82 | 7,78 | 6,26 | 6,18 |
| 5 | 73,22 | 74,17 | 9,36 | 9,63 | 8,13 | 8,42 |
| 6 | 63,85 | 64,02 | 7,10 | 7,08 | 6,20 | 6,15 |

TAHA I (Continuación)

| Compuesto No | C% | | H% | | N% | |
|-----------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
| | Calculado | Encontrado | Calculado | Encontrado | Calculado | Encontrado |
| 7 | 57,34 | 55,48 | 7,21 | 7,35 | 7,71 | 7,78 |
| 8 | 61,91 | 61,93 | 6,65 | 6,46 | 5,78 | 5,83 |
| 9 | 63,85 | 64,85 | 7,10 | 7,14 | 6,20 | 5,98 |
| 10 | 61,41 | 60,04 | 6,66 | 6,64 | 5,97 | 6,13 |
| 11 | 69,13 | 68,22 | 7,98 | 7,80 | 6,72 | 6,74 |

Los compuestos de la invención cuya toxicidad per os (P.O.) en el ratón es del orden de 500 mg/kg, han sido sometidos a diferentes ensayos farmacológicos reteniéndose más especialmente como significativos de la actividad descubierta, los dos estudios siguientes.

Acciones cardíacas y hemodinámicas en el perro anestesiado

En el animal anestesiado con cloralosa y sometido a respiración artificial, se practica una toracotomía a la derecha para permitir una derivación de la sangre venosa sinusal y el empleo de los aparatos necesarios para el registro de los siguientes parámetros:

-Caudal sanguíneo coronario sinusal (C.C.S.)

-Presión arterial de oxígeno de la sangre venosa coronaria sinusal (P_{vO_2}).

-Frecuencia cardíaca (F.C.)

-Amplitud de las contracciones ventriculares derechas (A.C.V.D.).

-Velocidad máxima de las contracciones ventriculares izquierdas (dP/dt Max).

-Presión arterial sistémica media (P.A.).

Los productos de la invención han sido administrados por vía venosa a la dosis de 2,5 mg/kg para los compuestos N^o 2 y 6, y a la dosis de 5 mg/kg para los

5 otros compuestos; los vehículos para la inyección han sido 10 ml de solución de NaCl al 9% para los compuestos Nº 2, 4, y 6, 8,1 ml de dimetilformamida para el compuesto Nº 5 y 10 ml de una mezcla de nueve partes del primer disolvente y una parte del segundo para el compuesto Nº 7; todas las inyecciones han sido hechas en 1 minuto con excepción del compuesto Nº 5 cuya inyección ha sido hecha en 30 segundos. El valor de cada parámetro ha sido determinado antes de la administración de los productos, y después en el momento del efecto máximo, independientemente de los tiempos transcurridos después de la inyección.

10 Cada producto ha sido ensayado en las condiciones anteriormente indicadas sobre lotes de 3 a 5 animales; los valores indicados en la Tabla II representan los porcentajes medios de variación determinados por la desviación tipo. Para cada parámetro, la tabla indica igualmente la duración de la respuesta en minutos.

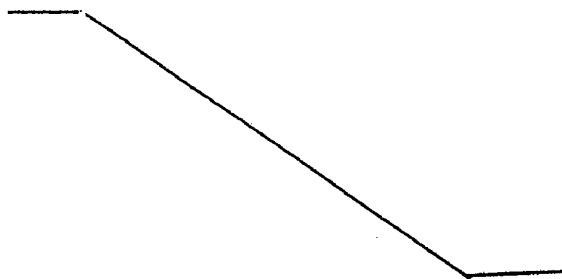


TABLA II

| ACCIONES CARIACAS Y HELODINÁMICAS | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------|--------------|------------|-------------------|-----------|------|---|------------|----|
| Compuesto Nº | % | C.C.S. DA | % | PvO2 DA | % | DA | % | F.C. DA | DA |
| 2 | + 61 ± 8 | 3 | + 132 ± 25 | 10 | - 12 ± 4 | > 30 | | > 30 | |
| 4 | + 83 ± 31 | 5 | + 171 ± 62 | 5 (1) > 15 (2) | - 18 ± 4 | > 30 | | > 30 | |
| 5 | + 92,5 ± 27 | > 30 | + 137 ± 18 | 15 | - 33 ± 7 | > 30 | | > 30 | |
| 6 | + 51 ± 17 | 2 | + 78 ± 32 | 3 (1) > 30 (2) | - 17 ± 4 | > 30 | | > 30 | |
| 7 | + 121 ± 9 | 3 | + 155 ± 30 | 10 | - 10 ± 11 | | | | |
| 8 | + 159 ± 30 | 17 | + 119 ± 36 | 20 | - 18 ± 3 | > 30 | | > 30 | |

TABLE II (Continuación)

| Compuesto No | ACCIONES CARDIACAS Y HEMODINAMICAS | | | | Acción anti-taquicardizante | | |
|--------------|------------------------------------|-------------------|-----------|--------------|-----------------------------|-------------|--------------|
| | % | P.A. DA | % | dp/dt Max DA | % | A.C.V.D. DA | |
| 2 | - 5 ± 17 | 2 | - 23 ± 6 | 10 | - 20 ± 5 | 10 | - 21 ± 9 |
| 4 | - 30 ± 5 + 14 ± 4 | 1,50 > 30 | - 46 ± 13 | > 30 | - 37 ± 12 | > 30 | - 35 ± 13 |
| 5 | - 33 ± 6 | 2 | - 41 ± 3 | 3 | - 27 ± 2 | 2 | - 18 ± 20 |
| 6 | - 19 ± 2 | 2 | - 41 ± 4 | > 30 | - 27,5 ± 4 | > 30 | - 55 ± 3 |
| 7 | - 32 ± 7 + 11 ± 4 | 2 (1) > 30 (2) | - 36 ± 12 | > 30 | - 24 ± 11 | 15 | - 38 ± 6 |
| 8 | - 34 ± 7 - 20 ± 3 | 3 (1) > 30 (2) | - 44 ± 11 | > 30 | - 18,5 ± 3 | 20 | - 51,5 ± 5,5 |

(1) 1ª fase de un efecto bifásico
 (2) 2ª fase

Estudio de la acción antitaquicardizante

Perros de raza común de un peso próximo a 15 kg fueron anestesiados con cloralosa. Se registró de modo continuo la frecuencia cardiaca por medio de un cardiotaquímetro.

5

Los efectos taquicardizantes de la isoprenalina (administrada a razón de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ I.V.) han sido apreciados antes y después de la inyección intravenosa de 5 mg/kg de producto de la invención. Los valores indicados en la Tabla II son los porcentajes medios de inhibición determinados por la desviación tipo.

10

Los resultados reunidos en esta Tabla muestran que los productos de la invención poseen en común la propiedad de ejercer los efectos siguientes:

15

-aumento breve pero importante del caudal sanguíneo coronario.

- fuerte aumento de la P_{vO_2} sinusal.

- bradicardia neta y prolongada,

- disminución de la presión arterial, neta pero

20

de corta duración,

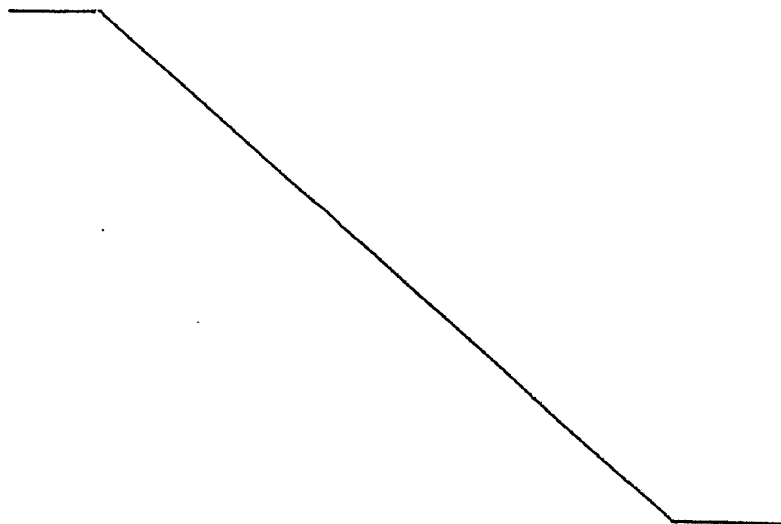
- reducción de la contractibilidad ventricular que se traduce por el descenso de los parámetros A.C.D.V y dP/dt Max.

25

- inhibición parcial de la taquicardia generada por la isoprenalina, sustancia adrenérgico mimética.

Por tanto estos compuestos son capaces de mejorar la irrigación miocárdica y reducir el consumo energético cardíaco por la bradicardia, la hipotensión y el efecto inotrope negativo que ocasionan. Por otra parte parecen poder oponerse a la taquicardia asociada al estímulo adrenérgico, taquicardia comparable con la que aparece en el hombre en el momento de un esfuerzo o de un choque emocional y que constituye uno de los esfuerzos iniciadores de la crisis anginosa en las coronarias.

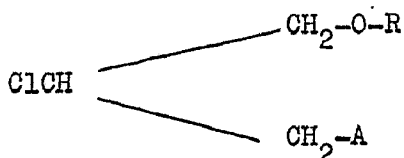
Por esta razón la invención se refiere igualmente a la aplicación de los compuestos definidos anteriormente en terapéutica humana para el tratamiento prolongado de las anginas de pecho, administrándose los compuestos bajo las formas farmacéuticas habituales a dosis comprendidas entre 100 y 800 mg por día.





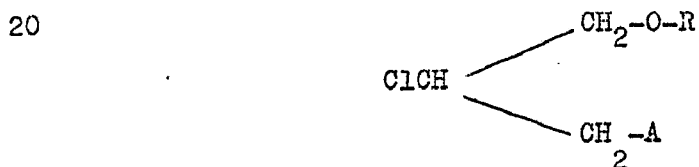
5 con una anilida del tipo Ar-NHC-R' previamente sodada
 O
 por un agente apropiado.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación
 1ª, caracterizado porque se emplea una 3-alcoxi-2-cloro-
 10 propilamina de fórmula:



15 en la que R es un resto isobutilo y A es tal como se
 ha definido anteriormente.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación
 1ª, caracterizado porque se emplea una 3-alcoxi-2-cloro-
 propilamina de fórmula



25 en la que A es un grupo pirrolidinilo y R es tal como
 se ha definido anteriormente.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplea, como 3-alcoxi-2-cloropropilamina, la 1-[3-isobutoxi-2-(4-clorofenilbenzoil)amino]propil-pirrolidina.

5 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reacción en un disolvente aromático escogido entre benceno, tolueno y xileno.

10 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplea una anilida previamente sodada por medio de NaNH_2 .

7ª.- Un procedimiento para la obtención de éteres de propanolaminas.

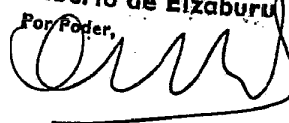
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 28. SET. 1976

20

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.


~~13~~