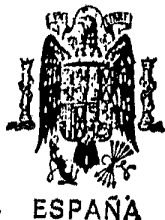


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11 21	NUMERO 455870	10	A 1
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31) NUMERO				
	76 03929		13 de Febrero de 1976		FRANCIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COTCEN 27/1971 CO7C27/1971		

64	TITULO DE LA INVENCION:
	CONCERN "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS PROPILENDIAMINAS"

71	SOLICITANTE (S)
	SOCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	14, rue du Val d'Or, SURESNES (Francia)

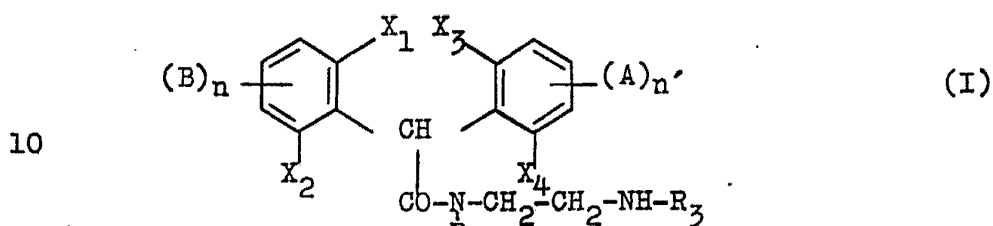
73	INVENTOR (ES)
	D. Michel VINCENT; D. Georges REMOND y D. Michel LAUBIE

73	TITULAR (ES)
	el solicitante

74	REPRESENTANTE
	VICTOR GIL VEGA

1 La presente solicitud tiene por objeto nuevas propilendiaminas y su procedimiento de obtención. La invención tiene más particularmente por objeto propilendiaminas sustituidas en nitrógeno por un ácido diarilacético.

5 La invención se refiere específicamente a un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I



en donde X_1 y X_3 representan, simultánea o distintamente, un radical alcoilo inferior, un radical alcoxi inferior o un radical alcoiltilio inferior,

15 X_2 y X_4 , simultánea o distintamente, representan un radical alcoilo inferior,

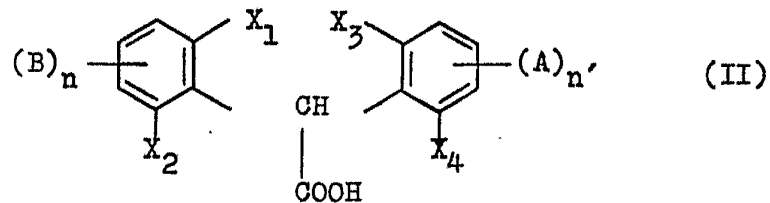
A y B representan, simultánea o distintamente, un halógeno, un alcoilo inferior o un radical alcoxi inferior, y en este caso X_1 , X_2 , X_3 y X_4 pueden ser además hidrógeno y
20 n y n' son números enteros de 1 a 3,

o bien cuando X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son distintos al hidrógeno, n y n' pueden tomar el valor cero, uno dos o tres.

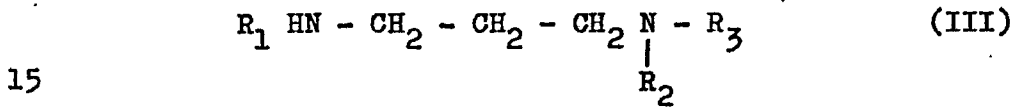
R_1 representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

25 R_3 representa un radical alcoilo inferior, un ra-

1 dicarilalqueno inferior, un radical aralcoilo inferior o un
 radical alcoilo sustituido por un heterociclo que tiene de
 3 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido, caracteri-
 zado porque se condensa un ácido diarilacético de fórmula
 5 general II

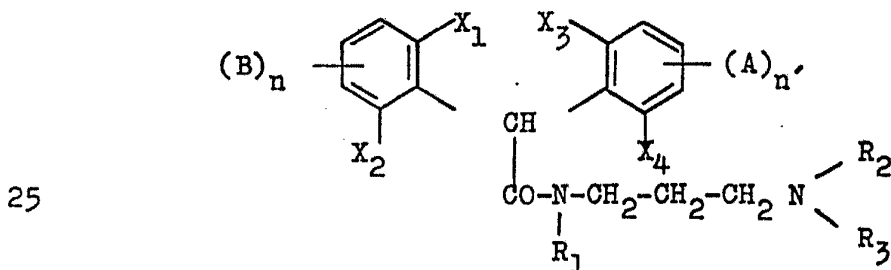


10 en donde los sustituyentes A, B, X₁, X₂, X₃, X₄, n
 y n' tienen los significados dados anteriormente o uno de
 sus derivados funcionales, con una propanodiamina de fórmula
 general III



15 en donde los sustituyentes R₁ y R₃ tienen el sig-
 nificado dado anteriormente y R₂ representa hidrógeno o un
 radical bencilo

20 para obtener una diarilacetamida de fórmula general



25

1 en la cual el significado de los sustituyentes A, B, X₁, X₂,
X₃, X₄, R₁ y Z sigue siendo el proporcionado anteriormente,
que se hace reaccionar con un derivado aminado de
fórmula general VI

5
$$R_3 \text{ NH}_2 \quad \text{(VI)}$$

en la cual R₃ tiene los significados dados anteriormente y
se obtiene el compuesto de fórmula general I deseado.

Los procedimientos de acuerdo con el invento pue-
den también definirse por los modos operatorios siguientes,
10 actualmente preferidos:

- el derivado funcional del ácido diarilacético
es un halogenuro como el cloruro o el bromuro; o el anhídri-
do o un anhídrido mixto como un anhídrido con ácido fórmico
o ácido acético; o los anhídridos mixtos formados "in situ"
15 por reacción con una dialcoilcarbodiimida o dicitclohexilcar-
bodiimida, acetoxiacetileno o carbonildiimidazol.

- el derivado funcional del ácido diarilacético
de fórmula II puede ser un éster alcoilo o arilo como por
ejemplo un éster metílico, etílico, fenílico o nitrofenílico.

20 - la condensación se realiza en un disolvente iner-
te polar o no polar como un éter, la piridina, la dimetilfor-
mamida, la 4-dimetilaminopiridina o la hexametilfosforotria-
mida.

- la hidrogenólisis se efectúa en presencia de un
25 catalizador de la familia del platino como por ejemplo el

1 platino o el paladio.

- la propano amina ω -sustituida de fórmula general IV es preferentemente un derivado p.toluensulfoniloxi, benzenosulfoniloxi, un derivado clorado, un derivado bromado o
5 un derivado metilsulfoniloxi.

- la reacción entre la diarilacetamida de fórmula general V y la amina de fórmula general VI se realiza en medio básico como por ejemplo una trialcoilamina, una base pirídica, la dimetilformamida o la dimetilacetamida.

10 - la amina de fórmula general VI es preferentemente la pirrolidilmetilamina, la N-etilpirrolidilmetilamina, la N-metilpiperaziniletilamina, la N-hidroxiethylpiperaziniletilamina, la N-metilpiperidiniletilamina o la morfoliletilamina.

15 Los compuestos de fórmula general I o de fórmula I' son unos compuestos básicos que pueden ser salificados. Las sales de estos compuestos se producen por la adición de un ácido mineral u orgánico, carboxílico, sulfónico o fosfórico, preferentemente un ácido terapéuticamente compatible.

20 El término "alcoilo inferior" designa aquí y en lo que sigue un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido por un hidroxilo o un alcoxi inferior o un dialcoilamino, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, como por ejemplo, un metilo, un etilo, un isopropilo, un
25 secbutilo, un neopentilo, un terbutilo, un hexilo, un B-hidroxiethyl o un dietilaminoetilo.

1 El término "alcoxi inferior " designa un radical
alcoiloxi donde el radical alcoilo está definido como ante-
riormente, como etoxi o isopropoxi.

5 El término "alquenilo inferior" designa un radical
hidrocarbonado mono- o poli-insaturado que tiene de 2 a 10
átomos de carbono de cadena recta o ramificada como por ejem-
plo, alilo, metililo, isopentenilo, dimetilalilo, butenilo
o trialilmetilo.

10 El término "arilo" (alcoilo inferior) designa un
radical fenilo eventualmente mono- o poli sustituido en el
núcleo por un halógeno, un alcoxi inferior o un trifluorme-
tilo, portador de una cadena hidrocarbonada que tiene de 1
a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, como por
ejemplo, bencilo, dimetoxibencilo, trifluormetilbencilo, α -
15 metilbencilo, p-clorobencilo, feniletilo, fenilpropilo o
 β -metilfeniletilo.

20 El heterociclo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono
puede ser un heterociclo nitrogenado como la pirrolidina, la pi-
peridina o la hexametenimina. Puede incluir además, otro
heteroátomo como un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azu-
fre. Unos ejemplos de tales estructuras cíclicas son prin-
cipalmente la oxazolidina, la morfolina, la tiazolidina, la
tiamorfolina, la piperazina o la homomorfolina. Estos hete-
rociclos pueden comprender además uno o varios sustituyentes
25 alcoholados.

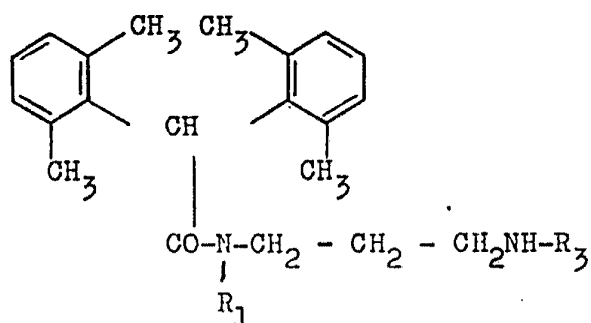
1 Entre estos heterociclos se podrán mencionar parti-
cularmente la N-hidroxi-etilpiperazina, la N-acetoxietilpiper-
razina, la N-etilpiperazina o la β -etoxi- β -etoxietilpiper-
razina, la 3-metilpiperidina y la 3,5-dimetilpiperidina.

5 La salificación de los compuestos de fórmula gene-
ral I se realiza por adición de un ácido mineral tal como el
ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítri-
co; o por adición de un ácido orgánico, tal como el ácido
10 acético, propiónico, laurico, benzoico, salicílico, cinnámi-
co, lactico, maleico, fumárico, pirúvico, glutámico, oxálico,
metanosulfónico, isetiónico, bencenosulfónico, glucosa-1-fos-
fórico o pamoico.

15 Los compuestos de fórmula general I están dotados
de propiedades farmacológicas interesantes, particularmente
anti-arritmicas. No tienen efecto neurodepresor. No tienen
efecto anti-convulsivo. No bajan la presión arterial.

 Entre los compuestos de fórmula general I se pue-
den citar a título de compuestos preferidos, los compuestos
de fórmula general I'

20



- 1 en la cual R_1 y R_3 tienen los mismos significados
que los dados anteriormente y más particularmente
- la N-[(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil] 3-
N'-etilaminopropilamina,
 - 5 - la N-[(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil] 3-
N'-terbutilaminopropilamina y su metanosulfonato,
 - la N-[(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil] 3-
N-(2-fenilpropil) aminopropilamina y su clorhidrato,
 - la N-[(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil] 3-
10 N'-isopropilaminopropilamina.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedi-
miento del invento pueden encontrar un empleo en terapéutica,
en particular en las taquicardias o las alteraciones del rit
mo cardiaco debido a una intoxicación de tipo digitálico.

- 15 Para este fin los compuestos son utilizados en forma de com
posiciones farmacéuticas, adaptadas para uso parenteral,
bucal, sublingual o rectal, que incluyen por lo menos un com-
puesto de fórmula general I o una de sus sales con un ácido
mineral u orgánico en asociación con un excipiente inerte no
20 tóxico farmacéuticamente aceptable.

La posología útil puede variar según la edad y el
peso del sujeto y la gravedad de la indicación terapéutica.
La misma oscila principalmente entre 50 y 200 mg por toma
y 100 y 600 mg por día en el adulto, principalmente por via
25 bucal.

1 Entre las formas farmacéuticas se pueden citar a
título de ejemplo, los comprimidos no revestidos o revestidos,
las grageas, las píldoras, los granulados, las soluciones o
5 suspensiones inyectables en ampollas o frascos de dosis múltip-
5 · tiples, los comprimidos sublingüales y los supositorios.

Las formas farmacéuticas se obtienen por los procedi-
mientos habituales en farmacotecnia particularmente por
disolución, puesta en suspensión o mezcla con un disolvente
o un excipiente adecuado para la vía de administración con-
siderada.
10

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, sin
no obstante limitarla.

Ejemplo 1

3-N(2,6-2',6'-tetrametildifenilacetil) 1-terbutilaminopropil-
15 amina.

En un matraz de tres bocas se introducen 3,9 g de
N-terbutilpropanodiamina en solución en 20 ml de éter y 4,12
de trietilamina y se enfria la mezcla por debajo de 10°. Se
añade entonces bajo agitación y manteniendo la temperatura a
20 + 10° por enfriamiento externo, una solución de 8,6 g de clo-
ruro de ácido (2,6-2',6'-tetrametildifenil)acético en 90 ml
de éter. Se continua la agitación durante 5 h. aproximadamen-
te. Se añaden entonces 37,15 de un solución 2N de sosa y se
deja en contacto bajo agitación durante 2 horas. Se separa
25 un ligero precipitado y luego se decanta la fase etérea. Se

1 lava con agua luego con sosa 2N, después dos veces con agua,
se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y evapora a se-
quedad. Se obtiene de este modo un residuo seco que pesa
9,6 g que se toma con éter isopropílico. Por concentración
5 el producto cristaliza en éter isopropílico. Se escurre el
precipitado, se lava con un poco de éter isopropílico helado
y luego se seca con peso constante, el rendimiento es de
6,1 g.

El producto se purifica mediante el paso en forma
10 de metanosulfonato y luego alcalinización.

Se precipita la 3-N(2,6-2',6'-tetrametildifenilacetil)1-terbutilaminopropilamina. Se separa por filtración, se
escurre, se lava con agua y se seca con peso constante.

El rendimiento de producto puro es de 5,6 g.

15 La 3-N(2,6-2',6'-tetrametildifenilacetil)1-terbutil
aminopropilamina funde a 144°.

Ejemplo II

3-N[(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil]1-isopropilaminopro-
pilamina y su clorhidrato.

20 Operando como en el ejemplo I partiendo de 3,8 g
de N-isopropilpropilendiamina y de 8,6 g de cloruro de ácido
2,6-2',6'-tetrametildifenilacético, se obtienen 7,7 g de N-
[(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil]3-isopropilaminopropil-
amina que se purifica por conversión en clorhidrato. Por re-
25 cristalización del acetonitrilo se obtienen 5,5 g de clorhi-

1 drato de 3-N-(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil-1-isopro-
pilaminopropilamina que funde a 220-222°.

Ejemplo III

3-N-(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil-1-(1-fenilpropilamino)
5 propilamina y su clorhidrato.

Operando como en el ejemplo I, partiendo de 8,6 g
de cloruro de ácido 2,6-2',6'-tetrametildifenilacético y de
5,75 g de N(2-fenilpropil)propilendiamina, se obtienen 13,9 g
de 3-N-(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil-1-(2-fenilpropil-
10 amino)propilamina que se transforma en su clorhidrato después
de la cristalización del éter. Este funde a 220°.

Ejemplo IV

3-N-(2,6-2',6'-tetrametildifenil)acetil-1-etilaminopropil-
amina.

15 Operando como en el Ejemplo I partiendo de 8,6 g
de cloruro de ácido 2,6-2',6'-tetrametildifenilacético y de
3,9 g de 3-etilaminopropilamina se obtienen 7,7 g de 3-N-(2,
6-2',6'-tetrametildifenil)acetil-1-etilaminopropilamina que
funde a 116° después de recristalización del ciclohexano.

20 Ejemplo V

De mismo modo partiendo del ácido bis-(2,4-diter-
butil-6-isopropilfenil)acético y de la N-isopropilpropilen-
diamina se obtiene la 3-N-bis (2,4-diterbutil-6-isopropil-
fenil)acetil-1-isopropilaminopropilamina.

25 Del mismo modo partiendo del 4,4-difluorodifenil-

1 acetato de etilo y de la N-isopropilpropilendiamina se obtiene
la 3-N[4,4'-difluorodifenil]1-isopropilaminopropil-
amina.

Del mismo modo partiendo del ácido (3,5'-dicloro-
5 2,2',6',4-tetrametoxi 4',6-dimetildifenil)acético, obtenido
a partir de la 3',5'-dicloro-2,2',6'-trihidroxí-4-metoxi-
4',6-dimetilbenzofenona descrita por M. Afzal y otros. J.
Chem. Soc. 1969 (Sección C) 1721 - y de la N-terbutilpropilen
diamina se obtiene la 3-N[(3',5'-dicloro-2,2',6',4-tetrame-
10 toxi-4',6 -dimetildifenil)acetyl]1-terbutilpropilendiamina.

Ejemplo VI

Estudio farmacológico de los compuestos del invento.

1) Estudio toxicológico

La toxicidad aguda de los compuestos de la invención ha sido
15 determinada en lotes de ratones de la variedad Rockland que
pesan aproximadamente 20 g a los cuales se les administra el
compuesto a ensayar en dosis crecientes por vía intraperito-
neal o por vía bucal en suspensión en un disolvente acuoso.
Después de 8 días de observación durante los cuales se cuen-
20 tan los muertos, la dosis letal media se calcula gráficamente.
te.

De acuerdo con los productos la dosis letal media
oscila entre 50 y 100 mg por vía intraperitoneal y entre 500
mg y 1g/kg por vía bucal.

1 2) Investigación de una actividad neurológica

Dosis de 25 mg/kg por via intraperitoneal en el ratón traen consigo una ligera disminución de la motricidad.

5 Dosis de 50 mg/kg traen consigo una baja de la motricidad y luego una mortalidad retrasada. Estos síntomas son débiles y solo se manifiestan en dosis subletales.

Los compuestos del invento no tienen efecto protector alguno sobre las convulsiones provocadas por el electrochoc o el cardiazol.

3) Acción cardio-reguladora.

La experimentación de la actividad cardio-reguladora ha sido efectuada en lotes de perros anestesiados con 30 mg/kg de pentobarbital administrados por via intravenosa. Se registra el electrocardiograma en derivación D₂. Se inyecta a continuación ubaina por via intravenosa en dosis de 0,05 mg/kg. Cada quince minutos se inyecta una nueva dosis de 0,010 mg/kg hasta la aparición de una taquicardia ventricular estable durante al menos quince minutos. La dosis total media necesaria para la aparición de esta taquicardia es por lo general del orden de 0,070 mg/kg.

Las sustancias a ensayar se inyectan por via intravenosa a dosis variables según los lotes de perros que oscilan de 0,5 mg/kg a 5 mg/kg.

25 De este modo se puede determinar la dosis de produc

1 to estudiado que provoca un retorno definitivo a un ritmo si
nusal normal.

Esta dosis es por lo general de 2 mg/kg. Para algu
nos productos igualmente es de 1 mg/kg. La persistencia del
5 efecto varia según los productos y según las dosis de 10 mi-
nutos a 90 minutos y más.

A las dosis experimentadas los compuestos de la in
vención no tienen efecto sobre la presión arterial.

Los términos en que se ha redactado esta memoria
10 deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

15

20

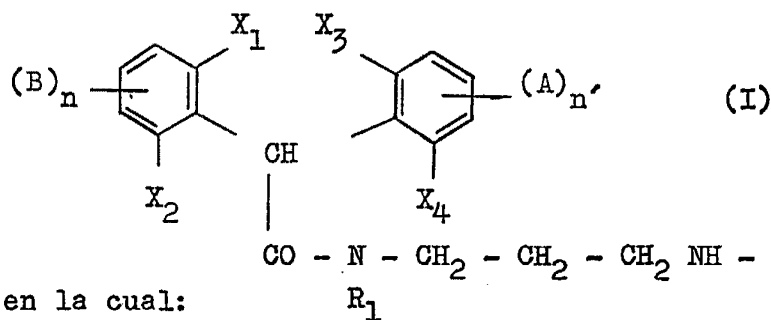
25

1

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de obtención de nuevas propilendiaminas, de fórmula general I,

5



en la cual:

10

- X₁ y X₃ representan, simultánea o distintamente un radical alcoilo inferior, un radical alcoxi inferior o un radical alcoiltio inferior,

- X₂ y X₄ representan un radical alcoilo inferior similar o diferente,

15

- A y B representan, simultánea o distintamente, un halógeno, un alcoilo inferior o un radical alcoxi inferior, y en este caso X₁, X₂, X₃, y X₄ son hidrógeno y n y n' son números enteros que varían de 1 a 3, o X₁, X₂, X₃ y X₄ son diferentes de hidrógeno y n y n' son números enteros que varían de 0 a 3.

20

- R₁ es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

- R₃ representa un radical alcoilo inferior, un radical alquenilo inferior, un radical aralcoilo inferior, o bien un radical alcoilo sustituido por un heterociclo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, así mismo sustituido

25

eventualmente por uno o varios alcoilos inferiores, un aciloxi-

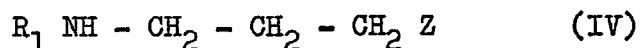
1 en la cual los sustituyentes X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , A, B, n, n', R₁,
R₂ y R₃ tienen el significado dado anteriormente

que se puede

5 - cuando R₂ representa un radical bencilo, hidro-
genolizar o hidrolizar en medio ácido para obtener un compues-
to de fórmula general I para el cual R₂ es hidrógeno

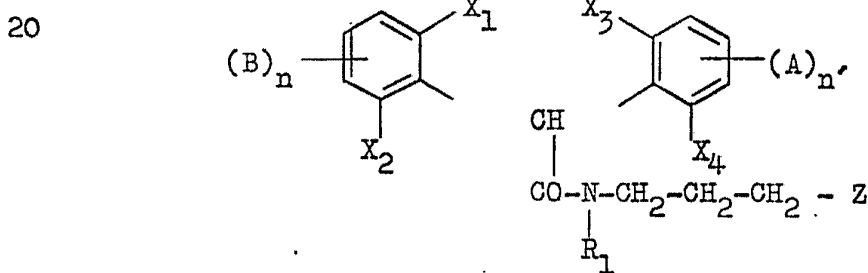
- salificar por adición de un ácido mineral u orgá-
nico.

2^a .- Procedimiento de obtención de nuevas propi-
10 lendiaminas, de fórmula general I caracterizado porque se con-
densa un ácido diarilacético de fórmula general II o uno de sus
derivados funcionales con una propanoamina -sustituida de fór-
mula IV



15 en el cual Z es un radical fácilmente escindible seleccionado
entre el grupo de los halógenos, radicales arilsulfoniloxi,
alcoilsulfoniloxi, trialcoilsililoxi e hidroxilo

para obtener una diarilacetamida de fórmula gene-
ral V



en la cual el significado de los sustituyentes A, B, X_1 , X_2 ,

X_3 , X_4 , R_1 y Z sigue siendo el proporcionado anteriormente, que se hace reaccionar con un derivado animado de fórmula general VI



en la cual R_3 tiene los significados dados anteriormente y se obtiene el compuesto de fórmula general I deseado.

3a .- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVAS PROPI-LENDIAMINAS".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de diecinueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 11 de Febrero de 1.977

P.A. de Science Union et Cie.,
Société Française de
Recherche Médicale.

Victor Gil Vega:

