

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | | | | | |
|----|-----------------------|----|--------------|----|-----|
| 19 | ES | 21 | 456039 | 20 | A 1 |
| 22 | FECHA DE PRESENTACION | | 18 FEB. 1977 | | |

PATENTE DE INVENCION

| | | | | | |
|----|--------------|----|------------------------|----|------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA | 33 | PAIS |
| 31 | NUMERO | | | | |
| | 06680/76 | | 19 de febrero de 1.976 | | Inglaterra |
| | 33314/76 | | 10 de agosto de 1.976 | | " |

| | | | | | |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 50 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | | C07D A61K | | |

| | |
|----|--|
| 54 | TITULO DE LA INVENCION |
| | Procedimiento para preparar derivados de indolizina. |

| | |
|----|-----------------|
| 71 | SOLICITANTE (S) |
| | LABAZ. |

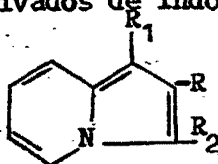
| | |
|--|---|
| | DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| | Avenue Pierre 1er de Serbie 39, F-75008 Paris, Francia. |

| | |
|----|-------------------------------|
| 72 | INVENTOR (ES) |
| | JEAN GUBIN, GILBERT ROSSEELS. |

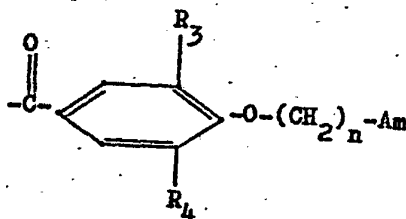
| | |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
| | |

| | |
|----|---------------|
| 74 | REPRESENTANTE |
| | GOMEZ-ACEBO. |

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de indolizina, de fórmula general:



5 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el oxalato, hidrocioruro o metanosulfonato, en cuya fórmula R es un radical alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilo, un radical monofluor-, monocloro- o monobromo-fenilo, un radical difluor-, dicloro- ó dibromo-fenilo, un radical metoxifenilo
10 o un radical metilfenilo sustituido opcionalmente en la mitad aromática por un átomo de fluor, cloro o bromo, y R₁ y R₂, que son diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula



15 en la que R₃ y R₄, que son idénticos, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical metilo, Am representa un grupo dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-n-butilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino o 4-metil-piperazino, y n es un entero de 2 a 6 inclusive.

20 Los compuestos de fórmula general I obtenidos por el proceso de esta invención se pueden utilizar en composiciones farmacéuticas o veterinarias mediante mezcla de un derivado de indolizina de fórmula I o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, con un vehículo o excipiente farma-

céutico para el mismo.

Se ha encontrado que los derivados de indolizina obtenidos por el proceso de la invención poseen propiedades farmacológicas útiles capaces de hacerlos de un valor considerable en el tratamiento de ciertos estados patológicos o de otro modo anormales del corazón, más particularmente en casos de taquicardia del seno de diversos orígenes.

Igualmente, se ha encontrado que los compuestos obtenidos por la invención poseen propiedades capaces de hacerlos extremadamente útiles en el tratamiento de angina pectoris.

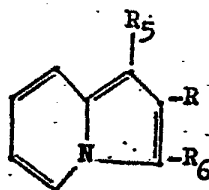
Similarmente, se ha encontrado que los compuestos obtenidos por la invención son útiles para el tratamiento de arritmia cardíaca de diversos orígenes.

Por consiguiente, los compuestos obtenidos por la invención resultan de utilidad para tratar estados patológicos del corazón y particularmente taquicardia, angina pectoris y arritmia en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, administrando a dicho sujeto una dosis eficaz de por lo menos un derivado de indolicina de fórmula I o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Las dosis diarias serán con preferencia de 100 a 300 mg de principio activo por vía oral y preferiblemente de 2 a 3 mg de principio activo por vía parenteral, a una persona que pese 60 kg.

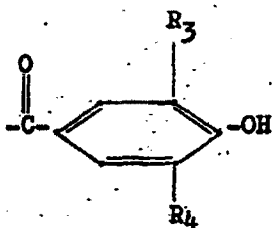
Según el procedimiento de la invención, los compues

5 tos de fórmula I se pueden preparar condensando, ventajosamente en un medio inerte tal como, por ejemplo, acetona o metileticetona, una sal de metal alcalino, preferiblemente la sal potásica o sódica, de una indolicina adecuadamente sustituida, de fórmula general:

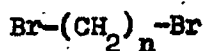


en la que R se define como en la fórmula I y R₅ y R₆, que son distintos, representan hidrógeno o un radical benzoilo de fórmula:

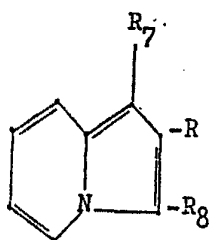
10



en la que R₃ y R₄ se definen como en la fórmula I, con un dibromoalcano de fórmula general:

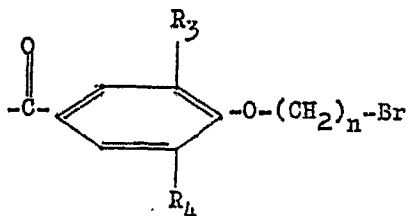


15 en la que n se define como en la fórmula I, para formar una bromoalcoxi-benzoil-indolicina sustituida de fórmula general:



en la que R se define como en la fórmula I y R_7 y R_8 , que son diferentes, representan hidrógeno o un radical benzoilo de fórmula general:

5



en la que R_3 , R_4 y n se definen como en la fórmula I, y condensando el compuesto de fórmula IV con una amina secundaria de fórmula general:

H-Am

V

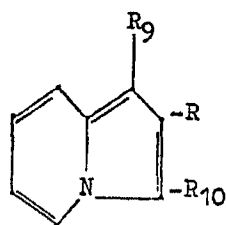
10

en la que Am se define como en la fórmula I, ventajosamente en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, benceno o tolueno, para formar el derivado de indolicina requerido de fórmula I el cual, si se desea, se reacciona con un ácido orgánico o inorgánico adecuado para proporcionar una sal de adición de

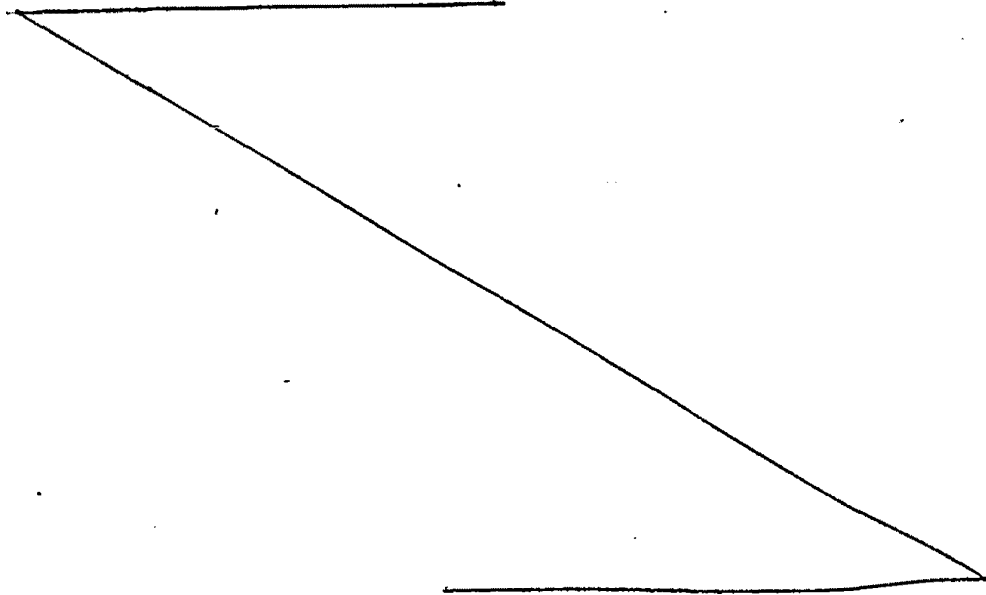
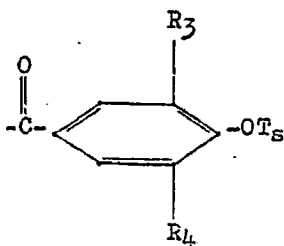
15

ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula II se pueden obtener por hidrólisis, en un medio alcalino, del derivado de indolicina de fórmula general:



- 5 en la que R se define como en la fórmula I y R₉ y R₁₀, que son diferentes, representan hidrógeno o un radical 4-tosiloxi de fórmula general:



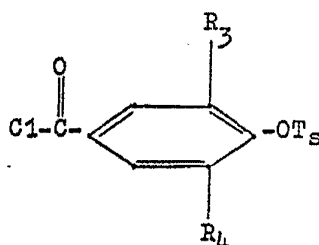
en donde R_3 y R_4 se definen como en la fórmula I y Ts representa un grupo p-toluenosulfonilo.

Los compuestos de fórmula VI se pueden obtener por dos procesos diferentes según su estructura química, especialmente:

5

a) Cuando R_9 representa un radical de fórmula VIA y R_{10} representa hidrógeno, se hace reaccionar, en presencia de cloruro de aluminio, una 3-acetil-2-R-indolicina, en donde R se define como en la fórmula I, con un derivado de cloruro de benzoi-
lo de fórmula general:

10



en la que R_3 , R_4 y Ts se definen como anteriormente, se hidroliza el complejo así formado para obtener la correspondiente dicetona y a continuación se separa, de forma selectiva, el grupo acetilo por medio de ácido clorhídrico concentrado, para obtener el compuesto requerido de fórmula VI.

15

Este método ha sido descrito por ROSSEELS et al en Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, 579.

b) Cuando R_9 representa hidrógeno y R_{10} es un radical de fórmula VIA se condensa, en un medio aprótico, un derivado de cloruro de benzoilo de fórmula VII con una 2-R-indolicina en

20

donde R se define como en la fórmula I, de acuerdo con el método descrito por D.O. HOLLAND y J.M.C. NAYLER en J. Chem. Soc. 1955, 1504.

5 El derivado de cloruro de benzoilo de fórmula VII, en la que R₃ y R₄ representan cada uno hidrógeno es un compuesto conocido que ha sido publicado en J. Amer. Chem. Soc., 78, 2543 (1956). El otro compuesto de fórmula VII, especialmente aquel en donde R₃ y R₄ representan cada uno metilo, se puede obtener de acuerdo con el método descrito en la citada referencia.
10

Las 3-acetil-2-R-indolicinas anteriormente citadas se pueden producir haciendo reaccionar las correspondientes 2-R-indolicinas con anhídrido acético, en presencia de acetato sódico, siguiendo el método descrito por E.T. BORROWS et al en J. Chem. Soc. 1946, 1069.
15

Entre las 2-R-indolicinas antes mencionadas, los derivados 2-alquilo son compuestos conocidos que han sido descritos por DAINIS et al en Austr. J. Chem. 1972, 25, 1025 ó por ROSSEELS et al en Eur. J. Med. Chém. 1975, 10, 579. Los mismos se pueden preparar a partir de cloruro de 1-etoxicar-bonilmetil-2-metil-piridinio, la sal sódica adecuada de fórmula R-COONa y el anhídrido de fórmula (R-CO)₂O en donde R representa un radical alquilo como se ha definido en la fórmula I.
20

Con respecto a las 2-aril-indolicinas, algunos de estos compuestos son conocidos habiendo sido citados por ROSSEELS et al en la citada publicación en Eur. J. Med. Chem.
25

Los otros compuestos se pueden preparar por procedimientos conocidos. Por ejemplo, las 2-aril-indolicinas en cuestión se pueden obtener haciendo reaccionar primero 2-picolina y 1-R-2-bromo-etanona y ciclizando a continuación el derivado picolinio así obtenido, por medio de hidrogenocarbonato de sodio.

Los compuestos heterocíclicos que tienen una cadena alquilaminoalcoxibenzoilo son ya conocidos y tienen utilidad en el tratamiento de estados patológicos del corazón. A este respecto, pueden citarse las patentes británicas Nos. 995.367 y 1.357.212 que cubren dialquilaminoalcoxibenzoilbenzofuranos y dialquilaminoalcoxibenzoilbenzotiofenos respectivamente. La característica de tales compuestos es que contienen un núcleo heterocíclico básico en su molécula, siendo el heteroátomo un átomo de oxígeno o azufre. Adicionalmente se ha observado que los dialquilaminoalquilbenzoilindoles y piridinas no presentan potencialidades farmacológicas que los hagan probablemente útiles en el tratamiento de deficiencias cardiacas. Por ejemplo, los ensayos farmacológicos realizados con más de 75 derivados de indol que tienen la estructura química antes mencionada, han demostrado que son totalmente inactivos como agentes anti-anginales.

De este modo, parecería que la sustitución de la mitad benzofuranilo o benzotienilo en los dialquilaminoalcoxibenzoil benzofuranos o benzotiofenos por un radical heterocíclico nitrogenado generalmente utilizado, tal como indol o pi-

ridina, es incapaz de conducir a compuestos farmacológicos útiles en el tratamiento de angina pectoris.

5 Se ha encontrado ahora, muy sorprendentemente, que la sustitución de la mitad heterocíclica de dialquilaminoalcoxibenzoil benzofuranos y benzotiofenos por un heterociclo nitrogenado, especialmente indolicina, es capaz de proporcionar compuestos que presentan potentes propiedades farmacológicas útiles en el tratamiento de deficiencias cardiacas. Esta observación es todavía más inesperada cuando se considera que
10 la mitad indolicina prácticamente no es utilizada en el campo farmacéutico. La idea de preparar los derivados de indolicina de la presente invención, así como su actividad farmacológica, no podría deducirse de ningún modo consecuentemente a partir del estado de la técnica.

15 Como antes se ha mencionado, los derivados de indolicina de la invención resultan presentar propiedades farmacológicas útiles en el tratamiento de taquicardia del seno, angina pectoris y arritmia cardiaca.

20 La taquicardia del seno se debe a un ritmo aumentado del nódulo del seno que surge principalmente del tono vagal disminuido o estimulación de los nervios simpáticos. Casos de dicha taquicardia del seno se encuentran, por ejemplo, en aquellos casos de estados de hipertiroidismo e hiposimpaticotómicos en los cuales la reducción del ritmo cardiaco es altamente deseable para la salud del paciente. Es evidente, por consi-
25

5 guiente, que un compuesto que sea capaz de combatir eficazmente la taquicardia constituye una valiosa adición a los agentes terapéuticos disponibles para el médico en el tratamiento de estados patológicos o de otro modo anormales del corazón.

10 Entre las drogas normalmente utilizadas con vistas a reducir la taquicardia, puede citarse los agentes bloqueantes β -receptores. Sin embargo, estos productos disminuyen el suministro de oxígeno al músculo cardiaco y disminuyen el comportamiento cardiaco, lo cual causa probablemente efectos secundarios indeseables tales como descompensación y depresión cardiacas.

15 Por el contrario, los compuestos de la invención al no poseer propiedades cardio-depresivas, estarán libres de tales efectos secundarios indeseables y, por lo tanto, constituirán un progreso apreciable en comparación con los agentes bloqueantes en cuestión.

20 En el campo de la angina pectoris, se ha observado, tal y como registra R. CHARLIER en Nouvelle Presse Médicale, 1974, 3, pg. 2407-2410, que, clínicamente, el sistema cardiovascular del paciente anginal presente las siguientes deficiencias:

- 25 1) El miocardio del sujeto anginal consume demasiado oxígeno durante un ataque de angina pectoris en comparación con el sujeto normal.

- 2) El flujo de sangre al miocardio se reduce en el sujeto anginal en comparación con el sujeto normal.
- 3) El ataque de angina pectoris se provoca en más del 95 % de los casos por una estimulación global del sistema nervioso simpático.
- 4) El comportamiento del músculo cardíaco se disminuye con respecto a su papel hemodinámico, es decir caudal cardíaco tanto durante el ataque como en el descanso.

5

10

A la vista de los anteriores datos clínicos, es lógico requerir que un agente antianginal sea capaz de rectificar o al menos aliviar todas estas perturbaciones de las funciones hemodinámicas que son características del síndrome anginal.

15

Se ha observado que los compuestos de la invención conforman con tales criterios.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se encontrarán entre los agentes más útiles para combatir angina pectoris y para el tratamiento a largo plazo de estados anginales.

20

Entre los compuestos de la invención que han resultado tener potencialidades antianginales más sobresalientes, puede citarse en particular el siguiente compuesto:

2-etil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil]-indolizina

25

en forma de la base libre o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, el hidrocloreuro

o el metanosulfonato. Este compuesto se denominará de aquí en adelante Compuesto A. Los ensayos farmacológicos han demostrado que este Compuesto A presenta la gama completa de propiedades requeridas para rectificar o aliviar las cuatro deficiencias esenciales que caracterizan al síndrome anginal. De este modo, el compuesto A es capaz de:

- reducir el consumo de oxígeno por el miocardio puesto que disminuye simultáneamente la frecuencia cardiaca y presión sanguínea arterial;
- incrementar el flujo de sangre al músculo cardiaco;
- ejercer propiedades anti-adrenérgicas que se caracterizan por una inhibición parcial de las perturbaciones hemodinámicas inducidas por la estimulación de los receptores α y β , es decir hipertensión, taquicardia y aumento de las necesidades de oxígeno del miocardio;
- evitar la depresión de la función cardiaca pero, por el contrario, de estimularla temporalmente.

Entre los agentes que se utilizan corrientemente y que presentan las cualidades requeridas para combatir angina pectoris y para el tratamiento a largo plazo de estados anginales, puede citarse el 2-n-butyl-3-(3,5-diyodo-4-(β -N-diethyl-aminoetoxi-benzoil)-benzofurano, conocido también como amiodarona. Este compuesto es de un valor innegable en el campo de la angina pectoris.

Ensayos comparativos realizados con el compuesto A

y amiodarona han revelado que, en ciertos aspectos, el compuesto A se puede considerar superior a la amiodarona, por ejemplo con respecto a la reducción del consumo de oxígeno del miocardio.

5 Como antes se ha citado, los compuestos de la invención han resultado ser unos valiosos agentes anti-arrítmicos.

10 Los ensayos farmacológicos han demostrado que tales compuestos son capaces de suprimir o evitar los diversos tipos experimentales de arritmia, por ejemplo:

- a) Latidos ectópicos ventriculares multifocales inducidos por la inyección intravenosa de epinafrina o de cloruro de bario en un perro anestesiado;
- 15 b) extrasístoles ventriculares que aparecen después de la ligación de la arteria coronaria interventricular anterior en el perro anestesiado;
- c) fibrilación auricular inducida con un perro anestesiado por aplicación de una solución de acetilcolina a la pared anterior del atrio derecho;
- 20 d) taquicardia ventricular inducida o bien por colocación de un cristal de nitrato de aconitina en la pared anterior del ventrículo derecho en un perro anestesiado o bien por inyección intravenosa de una dosis grande de estrofantina en un perro morfinado o anestesiado.

25 Como agente anti-arrítmico, el compuesto A, en forma de la base libre o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, constituye el compuesto preferido para utilizarse en esta indicación.

En el transcurso de experimento farmacológicos realizados con los compuestos de la invención, se efectuaron ensayos comparativos con el compuesto A y amiodarona, que es bien conocida por sus propiedades anti-arrítmicas.

5 Los resultados de tales experimentos en perros han demostrado que la dosis eficaz del compuesto A contra la arritmia provocada por estrofantina, cloruro de bario, nitrato de aconitina, acetilcolina, o por ligación de la arteria coronaria interventricular anterior, es de 5 a 10 mg/kg por vía
10 intravenosa, mientras que la dosis eficaz de amiodarona es de 10 mg/kg.

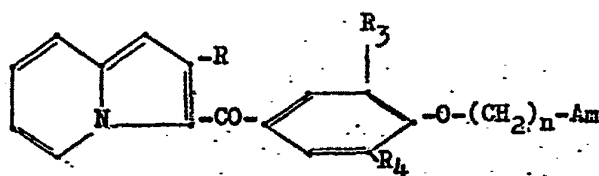
Similarmente, en el caso del extrasístoles ventricular inducido en perros por epinafrina, la dosis eficaz del compuesto A es de 2 mg/kg por vía intravenosa, mientras que
15 la dosis eficaz de amiodarona es de 3 a 5 mg/kg.

Los resultados de los ensayos farmacológicos realizados para determinar las propiedades bradicardiacas, antiangi-nales y antiarrítmicas de los compuestos de la invención, se ofrecen a continuación.

20 I. Propiedades bradicardiacas

Utilizando perros normales previamente anestesiados, el efecto bradicardiaco se demuestra después de la administración de una dosis intravenosa de 10 mg/kg del compuesto a estudiar, anotándose la resultante reducción de la frecuencia cardiaca en términos de un porcentaje del ritmo cardiaco inicial.
25

Los compuestos tratados de acuerdo con este procedimiento son los siguientes, siendo éstos utilizados preferiblemente en forma de su hidrocloruro u oxalato.



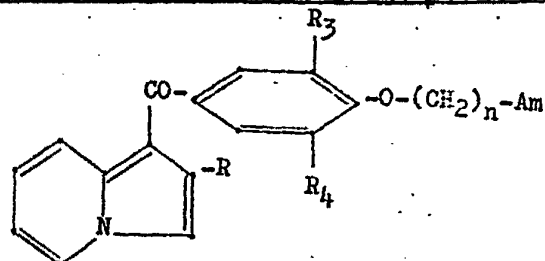
5

Dosis : 10 mg/kg

| R | R ₃ y R ₄ | n | Am | Reducción de la frecuencia cardíaca (en %) |
|------------|---------------------------------|---|------------------|--|
| Metilo | Hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 31 |
| Metilo | Hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 33 |
| Etilo | Hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 29 |
| Etilo | Hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 37 |
| n-propilo | Hidrógeno | 3 | dimetilamino | 12 |
| n-propilo | Hidrógeno | 3 | dietilamino | 35 |
| n-propilo | Hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 28 |
| n-propilo | Hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 34 |
| Isopropilo | Hidrógeno | 3 | dimetilamino | 20 |
| n-butilo | Hidrógeno | 3 | dietilamino | 27 |
| n-butilo | Hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 32 |
| n-butilo | Hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 28 |
| n-pentilo | Hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 30 |
| Etilo | Hidrógeno | 2 | di-n-propilamino | 27 |
| Etilo | Hidrógeno | 5 | di-n-propilamino | 26 |
| Etilo | Hidrógeno | 5 | di-n-butilamino | 39 |
| Etilo | Hidrógeno | 6 | di-n-propilamino | 23 |
| Etilo | Hidrógeno | 4 | di-n-propilamino | 36 |

| | | | | |
|----------------------------|-----------|---|------------------|----|
| etilo | hidrógeno | 4 | di-n-propilamino | 36 |
| etilo | hidrógeno | 4 | di-n-butilamino | 40 |
| etilo | hidrógeno | 2 | di-n-butilamino | 12 |
| fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 35 |
| fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 23 |
| 4-fluor-fenilo | hidrógeno | 3 | dimetilamino | 15 |
| 4-fluor-fenilo | hidrógeno | 3 | dietilamino | 33 |
| 4-metoxi-fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 27 |
| 4-bromo-fenilo | hidrógeno | 3 | dimetilamino | 29 |
| 4-metoxi-fenilo | hidrógeno | 3 | dimetilamino | 30 |
| 4-metoxi-fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 35 |
| 2-bromo-fenilo | hidrógeno | 3 | dimetilamino | 35 |
| 3,4-dicloro-fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 43 |
| metilo | metilo | 3 | dietilamino | 23 |
| metilo | metilo | 3 | di-n-propilamino | 18 |
| metilo | metilo | 3 | di-n-butilamino | 30 |
| etilo | metilo | 3 | dietilamino | 18 |
| etilo | metilo | 3 | di-n-propilamino | 28 |
| etilo | metilo | 3 | di-n-butilamino | 32 |
| n-propilo | metilo | 3 | di-n-propilamino | 29 |
| n-propilo | metilo | 3 | di-n-butilamino | 37 |
| n-butilo | metilo | 3 | di-n-propilamino | 29 |
| Dosis: 8,8 <u>mg/kg</u> | | | | |
| fenilo | hidrógeno | 3 | dietilamino | 34 |
| Dosis: 8,2 <u>mg/kg</u> | | | | |
| 4-cloro-fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 37 |

| | | | | |
|--|-----------|---|------------------|----|
| <u>Dosis : 6,7 mg/kg</u> 4-cloro-fenilo | hidrógeno | 3 | dietilamino | 34 |
| <u>Dosis : 6,4 mg/kg</u> 4-bromo-fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 24 |
| <u>Dosis : 5 mg/kg</u> etilo | hidrógeno | 4 | di-n-butilamino | 35 |
| fenilo | hidrógeno | 3 | dimetilamino | 17 |
| 4-metoxi-fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 27 |
| 3,4-dicloro-fenilo | hidrógeno | 3 | dietilamino | 27 |
| <u>Dosis : 4,6 mg/kg</u> 4-bromo-fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | |
| <u>Dosis : 4,1 mg/kg</u> 4-cloro-fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 27 |
| <u>Dosis : 2,5 mg/kg</u> 4-fluor-fenilo | hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 31 |



| <u>Dosis : 10 mg/kg</u> | | | | |
|-------------------------|---------------------------------|---|------------------|--|
| R | R ₃ y R ₄ | n | Am | Reducción de la frecuencia cardiaca (en %) |
| etilo | hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 19 |
| etilo | hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 30 |
| n-propilo | hidrógeno | 3 | di-n-propilamino | 29 |
| n-butilo | hidrógeno | 3 | di-n-butilamino | 12 |
| etilo | metilo | 3 | di-n-propilamino | 20 |
| etilo | metilo | 3 | di-n-butilamino | 25 |

II Propiedades anti-anginales

1) Propiedades intrínsecas y anti-adrenérgicas

Se efectúa una primera serie de cuatro ensayos que resultan ya suficientes para permitir una selección de los compuestos que probablemente son útiles en el tratamiento de estados patológicos del corazón y en particular de angina pectoris. Estos ensayos son indicados a continuación con las referencias A, B, C y D. Los ensayos A y B están destinados a determinar las propiedades intrínsecas de los compuestos a estudiar con respecto al corazón normal del animal y los ensayos C y D están proyectados a evaluar las propiedades anti-adrenérgicas de estos compuestos.

Ensayo A :

Se administra intravenosamente una dosis del compuesto a estudiar a un perro normal, al objeto de reducir la frecuencia cardíaca. La reducción en la frecuencia cardíaca se anota en términos de un porcentaje del ritmo cardíaco inicial.

Ensayo B :

La finalidad de este ensayo consiste en determinar la reducción en la presión sanguínea arterial obtenida por la administración intravenosa a un perro normal de una dosis del compuesto bajo estudio. La reducción en la presión sanguínea arterial se anota como un porcentaje de la presión inicial.

Ensayo C :

La finalidad de este ensayo consiste en determinar

el porcentaje en el cual una dosis del compuesto bajo estudio reduce el ritmo cardiaco acelerado con isoprenalina en un perro que previamente ha recibido una dosis intravenosa de 1 mg/kg de sulfato de atropina. La diferencia entre el ritmo cardiaco máximo acelerado y el ritmo cardiaco inicial se anota, expresándose como un porcentaje de este último. Este porcentaje, y por conveniencia, se denomina X. Una vez desaparecidos los efectos de la isoprenalina, se administra intravenosamente una dosis del compuesto a ensayar. El animal recibe entonces la misma cantidad de isoprenalina que anteriormente y se observa que el grado de aceleración máxima en la frecuencia cardiaca es inferior al registrado anteriormente. Se anota esta nueva diferencia y se convierte a un porcentaje de la cifra de ritmo cardiaco registrada antes de la segunda administración de isoprenalina. Este último porcentaje se indica con la referencia Y. Por último, se resta Y de X y el resultado se registra como un porcentaje de X.

Ensayo D:

La finalidad de este ensayo consiste en determinar la capacidad de los compuestos bajo estudio para reducir la presión sanguínea aumentada con epinafrina en el perro que previamente había recibido una dosis intravenosa de 1 mg/kg de sulfato de atropina. Se sigue el mismo procedimiento que en el ensayo C con respecto al cálculo del porcentaje de reducción de presión obtenida. De acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos, se estudian los siguientes compuestos,

preferiblemente en forma de su hidrocioruro u oxalato, ofreciéndose también a continuación los resultados obtenidos:

- 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina
(Compuesto A)
- 5 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina (Compuesto B)
- 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina
(Compuesto C)
- 2-n-butil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina
10 (Compuesto D)
- 2-n-butil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina
(Compuesto E)
- 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(4-di-n-propilaminobutoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina
(Compuesto F)
- 15 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(4-di-n-butilaminobutoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina
(Compuesto G)
- 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil $\sqrt{7}$ -
indolicina (Compuesto H)
- 2-etil-1- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil $\sqrt{7}$ -
20 indolicina (Compuesto I)
- 2-n-pentil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina
(Compuesto J)
- 2-(4-cloro-fenil)-3 $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -in-
dolicina (Compuesto K)
- 25 2-(4-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -in-
dolicina (Compuesto L)

- 2-(4-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina (Compuesto M)
- 2-(4-fluor-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina (Compuesto N)
- 5 2-(2-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina (Compuesto P)
- 2-(2-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina (Compuesto Q)
- 10 2-(2-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina (Compuesto R)
- 2-(3,4-dicloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina (Compuesto S)
- 2-(3,4-dicloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolicina (Compuesto T)

| 15 | Compuesto | Dosis (mg/kg) | Ensayo A | Ensayo B | Ensayo C | Ensayo D |
|----|-----------|---------------|----------|----------|----------|----------|
| | A | 10 | 40 | 20 | 50 | 50 |
| | B | 10 | 40 | 20 | 50 | 50 |
| | C | 10 | 35 | 20 | 40 | 50 |
| | D | 10 | 40 | 20 | 40 | 40 |
| 20 | E | 10 | 40 | 20 | 40 | 50 |
| | F | 10 | 40 | 20 | 40 | 40 |
| | G | 5 | 40 | 20 | 40 | 50 |
| | H | 10 | 30 | 20 | 40 | 40 |
| | I | 10 | 30 | 20 | 40 | 40 |
| 25 | J | 5 | 30 | 20 | 40 | 50 |
| | K | 4,1 | 30 | 20 | 40 | 30 |

| Compuesto | Dosis (mg/kg) | Ensayo A | Ensayo B | Ensayo C | Ensayo D |
|-----------|---------------|----------|----------|----------|----------|
| L | 2 | 35 | 20 | 30 | 40 |
| M | 10 | 40 | 20 | 15 | 50 |
| 5 N | 10 | 20 | 20 | 40 | 50 |
| P | 10 | 30 | 20 | 50 | 50 |
| Q | 2,5 | 40 | 20 | 50 | 15 |
| R | 5 | 35 | 20 | 50 | 50 |
| S | 10 | 40 | 20 | 50 | 50 |
| 10 T | 10 | 25 | 20 | 15 | 15 |

Se realizaron otros experimentos con el Compuesto A en comparación con amiodarona. En la realización de estos experimentos, el Compuesto A y la amiodarona se administran intravenosamente en una dosis de 10 mg/kg. En ambos casos, se utiliza una solución acuosa al 5 % de la sal hidroclicuro y la inyección tiene lugar en 2 minutos.

2) Efecto sobre el consumo de oxígeno por el miocardio

Esta propiedad se mide por el método indirecto conocido como "doble producto". Este "doble producto" se obtiene multiplicando la presión sanguínea arterial sistólica sistémica media por el número de latidos del corazón por minuto. Esto proporciona un índice de la cantidad total de oxígeno utilizado por el miocardio en un periodo de 1 minuto. Puesto que este índice representa una indicación exacta del consumo de oxígeno

del miocardio, cualquier disminución de dicho "doble producto" indica una caída correspondiente en el consumo de oxígeno del miocardio. La validez de este sistema de medición ha sido estudiada por MONROE [Circul. Res., 14, 294 (1964)] KITAMURA et al. [Circulation, 42, 173 (1970)] y ROBINSON [Circulation, 35, 1073 (1967)]. Este ensayo se realiza en perros que previamente han sido anestesiados con 30 mg/kg de pentobarbital por vía intravenosa e intubados con una cánula traqueal. El método utilizado para medir los parámetros requeridos es el descrito por R. CHARLIER y J. BAUTHIER en Arzneimittel-Forschung "Drug Research" 23, nº 19, 1305-1311 (1973). Los resultados obtenidos en este ensayo particular demuestran que el compuesto A ejerce un efecto notablemente superior como reductor del consumo de oxígeno del miocardio que el obtenido con amiodarona, siendo como siguen los resultados comparativos:

Consumo de oxígeno

| Intervalos de medición | Compuesto A | Amiodarona |
|---|-------------|------------|
| Antes de la administración del producto | 100 | 100 |
| 20 2,5 minutos después de la administración | 32,5 | 80,9 |
| 5 minutos después de la administración | 40,3 | 79,1 |
| 10 " " " | 53,3 | 81,7 |
| 15 " " " | 56,6 | 79,7 |
| 25 20 " " " | 59,2 | 79,6 |
| 25 " " " | 60,6 | 80,4 |

Consumo de oxígeno

| Intervalos de medición | Compuesto A | Amiodarona |
|--------------------------------------|-------------|------------|
| 30 min. después de la administración | 61,7 | 80,2 |
| 35 " " " " | 62,8 | 79,6 |
| 5 40 " " " " | 63,6 | 79,6 |
| 45 " " " " | 64,8 | 79,6 |
| 50 " " " " | 66,1 | 80,9 |
| 55 " " " " | 66,9 | 80,0 |
| 60 " " " " | 67,7 | 79,1 |

10 3) Efecto sobre el flujo sanguíneo al miocardio

Este ensayo se realiza con el fin de determinar la capacidad del Compuesto A y de amiodarona para incrementar el flujo sanguíneo al miocardio, escalonando así el suministro de oxígeno a este músculo. Dicho ensayo se realiza de acuerdo con la técnica descrita por R. CHARLIER y J. BAUTHIER en la referencia antes citada Arzneimittel-Forschung "Drug-Research". Este ensayo se efectúa en perros que reciben la sustancia bajo estudio en una dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa. Se encuentra que el efecto del compuesto A es bastante superior al de amiodarona 1 minuto después de la administración, siendo el aumento del flujo sanguíneo al miocardio del 123 % en el caso del Compuesto A y del 36 % en el caso de amiodarona.

20 4) Efecto cardiodepresivo

Los ensayos realizados en perros han demostrado que, 90 segundos después de la inyección intravenosa de 10 mg/kg de Compuesto A, se aumenta el caudal cardíaco en un 74 %, mien-

tras que la misma dosis de amiodarona, en condiciones similares, aumenta el caudal cardiaco en solo un 25 %. Con respecto al caudal sistólico, se registra un aumento del 160 % 90 segundos después de la administración de 10 mg/kg de Compuesto A por vía intravenosa, mientras que la misma dosis de amiodarona, en idénticas condiciones, solo aumenta el caudal sistólico en un 48 %. Estos resultados demuestran que ni el Compuesto A ni la amiodarona poseen propiedades cardiodepresivas, siendo el Compuesto A incluso superior a la amiodarona en relación con el aumento del caudal cardiaco y sistólico.

III. Propiedades anti-arrítmicas

Las propiedades anti-arrítmicas del Compuesto A se ensayan siguiendo procedimientos distintos. En estos ensayos, los agentes provocadores de arritmia son cloruro de bario, norepinefrina, estrofantina y acetilcolina. Los extrasístoles ventriculares se provocan, en el perro anestesiado, por una inyección intravenosa de 5 mg/kg de cloruro de bario siguiendo la técnica de VAN DONGEN (Arch. Int. Pharmacodyn, 1936, 53, 80-88). Transcurridos 90 segundos desde el final de esta inyección, se administra una dosis intravenosa de 5 mg/kg de Compuesto A en un periodo de 60 segundos. Al final de la inyección, se observa que el ritmo es de nuevo normal y permanece así durante al menos 3 horas. Igualmente, se registra una notable mejora después de la inyección de una dosis tan baja como de 2,5 mg/kg de Compuesto A. Una comparación con amiodarona demuestra que el ritmo del seno se re-establece también

al final de la inyección de 10 mg/kg de este compuesto. Sin embargo, el efecto desaparece después de 4 minutos. Se efectúa igualmente un ensayo similar utilizando 0,01 mg/kg de norepinafrina en lugar de cloruro de bario. Esta dosis provoca extra
5 sístoles ventriculares durante 3 minutos. Cuando el ritmo vuelve espontáneamente a ser normal, se administra una inyección intravenosa de 2 mg/kg de compuesto A en un periodo de 30 segundos. Se administra entonces la misma dosis de norepinafrina 10, 20, 30 y 60 minutos después del Compuesto A. El efecto
10 protector del Compuesto A es completo puesto que la norepinafrina deja de afectar al ritmo del seno.

Se efectúa el mismo ensayo con 0,005 mg/kg de norepinafrina y 2 mg/kg de amiodarona. Transcurridos 10 minutos desde la inyección de amiodarona, se administra la segunda
15 dosis de 0,005 mg/kg de norepinafrina. El ritmo, que es normal antes de la segunda inyección de norepinafrina, se trastorna de nuevo 45 segundos después de ésta segunda inyección.

Cuando el ritmo cardiaco vuelve a ser normal, se administra otra dosis de 5 mg/kg de amiodarona y 10 minutos más tarde se inyecta otra dosis de norepinafrina. Esta
20 última dosis no afecta al ritmo durante los 10 minutos de observación.

Se produce también taquicardia ventricular inyectando una dosis intravenosa de 0,1 mg/kg y estropantina en
25 el perro no anestesiado que previamente había sido tratado

con 5 mg/kg de morfina por vía subcutánea, siguiendo la técnica de HARRIS (Circulation, 1954, 9, 82).

5 En este ensayo, la taquicardia ventricular se suprime con 5 mg/kg de compuesto A por vía intravenosa puesto que el ritmo del seno reaparece 12 minutos después del final de la inyección y permanece durante más de 4 horas.

10 siguiendo la técnica de SCHERF et al (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1950 a, 73, 650), se efectúa también un ensayo de la fibrilación auricular inducida en el perro anestesiado por aplicación de una solución al 5 % de acetilcolina en la pared anterior del atrio derecho. Una inyección intravenosa de 10 mg/kg de compuesto A, administrado en 2 minutos, re-establece el ritmo del seno después de 6 minutos, permaneciendo sin alterar durante al menos 20 minutos, incluso
15 después de 2 aplicaciones adicionales de acetilcolina 15 a 17 minutos después de la inyección de compuesto A.

En un ensayo similar realizado con 10 mg/kg de amiodarona, el ritmo normal no aparece hasta 8 minutos después de la inyección.

20 Todos estos resultados demuestran conjuntamente que el compuesto A puede ser considerado a la amiodarona en cuanto a agente anti-arrítmico.

IV. Toxicidad

25 Se efectúa una comparación entre las dosis anti-arrítmicas y arrítmicas del compuesto A y de amiodarona.

Se encuentra que la dosis arritmica del compuesto A es de 63 mg/kg por via intravenosa en perros, mientras que la de amiodarona es de 83 mg/kg.

5 Sin embargo, el compuesto A es superior a la amiodarona en relación al margen de seguridad entre las dosis anti-arrítmicas y arrítmicas.

10 La dosis de compuesto A que es activa contra extrasístoles ventriculares inducidos en perros por epinafrina es, de hecho, de 2 mg/kg por via intravenosa, mientras que la dosis media de amiodarona en éste caso es de 4 mg/kg.

15 Una comparación entre las dosis anti-arrítmicas y arrítmicas de ambos compuestos, demuestra que la dosis arrítmica en el caso del compuesto A, es 31 veces mayor que la dosis anti-arrítmica, mientras que la dosis arrítmica de amiodarona es solamente 20,7 veces mayor que la dosis anti-arrítmica media.

20 Con respecto a la dosis anti-arrítmica media del compuesto A contra la arrítmica provocada por estrofantina, cloruro de bario, nitrato de aconitina, acetilcolina o por ligación de la arteria coronal interventricular anterior, especialmente 7,5mg/kg por via intravenosa en perros, puede verse que la dosis arrítmica es de 8,4 veces mayor mientras que la dosis arrítmica de amiodarona es 8,3 veces mayor que la dosis anti-arrítmica, es decir 10 mg/kg.

25 Podrá apreciarse que para su empleo terapéutico

los compuestos obtenidos por la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica o veterinaria, la cual puede encontrarse en una forma de unidad de dosificación adecuada al modo deseado de administración.

5 De éste modo, la composición farmacéutica o veterinaria puede encontrarse en una forma de unidad de dosificación adecuada para administración oral, por ejemplo, una tableta revestida o no, una cápsula de gelatina dura o blanda, un polvo envasado, una suspensión o un jarabe. Alternativamente,

10 la composición puede tener la forma de un supositorio para administración rectal o de una solución o suspensión para administración parenteral.

Cuando se encuentra en forma de unidad de dosificación, la composición puede contener, por ejemplo, de

15 15 a 50 % en peso del ingrediente activo por unidad de dosificación para administración oral, de 3 a 15 % de ingrediente activo por unidad de dosificación para administración rectal y de 3 a 5 % de ingrediente activo por unidad de dosificación para administración parenteral.

Independientemente de la forma que tenga la composición, la composición farmacéutica veterinaria de la invención se preparará normalmente asociando al menos uno de los compuestos de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo o excipiente farmacéutico adecuado para el mismo, por ejemplo

20 una o más de las siguientes sustancias: azúcar de leche, almidones, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona,

25 ácido algínico, sílice coloidal, agua destilada, alcohol

bencílico o agentes sazonantes.

Con el fin de obtener la mejor resorción posible en el sujeto a tratar, los compuestos de la invención, cuando se utilizan por vía oral, se administrarán preferiblemente junto con un agente capaz de modificar el nivel de secreciones gástricas, por ejemplo estimulando éstas secreciones y/o diluyendo la acidez gástrica. Dicho agente puede ser un alimento, por ejemplo carne grasa, carbohidratos e incluso aceites o grasas auto-emulsionantes que tienen propiedades hidrosolubles y liposolubles, excepto aquellos que tienen una propiedad liposoluble considerablemente superior a una propiedad hidrosoluble o viceversa. Como aceites auto-emulsionantes útiles en el presente caso, pueden citarse los triglicéridos polioxietilenoléicos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

2-etil-3-(4-(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil)-indolizina y sus sales

a) Cloruro de 1-etoxicarbonilmetil-2-metil-piridinio

En un matraz de 4 litros, se refluje durante 20 horas una mezcla de 372 g (4 moles) de 2-picolina y 493,2 g (4 moles) de cloroacetato de etilo en 2 litros de isopropanol. Al final de la reacción, el disolvente se evapora y el residuo se moltura con acetona y se coloca en un refrigerador. A continuación se filtra con succión y se seca.

Según este método, se obtienen 662 g de cloruro de 1-etoxicarbonilmetil-2-metil-piridinio, lo cual representa un rendimiento del 76,5 %. P.f. 120-121°C.

b) 2-etil-indolizina

5 En un matraz de 20 litros, se refluje durante 20 horas una mezcla de 1.620 g (7,5 moles) de cloruro de 1-etoxicarbonilmetil-2-metil-piridinio, 10 litros (7,5 moles) de anhídrido propiónico y 1.850 g (22,5 moles) de acetato sódico anhidro. Al final de la reacción, el exceso de anhídrido
10 se destila bajo vacío y el residuo se recibe en 7,5 litros de agua. La solución se neutraliza con carbonato sódico, se extrae con benceno y se lava con agua.

El disolvente se evapora entonces y el residuo se calienta bajo reflujo durante 2 horas con 3 litros de ácido
15 clorhídrico concentrado. La mezcla se enfría, se neutraliza con una solución de hidróxido sódico al 30 % y el producto así obtenido se filtra con succión a 10°C. Después de secar, el producto se destila a una temperatura de 126-128°C y bajo 15 mm de mercurio.

20 Según este método, se obtienen 828 g de 2-etil-indolizina, lo cual representa un rendimiento del 76,2 %. P.f. 42-44°C.

siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero utilizando los productos de partida adecuados, se
25 preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de ebullición, °C</u> |
|----|------------------------|-----------------------------------|
| | 2-metil-indolizina | 130 (15 mm Hg) P.f. 61-62°C |
| | 2-n-propil-indolizina | 143-150 (15 mm Hg) |
| 5 | 2-isopropil-indolizina | 136-138 (P.f. 46-47°C) |
| | 2-n-butil-indolizina | 77-90 (0,001 mm Hg) |
| 10 | 2-n-pentil-indolizina | 90-93 (0,01 mm Hg) |

c) 2-etil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina

En un matraz de 4 litros que contiene una solución de 411 g (2,83 moles) de 2-etil-indolizina en 2.500 ml de benceno, se añaden 965 g (3,11 moles) de cloruro de 4-tosiloxi-benzoilo, es decir cloruro de 4-p-toluenosulfonilbenzoilo, a una temperatura de 15-20°C. La mezcla se agita durante 12 horas y a continuación se vierte en una solución de 5,600 g de carbonato de potasio en 8.000 ml de agua.

La mezcla se agita durante una hora y el producto sólido formado se filtra con succión para proporcionar la primera fracción del compuesto deseado.

La fase bencénica se decanta, se lava con agua hasta neutralidad y el disolvente se evapora. Se obtiene así

una segunda fracción del producto deseado.

Según éste método, se obtiene un total de 1.050 g de 2-etil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina, lo cual representa un rendimiento del 88 %. P.f. 165°C.

5 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión, °C</u> |
|----|--|--------------------------------|
| 10 | 2-metil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 171-172 (benceno) |
| | 2-n-propil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 112-114 (etanol) |
| | 2-isopropil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 146-147 (isopropanol) |
| 15 | 2-n-butil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 94-95 (etanol/agua) |
| | 2-n-pentil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 95-96 (metanol) |
| 20 | 2-metil-3-(4-tosiloxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | 184-186 (dicloroetano) |
| | 2-etil-3-(4-tosiloxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | 87-88 (metanol) |
| | 2-n-propil-3-(4-tosiloxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | aceite usado en forma bruta |
| 25 | 2-isopropil-3-(4-tosiloxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | 136-137 (isopropanol) |
| | 2-n-butil-3-(4-tosiloxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | aceite usado en forma bruta |

d) 2-etil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina

En un matr az de 20 litros, se refluje durante 6 horas una suspensión de 1050 g (2,5 moles) de 2-etil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina en una solución de 420 g (10,5 moles) de hidr oxido sódico disuelto en 8 litros de etanol y 4 litros de agua. Al final de la reacción, la mezcla se enfría, se diluye con 2,5 litros de agua, se neutraliza con ácido clorhídrico y el producto deseado se deja cristalizar mientras se agita. El producto se filtra entonces con succión y se seca bajo vaci o en un horno secador mantenido a 70 C.

Según este método, se obtienen 560 g de 2-etil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina, lo cual representa un rendimiento del 84,5 %. P.f. 179-180 C.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión,  C</u> |
|----|--|--------------------------------------|
| | 2-metil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 209-210 (2/1 etanol/agua) |
| 20 | 2-n-propil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 153-155 (metanol) |
| | 2-isopropil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 162-163,5 (metanol/etanol) |
| | 2-n-butil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 142-143 (etanol/agua) |
| 25 | 2-n-pentil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 125-126 (tetracloruro de carbono) |

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión, °C</u> |
|----|--|--------------------------------------|
| | 2-metil-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | 219 (metanol) |
| 5 | 2-etil-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | 165-167 (tetracloruro de carbono) |
| | 2-n-propil-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | 167-169 (isopropanol) |
| | 2-isopropil-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | 184-185 (isopropanol) |
| 10 | 2-n-butil-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilbenzoil)-indolizina | 167-168 (isopropanol) |
| | e) <u>2-etil-3-(4-(3-bromo-propil)-oxi-benzoil)-indolizina</u> | |

En un matr az de 2 litros, se agita durante 30 minutos una mezcla de 98,5 g (0,37 moles) de 2-etil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina, 103,5 g (0,74 moles) de carbonato potásico y 770 ml de acetona. A este medio de reacción, se añaden 370 g (1,85 moles) de 1,3-dibromopropano y la mezcla se refluxe durante 6 horas. Después de enfriar, las sales minerales se filtran y se lavan con acetona. La acetona se evapora y el residuo se añade a 700 ml de éter de petróleo (40-60 C). Una parte del residuo cristaliza mientras que la otra parte forma un aceite ligeramente soluble. De este modo, se obtiene una primera fracción de 18,6 g del producto deseado en forma cristalina, que funde a 70-71 C. El aceite sin disolver se recrystaliza luego en 350 ml de metanol, para proporcionar una segunda fracción que representa 92,1 g del producto deseado, que funde a 88-70 C.

Según este método, se obtiene 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi-benzoil/-indolizina en un rendimiento total del 77,6 %.

5 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | Compuesto | Punto de fusión °C. |
|----|---|--|
| | 2-metil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)oxi-benzoil/-indolizina | 104-105 (benceno/éter de petróleo 50-75°) |
| 10 | 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(2-bromo-etil)-oxi-benzoil/-indolizina | 77-78 (éter de petróleo 40-60°) |
| | 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(4-bromo-butil)-oxi-benzoil/-indolizina | 68-69 (metanol) |
| 15 | 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(5-bromo-pentil)-oxi-benzoil/-indolizina | aceite - usado en forma bruta |
| | 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(6-bromo-hexil)-oxi-benzoil/-indolizina | aceite - usado en forma bruta |
| | 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi-benzoil/-indolizina | 71-72 (éter de petróleo 50-75°) |
| 20 | 2-isopropil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi-benzoil/-indolizina | aceite - usado en forma bruta |
| | 2-n-butil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi-benzoil/-indolizina | 76-77 (éter de petróleo 50-75°) |
| 25 | 2-n-pentil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi-benzoil/-indolizina | aceite - usado en forma bruta |

| | | |
|----|--|-------------------|
| | 2-metil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi- | 108 |
| | 3,5-dimetil-benzoil/-indolizina | (ciclohexano) |
| | 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi- | 69-72 |
| | 3,5-dimetil-benzoil/-indolizina | (etanol) |
| 5 | 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi- | 65,5-68 |
| | 3,5-dimetil-benzoil/-indolizina | (etanol) |
| | 2-isopropil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi- | aceite - usado en |
| | 3,5-dimetil-benzoil/-indolizina | forma bruta |
| | 2-n-butil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi- | aceite - usado en |
| 10 | 3,5-dimetil-benzoil/-indolizina | forma bruta |

f) 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina

En un matr az de 3 litros, se refluje durante 3 horas una solución de 159 g (0,41 moles) de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi-benzoil/-indolizina, 159 g (1,23 moles) de N,N-di-n-butilamina y 1.650 ml de benceno. Al final de la reacción, el medio de reacción se deja enfriar, se lava con agua y el disolvente se evapora.

Según este método, se obtiene 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina en forma de la base libre.

Según el procedimiento antes descrito, se prepara el compuesto siguiente:

| | Compuesto | Punto de fusión,  C, del producto puro |
|----|---|---|
| 25 | 2-isopropil-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilamino-propoxi)-benzoil/-indolizina | 78-79 ( ter isopropílico) |

g) Hidrocloruro de 2-etil-3- $\frac{1}{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil/-indolizina

5 La base en bruto, obtenida como antes se ha descrito, se purifica por reacción con ácido oxálico para obtener un oxalato que se recristaliza entonces en benceno. La base se aísla entonces de su sal y se disuelve en éter diisopropílico y se forma el hidrocloruro añadiendo una solución de ácido clorhídrico en éter diisopropílico.

10 Según este método, se obtienen 34 g de hidrocloruro de 2-etil-3- $\frac{1}{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil/-indolizina, después de la recristalización en acetona, lo cual representa un rendimiento del 58,5 %. P.f. 112,5-113,5°C.

15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión, °C.</u> |
|----|---|---------------------------------------|
| | Hidrocloruro de 2-metil-3- $\frac{1}{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 148-150 (acetona/acetato de etilo) |
| 20 | Hidrocloruro de 2-metil-3- $\frac{1}{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 115-117 (acetona/acetato de etilo) |
| | Hidrocloruro de 2-etil-3- $\frac{1}{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 139-141 (acetona/acetato de etilo) |
| 25 | Hidrocloruro de 2-n-propil-3- $\frac{1}{4}$ -(3-di-metilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 152-154 (acetona/acetato de etilo) |

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión, °C</u> |
|----|--|--|
| | Hidrocloruro de 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di- etilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 133,5-134,5 (acetona/acetato de etilo) |
| 5 | Hidrocloruro de 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di- n-propilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 151-153 (acetona/acetato de etilo) |
| | Hidrocloruro de 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n- butilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 78-80 (acetato de etilo/ agua) |
| 10 | Hidrocloruro de/ 2-n-butil-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)- benzoil/-indolizina | 139-141 (acetona/acetato de etilo) |
| | Hidrocloruro de 2-n-butil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n- propilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 159-161 (acetato de etilo) |
| | Hidrocloruro de 2-n-butil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n- butilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 69,5-71 (acetato de etilo/ éster) |
| 15 | Hidrocloruro de 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-mor- folinopropoxi)-benzoil/-indolizina | 158-160 (acetona/acetato de etilo) |
| | Hidrocloruro de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(2-di-n-pro- pilaminoetoxi)-benzoil/-indolizina | 158-161 (acetonitrilo) |
| 20 | Hidrocloruro de 2-metil-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilami- nopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil/-indolizina | 186-188 (acetona) |
| | Hidrocloruro de 2-metil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-pro- pilaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil/-in- dolizina | 158-160 (acetona) |
| 25 | Hidrocloruro de 2-metil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butyl aminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil/-indoli- zina | 137-138 (acetona) |
| | Hidrocloruro de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilamino- propoxi)-3,5-dimetil-benzoil/-indolizina | 183-185 (isopropanol) |

| | | |
|----|--|-------------------------------|
| | Hidrocloruro de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 133,5-135 (acetona) |
| 5 | Hidrocloruro de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 169-171 (acetónitrilo) |
| | Hidrocloruro de 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 134-136 (acetona) |
| 10 | Hidrocloruro de 2-n-propil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 154-156 (acetato de etilo) |
| 15 | <u>h) Metanosulfonato de 2-etil-3-$\sqrt{4}$-(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil$\sqrt{7}$-indolizina</u> | |

20 En un matr az, se disuelven 11,2 g (0,026 moles) de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ indolizina en 250 ml de isopropanol. A este medio de reacción se añade una solución de 3,4 g (0,025 moles) de ácido metanosulfónico en agua valorando 69,25 %). La mezcla se agita durante 30 minutos y se evapora hasta sequedad.

25 El residuo así obtenido se recibe en 100 ml de isopropanol y la solución se evapora. Estas últimas operaciones se efectúan tres veces. A continuación, se añaden 200 ml de éter isopropílico al residuo y la mezcla se tritura, se agita, se decanta y se añaden otros 200 ml de éter isopropílico. La mezcla se deja reposar durante 12 horas y se obtienen 13 g de un sólido blando que se cristaliza en 90 ml de acetato de etilo mediante enfriamiento a una temperatura de 0 a -5 C.

Los cristales son filtrados a continuación.

Según este método, se obtienen 6,5 g de metano-sulfonato de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina. P.f. 51-53°C.

5

EJEMPLO 2

Oxalato ácido de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(2-di-n-butilaminoetoxi)-benzoil/-indolizina

10

A una solución de 7,7 g (0,018 moles) de la base 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(2-di-n-butilaminoetoxi)-benzoil/-indolizina, preparada como en el ejemplo 1, en 80 ml de éter etílico, se añaden, a temperatura ambiente, 2,8 g (0,022 moles) de ácido oxálico en 200 ml de éter etílico. El oxalato ácido que precipita se filtra con succión, se lava con éter etílico y se seca. Mediante este método, se obtienen 9,1 g del oxalato ácido de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(2-di-n-butilaminoetoxi)-benzoil/-indolizina después de la recristalización en una mezcla de benceno/dicloroetano. P.f. 115,5-116,5°C.

15

Siguiendo el procedimiento antes descrito, se preparan los siguientes compuestos:

20

| <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión, °C.</u> |
|---|-----------------------------|
| Oxalato ácido de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(5-di-n-propilaminopentoxi)-benzoil/-indolizina | 117,5-119 (benceno) |
| Oxalato ácido de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(5-di-n-butilaminopentoxi)-benzoil/-indolizina | 115-116 (benceno) |
| Oxalato ácido de 2-isopropil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina $\cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ | 90-92 (benceno) |

25

| | | |
|----|--|--|
| | Oxalato ácido de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(6-di-n-propilaminohexoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 138-139 (benceno/dicloro- etano) |
| | Oxalato ácido de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(4-di-n-propilaminobutoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 114-115 (benceno) |
| 5 | Oxalato ácido de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(4-di-n-butylaminobutoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 92-94 (benceno) |
| | Oxalato ácido de 2-n-pentil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 92-93 (benceno) |
| 10 | Oxalato ácido de 2-n-pentil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 97,5-99 (benceno) |
| | Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 143 (benceno) |
| 15 | Oxalato ácido de 2-n-butyl-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina $\cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ | 90-92 (benceno) |
| | Oxalato ácido 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(6-di-n-butylaminohexoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ indolizina | 95-96 (benceno) |

EJEMPLO 3

20 Hidrocioruro de 2-n-propil-1- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina

a) 3-acetil-2-n-propil-indolizina

25 En un matr az de 1 litro, se calienta bajo reflujo, durante 7 horas, una mezcla de 68,5 g (0,43 moles) de 2-n-propil-indolizina, 404 ml de anhídrido acético y 56,5 g de acetato

sódico. Al final de la reacción, el exceso de anhídrido acético se evapora bajo vacío y se añade a continuación etanol y agua al residuo así obtenido. El compuesto acetilado resultante se extracta con dicloroetano y la solución orgánica se lava con
5 una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y a continuación con agua. El disolvente se evapora bajo vacío y el producto así obtenido se recristaliza en éter de petróleo (40-60°C).

Según este método, se obtienen 74,5 g de 3-acetil-2-n-propil-indolizina, lo cual representa un rendimiento de
10 86,2 %. P.f. 71-72°C.

Siguiendo el procedimiento antes descrito, pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión, °C.</u> |
|----|---------------------------------|--|
| 15 | 3-acetil-2-metil-indolizina | 80 |
| | 3-acetil-2-etil-indolizina | 60-62 (éter de petróleo 40-60°C) |
| | 3-acetil-2-isopropil-indolizina | P.E. 110-120°C (0,05 mm. Hg) |
| | 3-acetil-2-n-butil-indolizina | 61-62 (éter de petróleo 40-60°C) |

20

b) 3-acetil-2-n-propil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina

En un matrás, se enfría a una temperatura entre 0 y 5°C, una solución de 50,3 g (0,25 moles) de 3-acetil-2-n-propil-indolizina en 75 ml de dicloroetano. Después de esta

operación, se añaden 66,5 g (0,5 moles) de cloruro de aluminio en porciones. A esta suspensión, se añade una solución de 77,6 g (0,25 moles) de cloruro de 4-tosiloxi-benzoilo en 50 ml de dicloroetano, mientras se agita, y el medio de reacción se
5 deja que alcance entonces la temperatura ambiente. Se mantiene la agitación durante 12 horas y la mezcla se hidroliza con una mezcla de 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y 250 g de hielo. Se mantiene la agitación durante 1 hora más tras lo cual la mezcla se extracta con dicloroetano, se lava con una
10 solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y luego con agua. El disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se recristaliza en metanol.

Según este método, se obtienen 37 g de 3-acetil-2-n-propil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina, lo cual representa un rendimiento del 31,2 %; p.f. 125-126°C.
15

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión, °C.</u> |
|----|--|--------------------------------------|
| 20 | 3-acetil-2-metil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 150-153 (isopropanol) |
| | 3-acetil-2-etil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 126-127 (tetracloruro de carbono) |
| 25 | 3-acetil-2-isopropil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 158-160 (metanol) |
| | 3-acetil-2-n-butil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 122-123 (tetracloruro de carbono) |

| <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión °C</u> |
|---|--------------------------------------|
| 3-acetil-2-etil-1-(4-tosiloxi-3,5-dimetil-benzoil)-indolizina | 175-176 (tetracloruro de carbono) |

c) 2-n-propil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina

5 En un matr az, se agita durante 5 horas a temperatura ambiente una solución de 30,5 g (0,064 moles) de 3-acetil-2-n-propil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina en 300 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución se diluye con 500 ml de agua y el producto, que precipita, se separa por decantación
10 y se recristaliza luego en metanol.

Según este método se obtienen 25,1 g de 2-n-propil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina, lo cual representa un rendimiento del 90,3 %; p.f. 95-97 C.

15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión,  C.</u> |
|----|--|-----------------------------|
| | 2-metil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 143-144 (metanol) |
| 20 | 2-etil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 112-113 (metanol) |
| | 2-isopropil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 121-123 (isopropanol) |
| | 2-n-butil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 133-134 (isopropanol) |
| 25 | 2-etil-1-(4-tosiloxi-3,5-dimetil-benzoil)-indolizina | 116-118 (metanol) |

d) 2-n-propil-1-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina

En un matr az, se refluje, mientras se agita,

durante 6 horas, una solución de 27 g (0,062 moles) de 2-n-propil-1-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina, 10 g (0,25 moles) de hidróxido sódico, 68 ml de agua y 34 ml de etanol. Al final de la reacción, la mezcla se enfria, se acidifica con ácido clorhídrico y el producto así obtenido se filtra por succión y se recristaliza en metanol.

Según éste método, se obtienen 14,4 g de 2-n-propil-1-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina, lo cual representa un rendimiento del 83,2 %; p.f. 210-214°C.

10 Siguiendo el procedimiento antes descrito pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión °C</u> |
|----|--|---------------------------|
| 15 | 2-metil-1-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 197-200 (metanol) |
| | 2-etil-1-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 159-160 (dicloroetano) |
| | 2-isopropil-1-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 157-159 (benceno) |
| 20 | 2-n-butil-1-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 186-187 (metanol) |
| | 2-etil-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoil)-indolizina | 186-187 (metanol) |
| | e) <u>2-n-propil-1- / 4-(3-bromo-propil)-oxi-benzoil / -indolizina</u> | |

25 A una suspensión de 20 g (0,071 moles) de

2-n-propil-1-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina en 160 ml de acetona anhidra, se añaden 19,5 g (0,142 moles) de carbonato potásico. La mezcla se agita durante 30 minutos y a continuación se añaden 36 ml (0,355 moles) de 1,3-dibromopropano. El medio de reacción se refluye durante 6 horas tras lo cual el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo así obtenido se recibe en cloroformo, se filtran las sales insolubles y se evapora la solución hasta sequedad. El residuo oleoso así obtenido se purifica por cromatografía en una columna seca utilizando sílice como adsorbente y cloroformo como disolvente.

Según éste método, se obtiene 2-n-propil-1-(4-(3-bromo-propil)-oxi-benzoil)-indolizina en forma bruta.

siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero utilizando los productos de partida adecuados, se prepara el siguiente compuesto:

| <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión °C</u> |
|--|---------------------------|
| 2-etil-1-(4-(3-bromo-propil)-oxi-3,5-dimetil-benzoil)-indolizina | 87-88 (metanol) |
| f) <u>Hidrocloreuro de 2-n-propil-1-(4-(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil)-indolizina</u> | |

A una solución de 5 g (0,0125 moles) de 2-n-propil-1-(4-(3-bromopropil)-oxi-benzoil)-indolizina en 60 ml de benceno, se añaden 5,1 ml (0,0375 moles) de di-n-

propilamina. La mezcla se refluye durante 20 horas y se lava entonces con agua. La fase bencénica se evapora tras sequedad y el residuo así obtenido se purifica por cromatografía en una columna seca utilizando sílice como adsorbente y acetato de etilo como disolvente. La base así purificada se disuelve en éter etílico anhidro y se añade entonces una solución de ácido clorhídrico en éter para precipitar el hidrocioruro:

Según éste método, se obtiene el hidrocioruro de 2-n-propil-1-[4-(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil]-indolizina en un rendimiento de 28 %; p.f. 126-129°C.

Siguiendo el procedimiento antes descrito, pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión °C</u> |
|----|--|-----------------------------------|
| 15 | Sesquioxalato de 2-etil-1-[4-(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil]-indolizina | 99,5-104,5 (dicloroetano) |
| 20 | Oxalato ácido de 2-etil-1-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil]-indolizina | 83-85 (dicloroetano/benceno) |
| | Oxalato ácido de 2-etil-1-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil]-indolizina | 180 (acetónitrilo) |
| 25 | Oxalato de ácido 2-etil-1-[4-(3-di-n-propilaminopropoxi)-3,5-dimetil-benzoil]-indolizina | 134-135 (benceno/dicloroetano) |

EJEMPLO 4

Oxalato ácido de 2-fenil-3-(4-(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil)-indolizina

a) 2-fenil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina

5 En un matr az, que contiene una solución de
6,5 g (0,044 moles) de 2-fenil-indolizina en 100 ml de diclo-
roetano, se añaden a temperatura ambiente 12,4 g (0,04 mo-
les) de cloruro de 4-tosiloxi-benzoilo. La mezcla se agita
durante 12 horas y a continuación se vierte en una solución
10 de 10 % de carbonato sódico. El producto precipitado se la-
va hasta neutralidad y se recristaliza en tetracloruro de
carbono. De éste modo, se obtiene 2-fenil-3-(4-tosiloxi-
benzoil)-indolizina en un rendimiento del 52,3 %; p.f.
177-178 C.

15 Siguiendo el mismo procedimiento que el ante-
riormente descrito, pero utilizando los productos de partida
adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión  C</u> |
|----|--|---------------------------|
| 20 | 2-(4-fluor-fenil)-3-(4-tosiloxi-benzoil)- indolizina | 175 (isopropanol) |
| | 2-(4-cloro-fenil)-3-(4-tosiloxi-benzoil)- indolizina | 215-217 (dicloroetano) |
| | 2-(4-bromo-fenil)-3-(4-tosiloxi-benzoil)- indolizina | 210 (isopropanol) |
| 25 | 2-(4-metoxi-fenil)-3-(4-tosiloxi-benzoil)- indolizina | 181 (isopropanol) |

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión °C</u> |
|----|---|--------------------------------------|
| | 2-(2-bromo-fenil)-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 195 (etilacetato) |
| 5 | 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 191 (etilacetato) |
| | 2-(3-bromo-fenil)-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 131 |
| | 2-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 179 (etilacetato) |
| 10 | 2-(4-metil-fenil)-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina | 176-179 (tetracloruro de carbono) |

b) 2-fenil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina

En un matr az, se refluje, durante 12 horas, una suspensión de 30,8 g (0,066 moles) de 2-fenil-3-(4-tosiloxi-benzoil)-indolizina en una solución de 11,2 g (0,28 moles) de hidr oxido sódico disuelto en 204 ml de metanol y 102 ml de agua.

A continuación, la mezcla se enfria y se acidifica con ácido clorhídrico hasta neutralidad. El precipitado así formado se filtra con succión.

De este modo, se obtiene 2-fenil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina en un rendimiento del 85,2 %; p.f. 179 C.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | <u>Compuesto</u> | <u>Punto de fusión  C</u> |
|----|--|---------------------------|
| | 2-(4-fluor-fenil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 228 (dicloroetano) |
| 30 | 2-(4-cloro-fenil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 249-250 (isopropanol) |

| | | |
|----|---|--------------------------|
| | 2-(4-bromo-fenil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 253 (metanol) |
| | 2-(4-metoxi-fenil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 214 (dicloroetano) |
| 5 | 2-(2-bromo-fenil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 198 (isopropanol) |
| | 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 207-209 (isopropanol) |
| 10 | 2-(3-bromo-fenil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 108-110 (isopropanol) |
| | 2-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 183 (metanol) |
| | 2-(4-metil-fenil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina | 209-210 (benceno) |
| 15 | c) <u>Oxalato ácido de 2-fenil-3-$\sqrt{4}$-(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil$\sqrt{7}$-indolizina</u> | |

En un matr az, se agita durante 30 minutos, a temperatura ambiente, una mezcla de 6,25 g (0,02 moles) de 2-fenil-3-(4-hidroxi-benzoil)-indolizina, 5,7 g (0,04 moles) de carbonato pot asico y 100 ml de metiletilcetona. A este medio de reacción, se añaden luego 20 g (0,1 moles) de 1,3-dibromopropano y la mezcla se refluxe durante 12 horas. Después de enfriar, las sales minerales se filtran y se lavan en el filtro con metiletilcetona. El disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se tritura con un mínimo de isopropanol y se purifica parcialmente por cromatografía en columna. De este modo, se obtiene 2-fenil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina en forma bruta.

A una solución de 2,6 g (0,006 moles) de 2-fenil-3- $\sqrt{4}$ -(3-bromo-propil)-oxi-benzoil/-indolizina, así obtenida, en 50 ml de tolueno, se añaden, a temperatura ambiente, 4 g (0,031 moles) de N,N-di-n-butilamina. La mezcla se refluxe durante 20 horas y a continuación se lava con agua. La capa de tolueno se evapora hasta sequedad para obtener un residuo oleoso que se purifica por cromatografía de elución (adsorbente: sílice). La base así purificada se recibe en éter anhidro al cual se añade una solución etérea de ácido oxálico. La sal deseada precipita y se recristaliza en benceno.

De este modo, se obtiene el oxalato ácido de 2-fenil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina en un rendimiento del 64,4 %; p.f. 92-93,5°C.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

| | Compuesto | Punto de fusión °C. |
|----|---|---------------------------|
| | Oxalato ácido de 2-fenil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 170-171 (dicloroetano) |
| 20 | Oxalato ácido de 2-fenil-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 183 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-fenil-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 189 (isopropanol) |
| 25 | Oxalato ácido de 2-(4-fluor-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 120 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-fluor-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil/-indolizina | 145 (isopropanol) |

| | | |
|----|---|--------------------------|
| | Oxalato ácido de 2-(4-fluor-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 151 (metanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-fluor-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 175 (metanol) |
| 5 | Oxalato ácido de 2-(4-cloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 144-145 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-cloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 129-130 (isopropanol) |
| 10 | Oxalato ácido de 2-(4-cloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 165-166 (metanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-cloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 186 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 139 (isopropanol) |
| 15 | Oxalato ácido de 2-(4-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 133 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 159 (metanol) |
| 20 | Oxalato ácido de 2-(4-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 204 (metanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-metoxi-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 143 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-metoxi-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 121-123 (isopropanol) |
| 25 | Oxalato ácido de 2-(4-metoxi-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 158 (metanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-metoxi-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 138 (metanol) |
| 30 | Oxalato ácido de 2-(2-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 100 |
| | Oxalato ácido de 2-(2-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 157 (isopropanol) |

| | | |
|----|--|---------------------------------------|
| | Oxalato ácido de 2-(2-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 149 (metanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(2-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 142 (metanol) |
| 5 | Oxalato ácido de 2-(2-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 149 (metanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(2-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 142 (metanol) |
| 10 | Oxalato ácido de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 145-146 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 144-145 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 187-188 (isopropanol) |
| 15 | Oxalato ácido de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 163-165 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(3-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 134 (isopropanol) |
| 20 | Oxalato ácido de 2-(3-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 135-136 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(3-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 167-168 (isopropanol/ /metanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(3-bromo-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 182 (isopropanol) |
| 25 | Oxalato ácido de 2-(3-cloro-4-metil-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 91 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(3-cloro-4-metil-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 150-151 (isopropanol) |
| 30 | Oxalato ácido de 2-(3-cloro-4-metil-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 171-172 (metanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(3-cloro-4-metil-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 158-159 (metanol) |

| | | |
|---|--|--------------------------------------|
| | Oxalato ácido de 2-(4-metil-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 148-149 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-metil-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-propilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 141-142 (isopropanol) |
| 5 | Oxalato ácido de 2-(4-metil-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dietilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 140-142 (isopropanol) |
| | Oxalato ácido de 2-(4-metil-fenil)-3- $\sqrt{4}$ -(3-dimetilaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 162-165 (isopropanol/ metanol) |

EJEMPLO 6

10 De acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas se prepara una cápsula de gelatina blanda que contiene los siguientes ingredientes:

| | <u>Ingrediente</u> | <u>mg</u> |
|----|---|-----------|
| 15 | Hidrocloruro de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 100 |
| | Almidones | 99,5 |
| | Sílice coloidal | 0,5 |
| | | <hr/> |
| | | 200,0 |

EJEMPLO 7

20 De acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas, se prepara una solución inyectable que contiene los siguientes ingredientes:

| | <u>Ingrediente</u> | <u>mg</u> |
|----|---|-----------|
| 25 | Hidrocloruro de 2-etil-3- $\sqrt{4}$ -(3-di-n-butylaminopropoxi)-benzoil $\sqrt{7}$ -indolizina | 150 |
| | Polisorbato 80 | 150 |

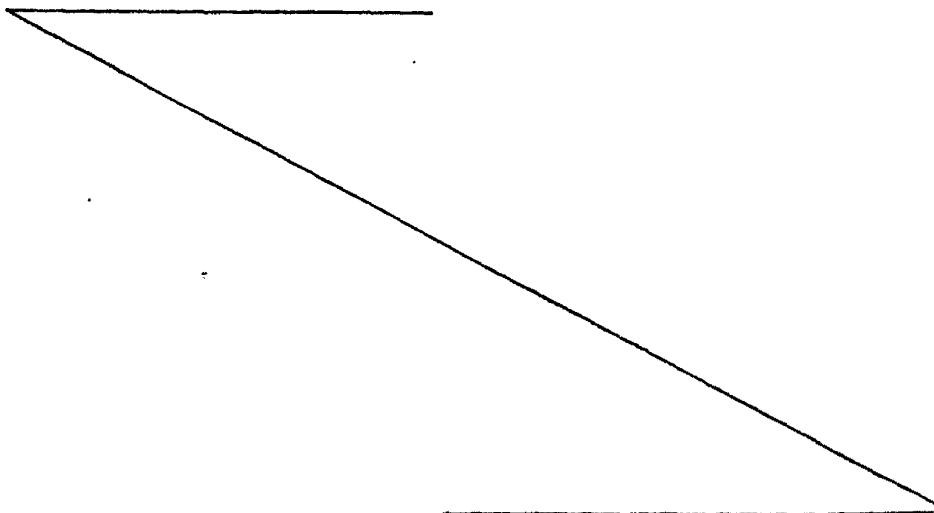
Alcohol bencílico 75
Agua hasta 3 ml.

EJEMPLO 8

De acuerdo con las técnicas farmacéuticas co-
5 . nocidas, se prepara un supositorio que contiene los siguien-
tes ingredientes:

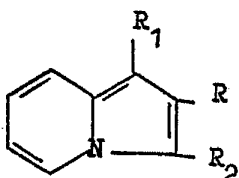
| | <u>Ingrediente</u> | <u>mg</u> |
|----|--|-----------------------|
| | Hidrocloruro de 2-etil-3- β -(3-di-n- butilaminopropoxi)-benzoil γ -indolizina | 100 |
| 10 | Mezcla de mono- y di-glicéridos de ácidos saturados (C ₁₂ a C ₁₈) | <u>1.400</u> 1.500 |

Descrita suficientemente la naturaleza del in-
vento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe
15 hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no al-
teren su principio fundamental.



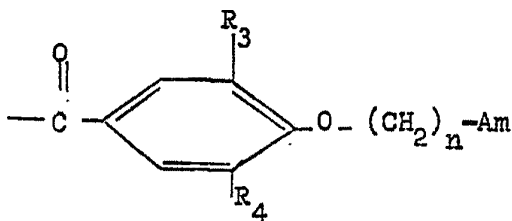
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de indolizina, de fórmula general:



I

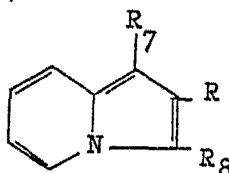
5 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el oxalato, hidrocloreuro o metanosulfonato, en cuya fórmula R es un radical alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilo, un radical monofluor, monocloro- o monobromo-fenilo, un radical difluor-,
10 dicloro- ó dibromo-fenilo, un radical metoxifenilo o un radical metilfenilo sustituido opcionalmente en la mitad aromática por un átomo de fluor, cloro o bromo, y R₁ y R₂, que son diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula:



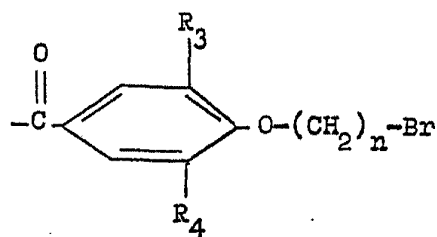
15

en la que R₃ y R₄, que son idénticos, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical metilo, Am representa un grupo dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-n-butilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino ó 4-metil-piperazino, y n

es un entero de 2 a 6 inclusive; caracterizado porque comprende condensar una bromoalcoxi-benzoil-indolizina sustituida de fórmula general:



5 en la que R se define como anteriormente y R_7 y R_8 , que son diferentes, representan hidrógeno o un radical benzoilo de fórmula general:



10 en la que R_3 , R_4 y n se definen como anteriormente, con una amina secundaria de fórmula:



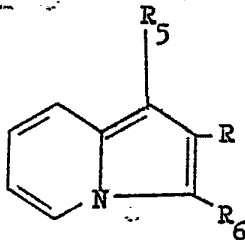
15 en la que Am se define como anteriormente, convenientemente en un disolvente inerte, para formar el derivado de indolizina requerido el cual, si así se desea, se hace reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico adecuado para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente inerte es benceno o tolueno.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido orgánico es ácido oxálico o metanosulfónico y el ácido inorgánico es ácido clorhídrico.

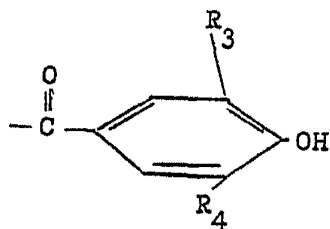
4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la bromoalcoxibenzoil-indolizina sustituida se obtiene por condensación, en un medio inerte, de una sal de una indolizina adecuadamente sustituida de fórmula:

10



15

en la que R es un radical alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, un radical fenilo, un radical monofluor-, monocloro- ó monobromo-fenilo, un radical difluor-, dicloro- ó dibromo-fenilo, un radical metoxifenilo o un radical metilfenilo opcionalmente sustituido en la mitad aromática por un átomo de fluor, cloro o bromo y R₅ y R₆, que son diferentes, representan hidrógeno o un radical benzoilo de fórmula:



en la que R_3 y R_4 , que son idénticos, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical metilo, con un dibromoalcano de fórmula general:



en la que n es un entero de 2 a 6 inclusive, para formar el compuesto requerido.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la sal de metal alcalino es la sal potásica o sódica.

10

6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el medio inerte es acetona o metil-etilcetona.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de la 2-etil-3- $\left[4-(3\text{-di-n-butilaminopropoxi})\text{-benzoil}\right]$ -indolizina y de sus sales de adición no tóxicas, caracterizado porque se condensa la 2-etil-3- $\left[4-(3\text{-bromo-propil})\text{-oxi-benzoil}\right]$ -indolizina con la N,N-dibutilamina.

15

8.- Procedimiento para preparar derivados de indolizina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 62 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 1 MAR 1978
L A B A Z ,

