



PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO 458.709	10 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 11-5-1977	

90 PRIORIDADES:	92 FECHA	93 PAIS
91 NUMERO 685.576	12-5-76	E.U.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZAMIDAS DE 3-AMINO-
-PIRROLIDINAS"

71 SOLICITANTE (S)

A. H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED (AHR CASE 334)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)

William Henry Funderburk, Jr.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-65.823)

1 La presente invención se refiere a un método para
la mejoría y el control de los síntomas asociados con el
asma tales como los ataques periódicos de la disnea paroxís-
mica, la respiración dificultosa, la tos y una sensación de
5 opresión, y a materiales y composiciones adecuados para
aquél, y se refiere más particularmente a la administración
interna para este fin de ciertas benzamidas de 3-aminopirro-
lidinas que se describen en la Patente N.º 3.577.440, de
Lunsford y otros, expedida el 4 de mayo de 1971, y en la
10 solicitud de patente admitida de los EE.UU. N.º de Serie
518.123, de Cale y otros, presentada el 25 de octubre de
1974.

La invención considera también el empleo de las
antes citadas benzamidas de 3-aminopirrolidinas en el tra-
15 tamiento de otros fenómenos alérgicos que incluyen, sin ca-
rácter limitante, la rinitis alérgica, la conjuntivitis pri-
maveral, la estomatitis aftosa, la intolerancia gastrointes-
tinal a las proteínas en los niños, y la diarrea que acom-
paña a la mastocitosis sistémica.

20 Se conocen desde hace largo tiempo diversos agen-
tes sistémicos antialérgicos con anterioridad a esta inven-
ción, que incluyen, entre otros, aminofilina, teofilina,
corticosteroides, la sal disódica del 1,3-bis(2-carboxicro-
mon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano y el sulfato del alcohol
25 α -[(terc-butilamino)metil]-3,5-dihidroxibencílico. La efi-
cacia de algunos de ellos se ha visto perjudicada por efec-
tos secundarios indeseables, en tanto que otros productos
que son profilácticamente efectivos no lo son en las mani-
festaciones agudas del ataque alérgico.

30 La presente invención implica el descubrimiento

1 de que ciertas benzamidas de 3-aminopirrolidinas y especial-
mente las N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)benzamidas son ca-
paces de proteger a los cobayas sensibilizados contra el
5 shock anafiláctico, sin inducir al mismo tiempo efectos se-
cundarios locales o sistémicos. Se ha demostrado que los
compuestos que son activos para proteger los cobayas contra
el shock anafiláctico son generalmente efectivos para con-
trolar o mejorar los síntomas de las enfermedades alérgicas
10 en los seres humanos como, por ejemplo, el asma. Debido al
alto grado de efectividad y a la ausencia relativa de efec-
tos secundarios desfavorables por parte de los compuestos
de la presente invención, la aplicación sistémica de aqué-
llos a las personas que padecen problemas alérgicos conoci-
dos y en particular problemas asmáticos no sólo es posible
15 sino que está claramente indicada.

Los compuestos preferidos de la presente invención
son N-(1-ciclohexil)-3-pirrolidinil)benzamidas. Compuestos
especialmente preferidos son N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)
-4-acetamidobenzamida, N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-3-ace-
20 tamidobenzamida y N-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-2-metoxi-
5-sulfamoi benzamida. Es también un compuesto preferido la
N-(3-pirrolidinil)benzamida.

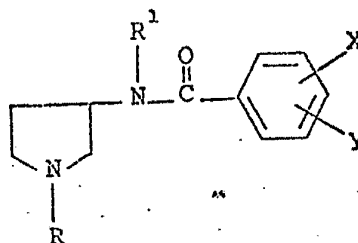
Por esta razón, es un objeto primario de la pre-
sente invención proporcionar un método para mejorar y con-
25 trolar los síntomas asociados con el asma tales como los
ataques periódicos de disnea paroxísmica, la respiración di-
ficultosa, la tos y una sensación de opresión por la admi-
nistración interna de ciertas benzamidas de 3-aminopirroli-
dinas a animales de sangre caliente, con inclusión de los
30 seres humanos. Otro objeto es proporcionar un método para

1 el tratamiento de otros fenómenos alérgicos por la adminis-
 tración interna de ciertas benzamidas de 3-aminopirrolidinas
 a animales de sangre caliente, con inclusión de los seres
 humanos. Otro objeto adicional es proporcionar un método pa-
 5 ra mejorar y controlar los síntomas asociados con el asma
 tales como los ataques periódicos de la disnea paroxísmica,
 la respiración dificultosa, la tos y una sensación de opre-
 sión y otros fenómenos alérgicos sin inducir al mismo tiem-
 po efectos secundarios indeseables por la administración in-
 10 terna de ciertas benzamidas de 3-aminopirrolidinas.

Objetos y ventajas adicionales de la presente in-
 vención serán evidentes para los expertos en la técnica, y
 otros más resultarán claros a partir de las descripciones
 que siguen del mejor modo de realización de la presente in-
 15 vención y los ejemplos de la misma, y a partir de las rei-
 vindicaciones del apéndice.

Los compuestos que son útiles en la presente in-
 vención se ilustran generalmente por la fórmula que sigue:

20



Fórmula I

25

donde:

R es hidrógeno, cicloalcohilo inferior, fenilalco-
 hilo inferior o alcohilo inferior,

30

R¹ es hidrógeno o alcohilo inferior,

1 X es hidrógeno, nitro, amino, acetamido, dialco-
hilamino inferior, hidroxilo, alcoxi o alcoholo inferior o
alcoholo inferior-sulfonilamino, e

Y es hidrógeno, nitro o sulfamoilo.

5 La invención incluye también las sales de adición
de ácido farmacéuticamente aceptables de las bases libres
de la Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I pueden conver-
tirse en y se almacenan convenientemente en la forma de sa-
les de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Tales
10 sales tienen también una solubilidad en agua aumentada. Los
compuestos básicos libres de la Fórmula I se pueden conver-
tir convenientemente en dichas sales por reacción de la ba-
se libre con el ácido seleccionado, preferiblemente en pre-
sencia de un disolvente orgánico inerte para los reactivos
15 y los productos de la reacción en las condiciones de la
reacción.

20 Sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-
tables adecuadas son las derivadas de ácidos minerales ta-
les como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhí-
drico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico y
ácido fosfórico; y de ácidos orgánicos tales como ácido acé-
tico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido
maleico y ácido tartárico.

25 En la definición de los símbolos de la Fórmula I
anterior y en todos los casos en que aparezcan aquéllos en
cualquier otro lugar a todo lo largo de esta memoria des-
criptiva, dichos términos tienen la significación siguiente.

30 El término "alcoholo inferior", tal como se emplea
en esta memoria, incluye radicales de cadena recta y ramifi-
cada de hasta cuatro átomos de carbono inclusive y se ilus-

1 tra por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopro-
pilo, butilo e isobutilo. El radical metilo es el radical
preferido. El término "alcoxi inferior" tiene la fórmula
-O-alcohilo inferior.

5 El término "fenil-alcohilo inferior" incluye gru-
pos tales como bencilo, fenetilo, fenpropilo, α -metilbenci-
lo y análogos. El resto de alcohilo inferior incluye radi-
cales de hasta cuatro átomos de carbono inclusive.

10 El término "cicloalcohilo inferior" incluye radi-
cales cíclicos que tienen de tres a siete átomos de carbono
inclusive e incluye radicales tales como ciclopropilo, ci-
clobutilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, ciclohexilo y
cicloheptilo.

15 Como se ha mencionado anteriormente en esta memo-
ria, se demostró que los compuestos de la presente invención
son activos para la prevención del shock anafiláctico en los
cobayas sensibilizados. Cobayas de ambos sexos se sensibili-
zaron por administración de 1,0 ml de suero de caballo por
vía intraperitoneal seguida por una segunda inyección tres
20 días después de 0,1 ml de suero de caballo por la misma vía.
Los cobayas no se emplearon durante los 21 días siguientes
a su sensibilización. La actividad de los compuestos se de-
terminó administrando intraperitonealmente dosis mínimas de
cada compuesto a cobayas sensibilizados, treinta minutos an-
25 tes de la administración de 1,0 ml de suero de caballo.

Cuando los compuestos se administraron por vía oral, el sue-
ro de caballo se administró una hora después. Se registró
para cada animal el tiempo transcurrido hasta su muerte. To-
dos los animales testigo murieron antes de 5 minutos. Se se-
leccionó un tiempo de cinco minutos como el tiempo de parti-
30

1 da para indicar la actividad de los compuestos.

Los compuestos útiles en la práctica de la presente invención se resumen en la Tabla I. Los compuestos de la Fórmula I se preparan en general haciendo reaccionar juntos
5 en un disolvente orgánico apropiado una 3-aminopirrolidina con un haluro de benzoílo, preferiblemente un cloruro de benzoílo, teniendo dicho cloruro de benzoílo el sustituyente o los sustituyentes deseados en el resto fenilo. Para una descripción más completa de los compuestos de la presente
10 invención dados en la Tabla I y las preparaciones de los mismos, las descripciones de la Patente de los EE.UU. 3.577.440, de Lunsford y otros y de la solicitud de patente admitida de los EE.UU. N.º de Serie 518.123, de Cale y otros, presentada el 25 de octubre de 1974, se incorporan aquí como
15 referencia tan completamente como si se expusieran en esta memoria.

20

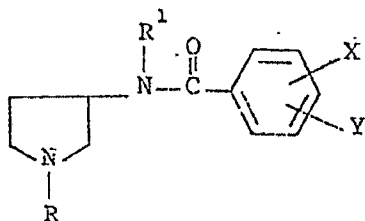
25

30

1

TABLA I

5



	<u>Ejemplo</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>	<u>Sal</u>
10	1	C ₆ H ₁₁	H	4-NH ₂	H	98-100	Hidrato
	2	C ₆ H ₁₁	H	H	H	129-130	
	3	C ₆ H ₁₁	H	3-NO ₂	5-NO ₂	159-161	
	4	H	H	H	H	161-164	Clorhidrato
15	5	C ₆ H ₁₁	H	4-CH ₃ CONH	H	184-186	
	6	C ₆ H ₁₁	H	4-(CH ₃) ₂ N	H	138-141	
	7	C ₆ H ₁₁	H	3-OH	H	210-211	
20	8	C ₆ H ₁₁	H	2-CH ₃ O	5-H ₂ NSO ₂	159-161	Clorhidrato
	9	C ₆ H ₁₁	CH ₃	4-CH ₃ CONH	H	179-184	Fumarato
	10	C ₆ H ₁₁	H	3-NO ₂	H	142-145	Fumarato
25	11	C ₆ H ₁₁	H	3-CH ₃ CONH	H	148-150	
	12	C ₆ H ₁₁	H	2-NO ₂	H	218-220	Clorhidrato
	13	C ₆ H ₁₁	H	4-CH ₃ SO ₂ NH	H	212-213	
	14	C ₆ H ₅ CH ₂	H	4-CH ₃ CONH	H	138-140	

30

1 La Tabla 2 resume la efectividad de los compues-
 tos de la presente invención resumidos en la Tabla I en la
 prevención del shock anafiláctico en los cobayas sensibiliza-
 dos utilizando el procedimiento que se ha descrito ante-
 5 riormente en esta memoria.

TABLA 2

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis mg/kg</u>	<u>Vía</u>	<u>Nº Protegido/Nº Tratado</u>
10	1	50	IP	2/2
		50	PO	1/2
	2	50	IP	2/2
15		50	PO	0/1
	3	50	IP	2/2
		50	PO	2/2
		25	PO	0/2
20	4	50	IP	2/2
		100	PO	2/2
		50	PO	2/2
		25	PO	1/2
25	5	50	IP	2/2
		20	IP	1/2
		100	PO	2/2
		50	PO	3/3
30		25	PO	3/3
		20	PO	1/3

TABLA 2 (Continuación)

	<u>Ejemplo</u>	<u>Dosis mg/kg</u>	<u>Vía</u>	<u>Nº Protegido/Nº Tratado</u>
1	5	15	PO	1/3
5	6	50	IP	2/2
	7	50	IP	2/2
		50	PO	0/2
10	8	50	IP	2/2
		100	PO	2/3
		50	PO	1/3
15	9	50	IP	2/4
	10	50	IP	1/2
	11	50	IP	2/2
20		50	PO	2/3
		25	PO	2/4
		20	PO	0/3
	12	50	IP	2/2
25		50	PO	0/2
	13	50	IP	1/2
	14	50	IP	2/2
		50	PO	2/2
30		25	PO	1/2

1 Pueden administrarse cantidades efectivas de cual-
quiera de los compuestos farmacológicamente activos prece-
dentes de Fórmula I a un ser viviente animal, con inclusión
de los seres humanos, en cualquiera de diversas formas, por
5 ejemplo, por vía oral como en cápsulas, tabletas o elixires,
por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones
estériles, y en algunos casos por vía intravenosa, p.ej.,
en la forma de soluciones isotónicas estériles. Aquéllos se
pueden administrar también por inhalación. Los compuestos
10 básicos libres, si bien son efectivos, se formulan y admi-
nistran preferiblemente en la forma de sus sales de adición
de ácido farmacéuticamente aceptables debido a su convenien-
cia de cristalización, mayor solubilidad, etcétera.

Aunque cantidades muy pequeñas de los materiales
15 activos de la presente invención son efectivas cuando se
trata de una terapia relativamente poco importante o en ca-
sos de administración a pacientes que tienen un peso corpo-
ral relativamente pequeño, las dosis unitarias son usualmen-
te de 2,5 mg o mayores, y preferiblemente 5, 10, 25 ó 50 mg
20 de ingrediente activo. De 5 a 25 mg parece ser el óptimo
por dosis unitaria. Evidentemente, pueden administrarse va-
rias dosis unitarias aproximadamente al mismo tiempo.

Las formas de dosificación se producen cómoda y
fácilmente por combinación de los compuestos activos de la
25 presente invención con vehículos, cargas, extendedores y
excipientes tales como los que se usan generalmente en la
preparación de productos farmacéuticos que hayan de tomarse
por vía oral o administrarse por vía parenteral, y a los
cuales se hace referencia colectivamente en esta memoria
30 simplemente como vehículo farmacéutico. Para preparaciones

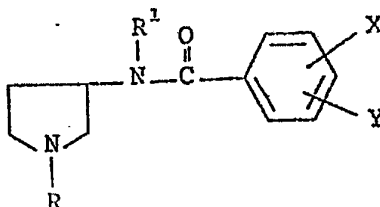
1. orales, las composiciones pueden prepararse por mezcla del ingrediente activo con diluyentes comunes tales como polvo de celulosa, almidón de maíz, lactosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, gomas y análogos.

5 En los casos en que el producto vaya a ser administrado por vía parenteral, el compuesto farmacológicamente activo, preferiblemente en la forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, puede asociarse con vehículos tales como agua, solución salina, solución de
10 glucosa, etcétera.

REIVINDICACIONES

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

20 1ª.- Un procedimiento para la preparación de benzamidas de 3-aminopirrolidinas que tienen la fórmula:

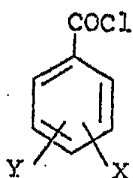


30 donde: R es hidrógeno, cicloalcoholo inferior, fenil-alcoholo inferior o alcoholo inferior, R¹ es hidrógeno o alcoholo inferior, X es hidrógeno, nitro, amino, acetamido, dialcoholamino inferior, hidroxilo, alcoholo o alcoxi inferior

1. o alcoholo inferior-sulfonilamino, e Y es hidrógeno, nitro
o sulfamóilo, caracterizado por el hecho de que una 3-amino-
pirrolidina que tiene la fórmula



se hace reaccionar con un cloruro de benzóilo que tiene la
10 fórmula



15

y por la etapa adicional en la que se obtienen compuestos
en los que X es amino y acetamido por reducción catalítica
de compuestos en los que X es nitro y acetilación del gru-
po amino.

20

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZA-
MIDAS DE 3-AMINO-PIRROLIDINAS"

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

25

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 10. JUN. 1977

P.A. Alberto de Elzaburu
Por Poderes

30
LBG