



ESPAÑA

19	ES	11	459650	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			8-6-77		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	24898		16-6-76		INGLATERRA

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

64	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS 1-SUSTITUIDOS DE 1-AMINOMETIL-2,2-DIFENIL-CICLOPROPANO.

71	SOLICITANTE (S)
	HEXACHIMIE

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	128 Rue Danton - 92500 RUEIL MALMAISON - Francia

72	INVENTOR (ES)
	JEAN-CLAUDE COGNACQ, de nacionalidad francesa.

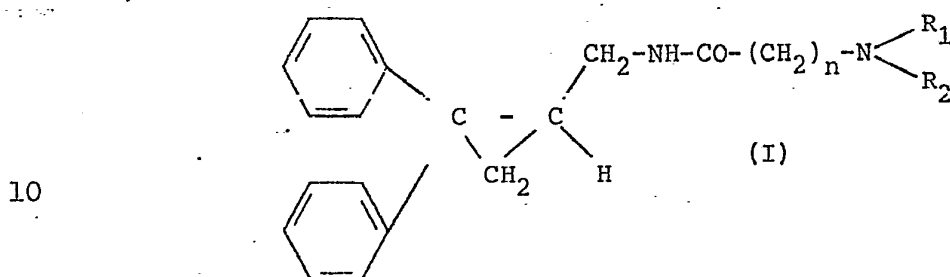
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

POOR
QUALITY

1 Esta invención se refiere a la preparación de deriva-
dos 1-sustituídos de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano
así como sus sales de adición de ácidos no tóxicas y farma-
céuticamente aceptables.

5 Los nuevos compuestos preparados según la invención
responden a la fórmula (I):



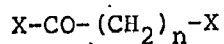
15 donde n es 1, 2 o 3; R₁ y R₂ tomados independientemente repre-
sentan cada uno de ellos un radical alquilo inferior o hidroxial-
quilo inferior o, unidos, R₁ y R₂ pueden formar con el átomo
de nitrógeno al que están ligados un heterociclo de 5 o
20 6 eslabones que eventualmente puede contener un segundo hete-
roátomo. El término "alquilo inferior" se refiere a un radi-
cal de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena lineal o ramifi-
cada. El radical hidroxialquilo es ventajosamente el radical
β-hidroxietilo.

25 El heterociclo formado por R₁ y R₂ con el átomo de
nitrógeno al que están unidos es preferiblemente un heteroci-
clo de 6 eslabones seleccionados entre los siguientes: pipe-
ridino, morfolino, piperazino o N-alquil(inferior)piperazino.

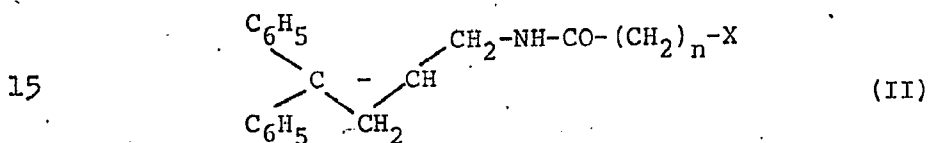
Los compuestos I pueden formar sales de adición con

1 los ácidos. La preparación de estas sales también está con- siderada en esta invención.

Según el procedimiento de la invención para la prepa- ración de los compuestos citados, se hace reaccionar en una
5 primera etapa un compuesto de fórmula:



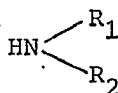
donde n es 1, 2 o 3 y X es un átomo de cloro o de bromo, con 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano, en cantidades prácticamente equimoleculares, en un disolvente orgánico
10 inerte como benceno, tolueno o tetrahidrofurano, en presen- cia de un aceptor del hidrácido formado durante la reacción, principalmente la trietilamina, para obtener un compuesto de fórmula (II):



donde X y n tienen el significado dado anteriormente.

En una segunda etapa, se hace reaccionar un compues- to (II) con una amina de fórmula:

20



donde R₁ y R₂ tienen el significado dado anteriormente, en cantidades prácticamente equimoleculares, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I).

25

La reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor

1 del hidrácido formado durante la reacción, que puede ser
ventajosamente un exceso de amina $\text{HN} \begin{matrix} \swarrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$ o la trietil-
amina.

5 Los compuestos (I) presentan propiedades farmacológi-
cas que los hacen muy útiles en terapéutica. Son activos prin-
cipalmente sobre el sistema cardiovascular.

Los ejemplos siguientes, no limitativos, se dan para
ilustrar la invención.

10 EJEMPLO 1

Cloracetamida del 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano

(Fórmula (II), $n = 1$, $X = \text{Cl}$).

15 Se mezclan con agitación 0,1 moles de 1-aminometil-
2,2-difenil-ciclopropano, 0,11 moles de trietilamina y 150 cm^3
de benceno anhidro.

A la solución así obtenida se añade gota a gota, a lo
largo de 1 hora aproximadamente, una solución de 0,1 moles
de cloruro del ácido cloroacético en 50 cm^3 de benceno anhi-
dro.

20 Una vez disipado el efecto térmico, se continúa agi-
tando durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se recogen
 300 cm^3 de agua, se decanta, se lava la fase orgánica con
 100 cm^3 de agua, se decanta, se seca sobre sulfato magnésico
y se elimina el benceno a vacío para obtener 28 g de clorace-
25 tamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano en forma de

1 un aceite espeso que se utiliza tal como está para las siguientes operaciones.

EJEMPLO 2

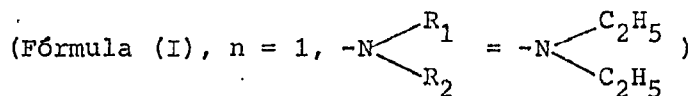
β -Cloropropionamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano

5 (Fórmula (II), $n = 2$, $X = Cl$).

Se repite el método del Ejemplo 1 pero partiendo de 0,1 moles de cloruro del ácido β -cloropropionico para obtener 29 g de β -cloropropionamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano en forma de un aceite espeso que se utiliza tal como está para las siguientes operaciones.

EJEMPLO 3

Dietilaminoacetamida del 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano en forma de oxalato



A 0,05 moles de cloracetamida preparada en el Ejemplo 1 en 30 cm³ de trietilamina se añaden gota a gota y agitando 0,05 moles de dietilamina en 10 cm³ de trietilamina.

20 Una vez disipado el efecto térmico, se lleva a reflujo durante una hora, se destila el exceso de trietilamina, se recogen 150 cm³ de agua, se extrae con éter, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el éter a vacío.

Preparación del oxalato

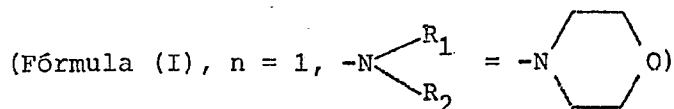
25 El residuo de la evaporación se disuelve en 80 cm³

1 de acetona y se agrega con agitación una solución de 0,05
moles de ácido oxálico en 80 cm³ de acetona. Se deja en re-
poso durante 3 horas, se filtra, se lava con acetona y se
seca para obtener 15 g de oxalato de la dietilaminoacetami-
5 da de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano que funde a
147°C.

EJEMPLO 4

Morfolinoacetamida del 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano

10



La forma de operación es idéntica a la del Ejemplo 3
salvo que se sustituyen 0,05 moles de dietilamina por 0,05
moles de morfolina.

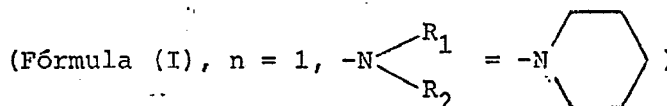
15

El residuo de la evaporación se recristaliza en una
mezcla de éter/pentano 30:70 para dar 9 g de morfolinoace-
tamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano que funde
a 98°C.

EJEMPLO 5

20

Piperidinoacetamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropa-
no en forma de oxalato



25

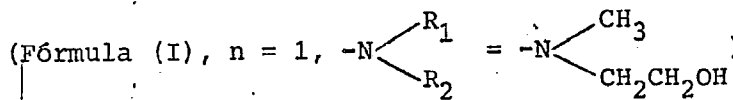
La forma de operación es idéntica a la del Ejemplo 3
pero se sustituyen 0,05 moles de dietilamina por 0,05 moles

1

EJEMPLO 7

N-Metil-N-hidroxi-etilaminoacetamida de 1-aminometil-2,2-difenilciclopropano en forma de oxalato

5



La forma de operaci3n es id3ntica a la del Ejemplo 3 pero se sustituyen 0,05 moles de dietilamina por 0,05 moles de N-metiletanolamina.

10

Preparaci3n del oxalato

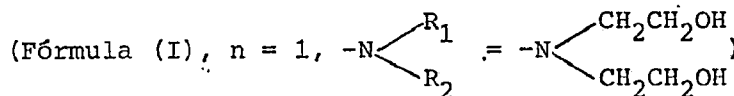
Se disuelve el residuo de la evaporaci3n en 80 cm³ de acetona y a la soluci3n as3 obtenida se a3ade con agitati3n una soluci3n de 0,05 moles de 3cido ox3lico en 60 cm³ de acetona, se deja en reposo durante 3 horas, se filtra, se lava con acetona y se seca para obtener 14,3 g de oxalato de la N-metil-N-hidroxi-etilaminoacetamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano que funde a 112°C.

15

EJEMPLO 8

Bis-hidroxi-etilaminoacetamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano en forma de oxalato

20



La forma de operaci3n es id3ntica a la del Ejemplo 3 pero se sustituyen 0,05 moles de dietilamina por 0,05 moles de dietanolamina.

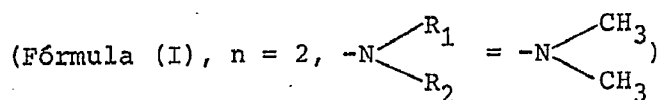
25

1 Preparación del oxalato

El residuo de la evaporación se recoge en 80 cm³ de acetona; a la solución así obtenida se añaden con agitación 0,05 moles de ácido oxálico en 60 cm³ de acetona; se
5 deja en reposo durante 3 horas, se filtra, se lava con acetona y se seca para obtener 6 g de oxalato de la bis-hidroxi-
etilaminoacetamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano que funde a 120°C (fusión pastosa).

EJEMPLO 9

10 β-Dimetilaminopropionamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano en forma de oxalato



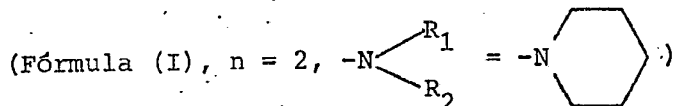
La forma de operación es idéntica a la del Ejemplo 3
15 pero se sustituyen 0,05 moles de cloracetamida por 0,05 moles de la β-cloropropionamida preparada en el Ejemplo 2 y 0,05 moles de dietilamina por 0,05 moles de dimetilamina.

Preparación del oxalato

El residuo de la evaporación se recoge en 80 cm³ de
20 isopropanol; a la solución así obtenida se añade con agitación una solución de 0,05 moles de ácido oxálico en 60 cm³ de isopropanol; se continúa agitando durante 3 horas, se filtra, se lava con isopropanol y se seca para obtener
25 12 g de oxalato de la β-dimetilaminopropionamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano que funde a 172°C.

EJEMPLO 10

β -Piperidinopropionamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclo-
propano en forma de clorhidrato



La forma de operación es idéntica a la del Ejemplo 3 pero se sustituyen 0,05 moles de cloracetamida por 0,05 moles de la β -cloropropionamida preparada en el Ejemplo 2 y 0,05 moles de dietilamina por 0,05 moles de piperidina.

Preparación del clorhidrato

Se disuelve el residuo de la evaporación en 150 cm³ de isopropanol; la solución así obtenida se añade con agitación a éter clorhídrico hasta pH 1. Se deja en reposo durante 3 horas, se filtra, se lava con isopropanol y se seca para obtener 14 g de clorhidrato de la β -piperidinopropionamida de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano que funde a 195°C.

La actividad farmacológica de los nuevos derivados 1-sustituídos del 2,2-difenil-ciclopropano es ilustrada a continuación.

HEMODINAMICA CARDIACA EN EL PERRO

I - Protocolo de ensayo

Unos perros sin seleccionar, de uno u otro sexo, anestesiados con mebubarbital sódico, son ventilados artificial-

1 mente mediante una bomba Pesty tipo RPP.

Se miden:

- la presión carotídea mediante un indicador Statham P 23 Db,
- 5 - la frecuencia cardíaca a partir de la señal de presión sistólica,
- el caudal aórtico ascendente y el caudal coronario circunflejo por captador electromagnético y amplificador Statham SP 2200.

10 Todos los parámetros son registrados en un dinógrafo Beckman.

Se calculan:

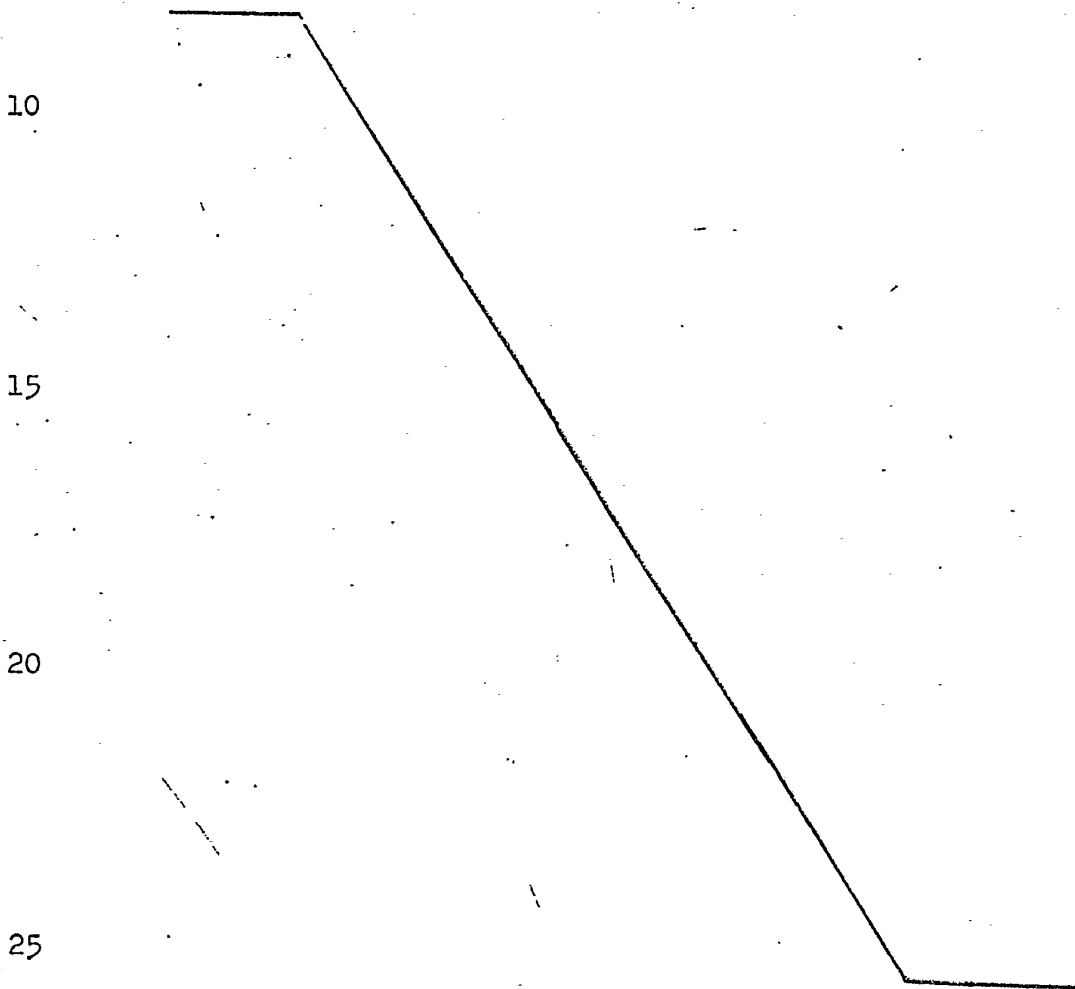
- la presión arterial media (PA_m en mm de Hg): presión diastólica + 0,43 (presión sistólica - presión diastólica),
- 15 - el trabajo del ventrículo izquierdo (WVG en kgm/minuto):
caudal aórtico (l/min) $\times PA_m \times 13,6 \times \frac{1,055}{1000}$
- la resistencia vascular coronaria (mm Hg/ml/min) = PA_m
(mm Hg)/caudal coronario (ml);
- el caudal coronario por latido (ml): caudal coronario/ritmo cardíaco,
- 20 - el caudal coronario por unidad de trabajo (ml/kg): caudal coronario/trabajo ventricular izquierdo.

Las inyecciones se realizan por vía intravenosa en la vena safena. Las dosis se expresan en base.

25

1 II - Resultados

 La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos para cada perro como porcentaje de variación con respecto al valor antes de la inyección, para los productos de los diferentes ejemplos. Para los diferentes parámetros cardiovasculares, las variaciones están expresadas en el acmé de la vasodilatación coronaria y en el acmé de la hipotensión.



TABLA

Ej.	Dosis, mg/kg I.V.	Presión media, Δ%	Caudal corona-rio, Δ%	Resistencia vascu-lar coronaria, Δ%	Caudal coronario por latido, Δ%	Caudal coronario por unidad de trabajo ven-tricular izquierdo, Δ%
5	1	-10	+65	-44	+69	+69
		-13	+47	-41	+49	+46
3	4	-21	+97	-58	+118	+168
		-39	+38	-56	+53	+115
10	1	- 8	+60	-41	+63	+67
		- 4	+20	-20	+22	+28
4	4	-40	+200	-76	+211	+330
		-22	+77	-56	+94	+146
15	1	+ 5	+122	-55	+133	+143
		- 5	+57	-44	+75	+76
5	4	-32	+191	-73	+212	+348
		-35	+87	-50	+100	+116

1

TABLA

	<u>Ej.</u>	<u>Dosis, mg/kg I.V.</u>	<u>Presión media, Δ%</u>	<u>Caudal corona- rio, Δ%</u>	<u>Resistencia vascu- lar coronaria, Δ%</u>
5		1	-10	+65	-44
	3		-13	+47	-41
			-21	+97	-58
		4	-39	+38	-56
10		1	- 8	+60	-41
	4		- 4	+20	-20
			-40	+200	-76
			-22	+77	-56
15		1	+ 5	+122	-55
	5		- 5	+57	-44
			-32	+191	-73
			-35	+87	-50

20

25

<u>Resistencia vascular coronaria, $\Delta\%$</u>	<u>Caudal coronario por latido, $\Delta\%$</u>	<u>Caudal coronario por unidad de trabajo ventricular izquierdo, $\Delta\%$</u>
-44	+69	+69
-41	+49	+46
-58	+118	+168
-56	+53	+115
-41	+63	+67
-20	+22	+28
-76	+211	+330
-56	+94	+146
-55	+133	+143
-44	+75	+76
-73	+212	+348
-50	+100	+116

TABLA (continuación)

Ej.	Dosis, mg/kg I.V.	Presión media, Δ%	Caudal coronario, Δ%	Resistencia vascular coronaria, Δ%	Caudal coronario por latido, Δ%	Caudal coronario por unidad de trabajo ventricular izquierdo, Δ%
5	0,5	-9	+14	-16	+17	+19
6	2	-2	+29	-23	+29	+38
10	2	-32	+64	-46	+75	+98
	0,5	-16	+120	-59	+124	+167
7	2	0	+56	-36	+56	+78
	2	0	+16	-13	+17	+15
15	2	-22	+133	-65	+133	+155
	1	-24	+110	-61	+120	+129
8	4	-6	+11	-7	+12	+17
	4	0	0	0	0	0
20	4	-28	+69	-47	+77	+111
		-5	+50	-43	+64	+217

1

TABLA (continuación)

5

10

15

20

25

<u>Ej.</u>	<u>Dosis,</u> <u>mg/kg</u> <u>I.V.</u>	<u>Presión me</u> <u>dia, Δ%</u>	<u>Caudal corona</u> <u>rio, Δ%</u>	<u>Resistencia</u> <u>vascular co</u> <u>ronaria, Δ%</u>	<u>Caudal</u> <u>por lat</u>
	0,5	-9	+14	-16	
		-2	+29	-23	
6	2	-32	+64	-46	
		-16	+120	-59	
	0,5	0	+56	-36	
		0	+16	-13	
7	2	-22	+133	-65	+
		-24	+110	-61	+
	1	-6	+11	-7	
		0	0	0	
8	4	-28	+69	-47	
		-5	+50	-43	+

(continuación)

<u>Resistencia vascular coronaria, $\Delta\%$</u>	<u>Caudal coronario por latido, $\Delta\%$</u>	<u>Caudal coronario por unidad de trabajo ventricular izquierdo, $\Delta\%$</u>
-16	+17	+19
-23	+29	+38
-46	+75	+98
-59	+124	+167
-36	+56	+78
-13	+17	+15
-65	+133	+155
-61	+120	+129
-7	+12	+17
0	0	0
-47	+77	+111
-43	+64	+217
-11	+15	+50

TABLA (continuación)

Ej.	Dosis, mg/kg I.V.	Presión me- dia, Δ%	Caudal corona- rio, Δ%	Resistencia vascular co- ronaria, Δ%	Caudal coronario por lado, Δ%	Caudal coronario por unidad de trabajo ven- tricular izquierdo, Δ%
5	1	-5	+75	-41	+75	+63
9	4	-13	+45	-35	+36	+17
		-35	+236	-75	+229	+336
		-29	+78	-52	+85	+44
10	1	-13	+75	-41	+75	+63
		-22	+45	-35	+36	+17
	4	-39	+236	-75	+229	+336
		-46	+78	-52	+85	+44

1

15

20

25

1

TABLA (continuación)

	Ej.	Dosis, mg/kg I.V.	Presión me dia, $\Delta\%$	Caudal corona- rio, $\Delta\%$	Resistencia vascular co ronaria, $\Delta\%$	Cauda por l
5		1	-5	+75	-41	
			-13	+45	-35	
	9	4	-35	+236	-75	
			-29	+78	-52	
10		1	-13	+75	-41	
			-22	+45	-35	
	10	4	-39	+236	-75	
			-46	+78	-52	

15

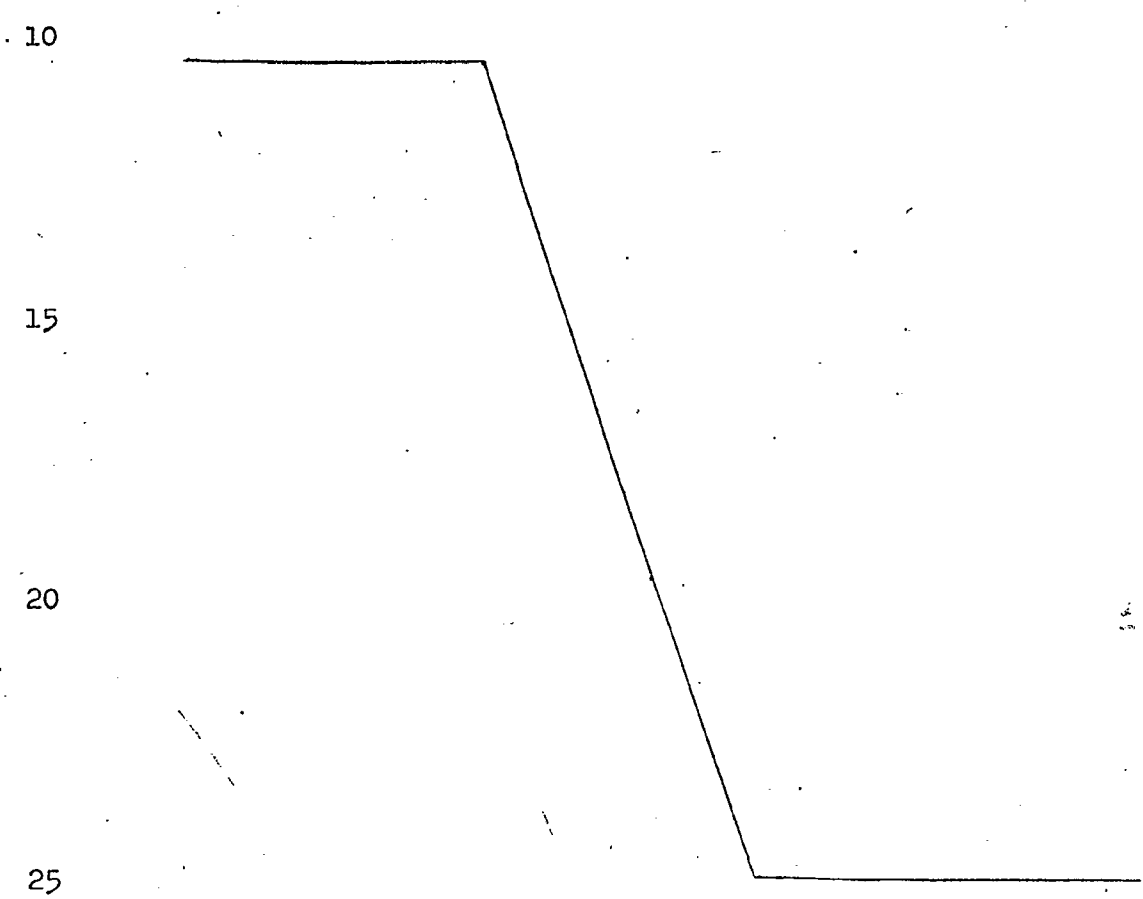
20

25

TABLA (continuación)

<u>Resistencia</u> <u>vascular co</u> <u>ronaria, $\Delta\%$</u>	<u>Caudal coronario</u> <u>por latido, $\Delta\%$</u>	<u>Caudal coronario por</u> <u>unidad de trabajo ven</u> <u>tricular izquierdo, $\Delta\%$</u>
-41	+75	+63
-35	+36	+17
-75	+229	+336
-52	+85	+44
-41	+75	+63
-35	+36	+17
-75	+229	+336
-52	+85	+44

1 En conclusión, los productos descritos poseen propiedades vasodilatadoras de las arterias coronarias. Disminuyen además las resistencias vasculares y post-carga del corazón. Por lo tanto, pueden ser utilizados en terapéutica
5 para el tratamiento de la angina de pecho y de los trastornos vasculares, en forma de píldoras a dosis de 50 a 200 mg, de gotas a una concentración de 10 mg/ml y de ampollas que contienen 100 mg por ampolla para inyección intravenosa e intramuscular.



1

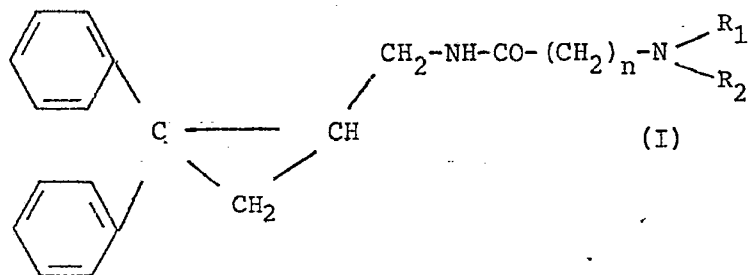
En resumen la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento de preparación de derivados 1-sus-
tituidos de 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano, de fór-
mula:

10



15

donde

n es 1, 2 o 3 y

20

R₁ y R₂ tomados independientemente representan cada uno
de ellos un radical alquilo inferior o hidroxialquilo
inferior o bien R₁ y R₂ tomados juntos pueden formar
con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un
heterociclo seleccionado entre piperidino, morfolino,
piperazino o N-alquil(inferior)piperazino, designando
el término "alquilo inferior" un radical de 1 a 4 áto-
mos de carbono, así como las sales de adición de áci-
dos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los

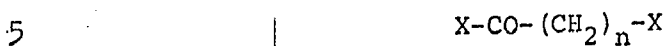
25

m/c

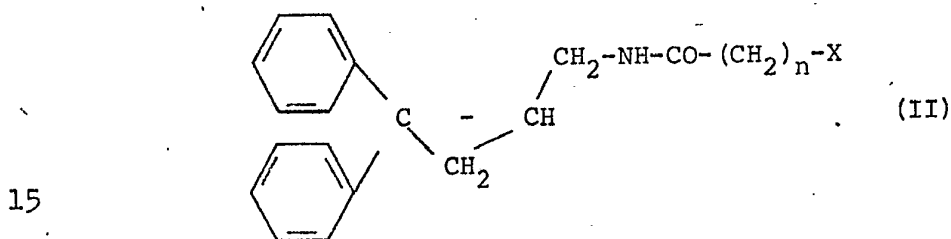
1 citados derivados;

cuyo procedimiento se caracteriza por:

- en una primera etapa, hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde n es 1, 2 o 3 y X es un átomo de cloro o de bromo, con 1-aminometil-2,2-difenil-ciclopropano, en cantidades prácticamente equimoleculares, en un disolvente orgánico inerte y en presencia de un aceptor del hidrácido formado durante la reacción, para obtener un compuesto de fórmula:



y

- en una segunda etapa, hacer reaccionar el compuesto II con una amina de fórmula:



en cantidades prácticamente equimoleculares, en presencia de un aceptor del hidrácido formado durante la reacción, para obtener el compuesto de fórmula I que se separa y eventualmente se transforma el compuesto de fórmula I

25

m. Ce

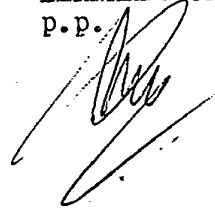
1 en una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéutica-
mente aceptable.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
5 UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS 1-SUSTITUI-
DOS DE 1-AMINOMETIL-2,2-DIFENIL-CICLOPROPANO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de diecinue-
ve páginas mecanografiadas.

10

Madrid 8 de junio de 1977
BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25

mle