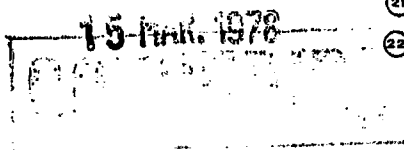


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA



10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	461399		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	51	NUMERO			
		26074 A/76	5.8.76		ITALIA

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

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DE EPININA CON ACIDOS CARBOXI LICOS DE CADENA RAMIFICADA.

71	SOLICITANTE (S)
	SIMES, Società Italiana Medicinali e Sintetici S.p.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Via Bellerio 41, Milan, Italia.

72	INVENTOR (ES)
	Cesare CASAGRANDE., y Giorgio FERRARI

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

En el grupo de las aminas biogénicas, la dopamina representa un papel perfectamente definido, y muestra un efecto terapéutico particular que es el resultado de su capacidad de estimulación de los receptores tanto alfa- como beta-adrenérgicos, así como de los receptores dopaminérgicos. Esta completa acción fisiológica llega hasta el punto que dá origen a un modelo de acciones hemodinámicas particularmente útiles en la terapéutica cardiovascular, con el fin de modificar favorablemente situaciones tales como la hipotensión arterial, las insuficiencias cardiocirculatorias y el choque cardiogénico.

No obstante, la dopamina no se absorbe cuando se administra oralmente y, por otra parte, se metaboliza con extraordinaria rapidez de forma que no puede utilizarse en la terapéutica, salvo intravenosamente y por infusión continua.

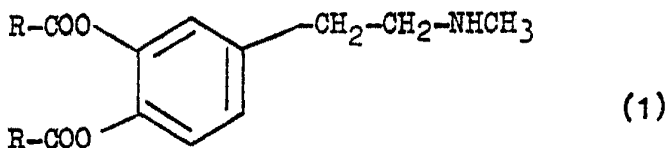
Muchos estudios han estado dirigidos a la investigación de sustancias capaces de desarrollar acciones farmacológicas similares a las de la dopamina, incluso por administración oral. Entre estos estudios, un lugar importante ha estado ocupado por la síntesis de los ésteres de dopamina con diversos ácidos carboxílicos, habiendo sido realizados tales estudios por los inventores de la presente (C. Casagrande, G. Ferrari, *Il Farmaco*, Ed. Sci., 28, 143 (1973)). Las sustancias de esta clase, aún cuando han mostrado ciertas acciones farmacológicas interesantes, no han mostrado, sin embargo, efectos tales que permitan una eficaz acción terapéutica cuando se administran oralmente.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que un grupo de nuevos ésteres de la epinina (N-metildopamina) con ácidos carboxílicos de cadena ramificada, tiene estas características, al contrario que los compuestos conocidos hasta ahora,

de forma que despliegan una acción terapéutica eficiente, similar a la de la dopamina, incluso cuando se administran por vía oral, de modo que puede preverse un empleo útil de estos compuestos como analépticos cardiocirculatorios.

5 Se ha encontrado, además, que por administración intravenosa o parenteral de dosis unitarias individuales de estos compuestos, pueden alcanzarse efectos similares a los que se pueden obtener con la administración continua de dopamina por infusión intravenosa lenta.

10 Los ésteres según la presente invención tienen la siguiente fórmula general:



15 en donde R es un grupo alquilo secundario o terciario con 3 a 7 átomos de carbono y es, preferentemente, un grupo disopropilo o un grupo propiloterciario. Esta invención contempla igualmente las sales de los compuestos a que anteriormente se ha hecho referencia con ácidos inorgánicos u orgánicos atóxicos, adaptados para usos farmacéuticos. Los compuestos de la presente invención se administran preferentemente por vía oral, en presentaciones farmacéuticas apropiadas, tales como tabletas, grájeas, cápsulas en gelatina, en combinación con excipientes o disolventes apropiados para las cápsulas de gelatina blanda. Los compuestos pueden también formularse en soluciones adecuadas para la administración oral, o también en soluciones adaptadas para administración parenteral o intravenosa. Las formulaciones farmacéuticas en estado sólido para administración oral pueden prepararse con los excipien-

20

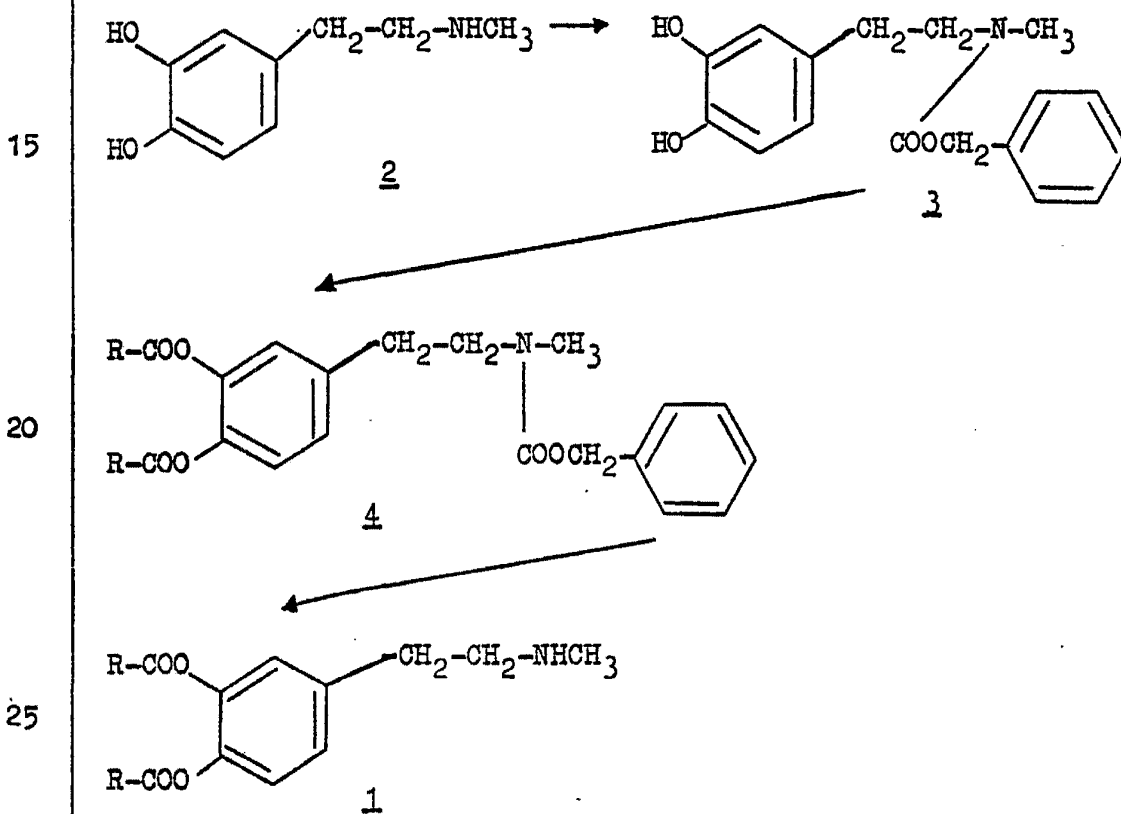
25

30

tes adecuados, adaptados para una liberación retardada del principio activo, a fin de obtener una prolongación del efecto terapéutico.

5 La presente invención tiene también como objeto proporcionar dos procedimientos para la síntesis de los ésteres de la fórmula (1) anterior, a partir de la epinina (2). Ambos procedimientos tienen en común el hecho de efectuar la acilación de ambos hidroxilos fenólicos sin provocar la acilación de la mitad amínica.

10 En el primer procedimiento, representado por la fórmula siguiente:



30 la mitad amínica queda protegida de la posible acilación por reacción con clorocarbonato de bencilo en un ambiente alcalino. El intermedio (3) que se obtiene de esta forma, se hace

reaccionar posteriormente con un derivado de acilo reactivo, tal como un anhídrido, un cloruro, un bromuro, a fin de obtener un compuesto de la fórmula (4). A partir de ésta última por hidrogenación catalítica, se puede obtener un éster de la fórmula (1).

En el segundo procedimiento, la acilación directa de la epinina se produce por un derivado de acilo reactivo en un ambiente anhidro y en presencia de un ácido mineral fuerte, de forma que la mitad amínica queda totalmente protonada. En estas condiciones, la acilación afecta única y exclusivamente a los hidroxilos fenólicos.

Las condiciones preferidas para el primer procedimiento son la reacción de la epinina con bencilo en una relación molar comprendida entre 1:1 y 1:2 de clorocarbonato en una solución acuosa que contiene hidróxido de sodio y tetraborato sódico, a fin de obtener el compuesto de la fórmula (3), seguido por la reacción del segundo compuesto con un cloruro de acilo en solución de piridina, después de lo cual se permite que ocurra la hidrogenación catalítica en ácido acético, en presencia de un catalizador basado en un metal del grupo del platino, preferentemente el paladio soportado por carbón de hulla.

Las condiciones preferidas para el segundo procedimiento son la reacción de la epinina con un cloruro de alquilo en un disolvente inerte, preferentemente en un éter acíclico o cíclico, tal como el dioxano, en presencia de cloruro de hidrógeno anhidro.

EJEMPLO 1.

A una solución de 260 gramos de tetraborato sódico y 160 gramos de hidrobromuro de epinina en 1.750 ml de agua, se añade, bajo atmósfera de nitrógeno, 2-normal de hidrógeno de

sodio, hasta alcanzar un pH de 9. Con agitación se añade durante cuatro horas a 15°C, 165 gramos de clorocarbonato de bencilo. Simultáneamente, la mezcla se complementa con una cantidad de hidróxido de sodio 2-N que es suficiente para mantener el pH a un valor de 9. La agitación se continúa durante dos horas, y la mezcla se acidifica y se extrae con éter etílico. Los extractos combinados se secan en sulfato sódico anhidro y se evaporan. Así se obtiene la N-carbobenzoxiepinina (fórmula 3) que, recristaliza con éter isopropílico, tiene un punto de fusión de 53-54°C. A una solución de 30 gramos de N-carbobenzoxiepinina (fórmula 3) en 200 ml de piridina se añaden, a 10°C, 27 ml de cloruro de isobutirilo. Después de dejar estar durante dos horas a la temperatura ambiente, la mezcla se calienta a 60°C durante 12 horas. Una vez terminado este paso, la mezcla se diluye con hielo y solución de bicarbonato sódico, se continúa la agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos y se efectúa la extracción con éter. Se lava el extracto con una solución de ácido clorhídrico diluido, se seca en sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo, que es 3,4-di-O-isobutiril-N-carbobenzoxiepinina (fórmula 4 con R = isopropilo) se extrae con 250 ml de ácido acético glacial y se hidrogena durante 5 horas con 5 atmósferas de hidrógeno en presencia de 2,5 gramos de paladio sobre carbón de hulla (10 % de Pd).

Una vez terminado este paso, se evapora esta mezcla y el residuo se trata con ácido succínico. De este modo se obtiene el succinato de hidrógeno de 3,4-di-O-isobutirilepinina (fórmula 1 para R = isopropilo), con un punto de fusión de 118 - 120°C (cristalizado con acetato de etilo).

EJEMPLO 2.

5 Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 1, pero
sustituyendo el cloruro de isobutirilo por una cantidad equi-
valente de cloruro de pivaloilo, se obtiene el succinato de hi-
drógeno de 3,4-di-O-pivaloilepinina (fórmula 2 para R = tert.
butilo) con un punto de fusión de 128 - 130°C (cristalizado
con acetato de etilo).

EJEMPLO 3.

10 A un lodo de 40 gramos de hidrobromuro de epinina en
160 ml de una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno anhidro
en dioxano se añaden 60 ml de cloruro de isobutirilo. La mez-
cla se calienta con agitación a 70°C durante 12 horas, se eva-
pora hasta la sequedad bajo presiones reducidas y el residuo
se recristaliza con acetato de etilo. De ese modo se obtiene
15 hidrobromuro de 3,4-di-O-isobutirilepinina (fórmula 1 para
R = isopropilo) con un punto de fusión de 124 - 126°C.

Tratando este hidrobromuro con una solución de bicar-
bonato sódico, extrayendo con cloroformo, evaporando el extrac-
to de cloroformo y tratando el residuo con ácido succínico, se
20 obtiene el correspondiente succinato de hidrógeno (punto de
fusión 118 - 120°C).

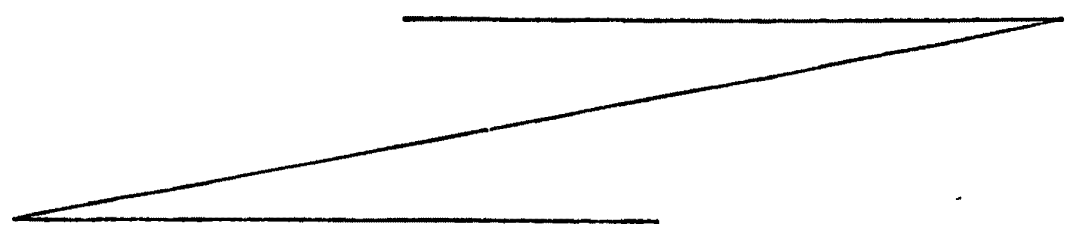
EJEMPLO 4.

25 Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 3, pero
sustituyendo el cloruro de isobutirilo por una cantidad equi-
valente de cloruro de pivaloilo, se obtiene el succinato de
hidrógeno de 3,4-di-O-pivaloilepinina (fórmula 1 para R = tert.
butilo) con un punto de fusión de 128 - 130°C (cristalizado
con acetato de etilo).

30 Los compuestos de la presente invención han mostrado
una ligera toxicidad cuando se administran por vía oral. De

hecho, en ratones, el compuesto (1) cuando se administra oralmente, no origina ningún caso fatal en animales hasta una dosis de 2 gramos por kg de peso corporal. El compuesto (2) a su vez, hasta una dosis de 2 gramos de kg de peso corporal, oralmente, no provocó ninguna muerte en los animales. A fin de evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención, el compuesto (1), (es decir, la 3,4-di-0-isobutirilepinina) y el compuesto (2) (es decir, la 3,4-di-0-pivaloilepinina) se han probado en ratas en comparación con (a) el éster no ramificado de la epinina, a saber la 3,4-di-0-acetilepinina (compuesto 3), (b) un éster ramificado de dopamina, a saber la 3,4-di-0-isobutirildopamina (compuesto 4), y (c) un éster ramificado del homólogo, es decir, la N-etildopamina. Todos los compuestos son administrados en forma de solución acuosa de sus succinatos ácidos a la dosis de 10 mg por kg de peso corporal a ratas anestesiadas con Nembutal.

Se situó un contador electromagnético de flujo alrededor de la aorta ascendente, insertándose una cánula en el lumen de la aorta a través de la arteria carótica. El efecto máximo en la presión sanguínea media, en el flujo aórtico medio y en el trabajo cardíaco (calculado en términos del producto de la presión arterial media) y se ha tabulado en la Tabla 1 siguiente, en forma de porcentaje de aumento sobre los valores basales, junto con la duración de la acción, es decir, el tiempo requerido después de la administración para volver a los valores basales.



T A B L A 1

Compues- to	Presión arte- rial media	Flujo adr- tico me- dio	Trabajo cardia- co	Vuelta a los valores basa- les min.
1	+ 25	+ 17	+ 46	45
2	+ 20	+ 17	+ 40	55
3	+ 25	+ 15	+ 43	25
4	+ 15	+ 10	+ 26	30
5	-	+ 9	+ 9	25

Ambos compuestos 1 y 2 se han mostrado más activos que el éster de la dopamina (compuesto 4) y que el éster de la N-etil-dopamina (compuesto 5).

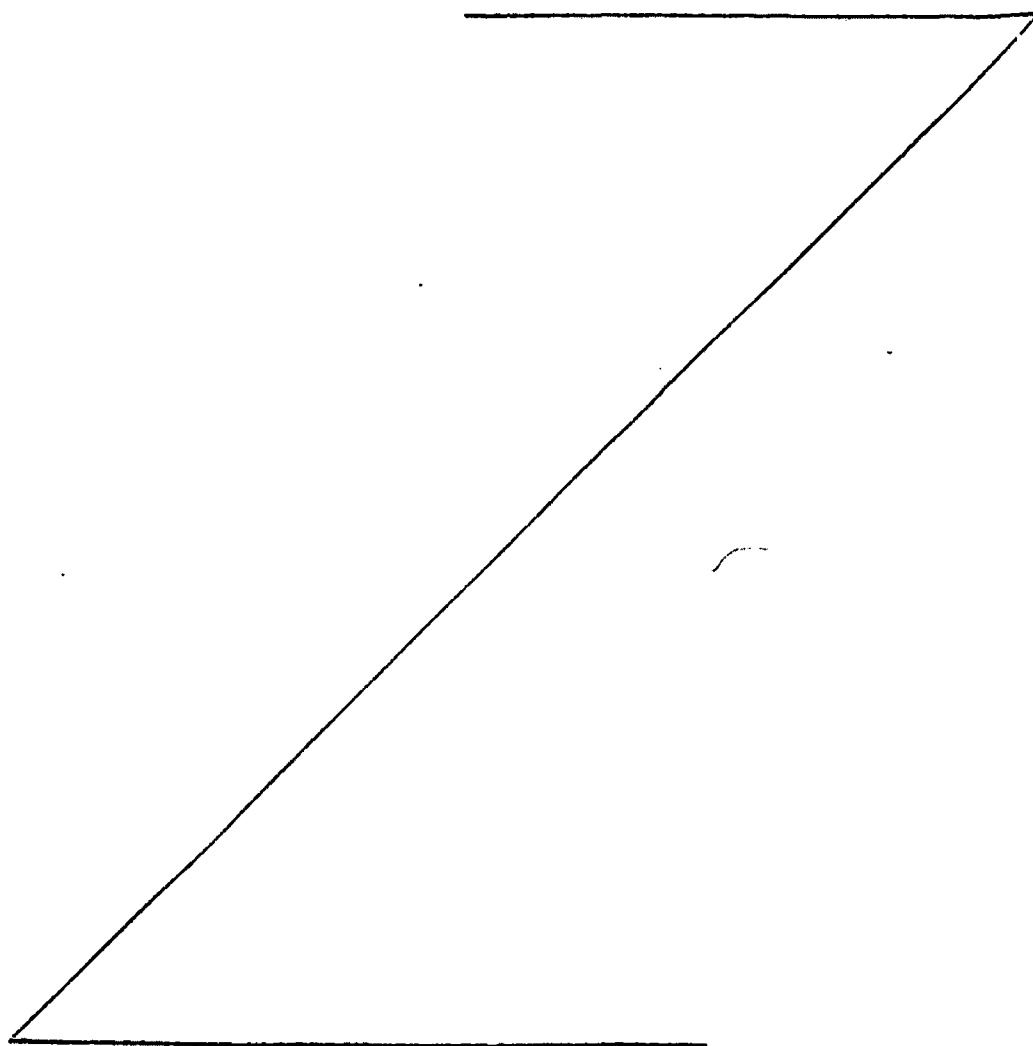
El éster de acetilo de la epinina (compuesto 3) se ha mostrado tan activo como los compuestos 1 y 2, pero su efecto tiene sólo una duración de 25 minutos. Por otra parte, la epinina y la dopamina no se absorben y a una dosis de 10 miligramos por kg de peso corporal no muestra ningún efecto como resultados de administración gástrica.

Los compuestos de la presente invención han mostrado acciones farmacológicas potencialmente convenientes como resultado de administración oral a perros, a dosis que varían de 1 a 10 miligramos por kg de peso corporal, aumentando la fuerza contractiva del corazón mientras aumentaban al mismo tiempo el flujo sanguíneo a través de los riñones. La dosis comprendida entre 5 y 10 miligramos por kg de peso corporal, subió también la presión arterial media. Puede igualmente observarse que la mejora en la contractividad cardiaca se ha obtenido sin ningún aumento en el ritmo cardiaco: esta propiedad tan ventajosa no la tiene la dopamina que, como resultado de administración in-

travenosa, provoca aumentos simultáneos y proporcionales tanto de la contractividad como del ritmo cardiaco.

5 Los efectos favorables de los compuestos de la invención en la perfusión renal han sido puestos de relieve por el aumento de la secreción urinaria en ratas como resultado de la administración oral.

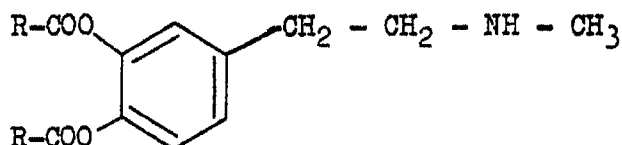
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para preparar ésteres de epinina con ácidos carboxílicos de cadena ramificada, de fórmula general:

5



10

en la que R es un radical alquilo secundario o terciario con 3 a 7 átomos de carbono, y sus sales con ácidos atóxicos, tanto orgánicos como inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar la epinina con clorocarbonato de bencilo a una temperatura de 0 a 30^oC es un medio alcalino; el producto así obtenido se acila en un disolvente inerte con un derivado reactivo, tal como un anhídrido, un cloruro o un bromuro de un ácido carboxílico alifático de cadena ramificada que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; y se hidrogena el producto de dicha acilación, en presencia de un catalizador.

15

20

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la epinina con un derivado reactivo, tal como un anhídrido, un cloruro o un bromuro de un ácido carboxílico alifático de cadena ramificada que tenga de 3 a 7 átomos de carbono, en presencia de un ácido mineral fuerte en ambiente anhidro.

25

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea un cloruro de acilo en presencia de cloruro de hidrógeno anhidro en un disolvente inerte, preferentemente dioxano.

30

4^a.- Procedimiento para preparar ésteres de epinina con ácidos carboxílicos de cadena ramificada, tal y como queda

sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 7 NOV. 1977

5

SIMES, Società Italiana Medicinali e Sintetici S.p.A.

J. M. GOMEZ ACEROS
p. p. Fijando: J. Suarez Diaz

