

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 SET. 1978

10 ES	11	NUMERO	466237	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	21.ENE.1978	
	22			

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

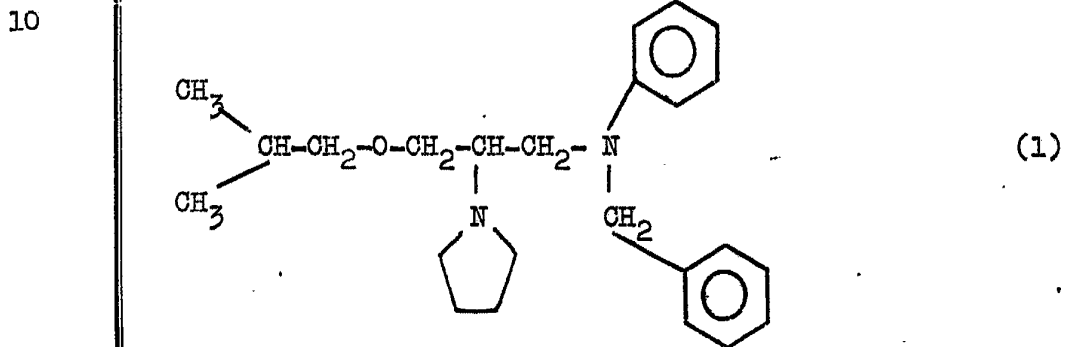


60 PRIORIDADES:		62 PAIS	Francia
61 NUMERO	77 02.058	62 FECHA	25-1-1977
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	<i>C07D/A46</i>	<i>CO7D/A46</i>	
64 TITULO DE LA INVENCION			
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA PROPILAMINA SUSTITUIDA"			
67 SOLICITANTE (S)			
CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
63.203 RIOM CEDEX (Francia)			
68 INVENTOR (ES)			
Don Roland-Yves MAUVERNAY		}	Don André MONTEIL
Don Norbert BUSCH			
Don Jacques SIMOND			
69 TITULAR (ES)			
CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY			
74 REPRESENTANTE			
Don Antonio ARICHA FERNANDEZ			



La presente invención concierne a un procedimiento para la obtención de una nueva propilamina sustituida y a su aplicación en terapéutica especialmente en el dominio cardiovascular, en particular para el tratamiento de la angina de pecho.

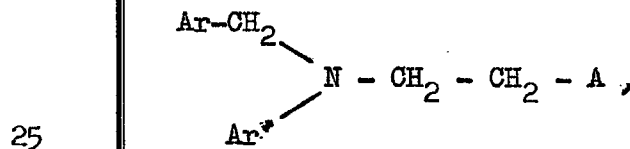
El compuesto que se obtiene según el procedimiento de la invención es la 3-isobutoxi 2-pirrolidino N-fenil N-bencil propilamina, que responde a la fórmula general:



Las características físico-químicas del compuesto de fórmula (1), se indican más adelante.

Este nuevo compuesto encuentra su aplicación a título de medicamento y, particularmente, a título de principio activo en el tratamiento de las afecciones cardiovasculares y en especial en el tratamiento de la angina de pecho.

Son ya conocidos unos compuestos que responden a la fórmula general:



en la que A representa un residuo aminado, mientras que Ar y Ar* representan cada uno un resto aromático. Pero estos compuestos que, entre todos los conocidos en la especialidad, son los más próximos al que se obtiene por el procedimiento de la invención, están descritos por sus propieda-

30



des antihistamínicas (Erhart Ruschig Arzneimittel I, págs. 208-210).

35 El compuesto según la invención es nuevo con respecto a este estado de la técnica y, por lo que se sabe, no ha sido nunca descrito en la literatura.

La invención concierne por tanto a un procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (I) a partir de un éster del ácido dibromopropiónico.

40 Los ésteres del ácido dibromopropiónico y especialmente el éster etílico del ácido dibromopropiónico son unos compuestos conocidos cuya preparación puede ser realizada con procedimientos utilizados por un entendido en la materia.

En una primera etapa, se trata un éster 2,3-dibromopropiónico con el isobutanol en presencia de sodio.

45 En una segunda etapa, el producto de la etapa 1ª se trata con un exceso de pirrolidina.

En una tercera etapa, el éster de ácido 3-isobutoxi-2-pirrolidino-propiónico obtenido en la 2ª etapa se trata con el bromuro de N-bencil anilina magnésio.

50 En una cuarta etapa y especialmente con el LiAlH_4 en el éter, se reduce la función amida del producto de la etapa 3ª, obteniendo así la 3-isobutoxi-2-pirrolidina-N-fenil-N-bencil-propilamina.

55 Si se desea, mediante tratamiento con ácido clorhídrico diluido, se puede obtener el "monoclorhidrato-monohidrato" de este último compuesto.

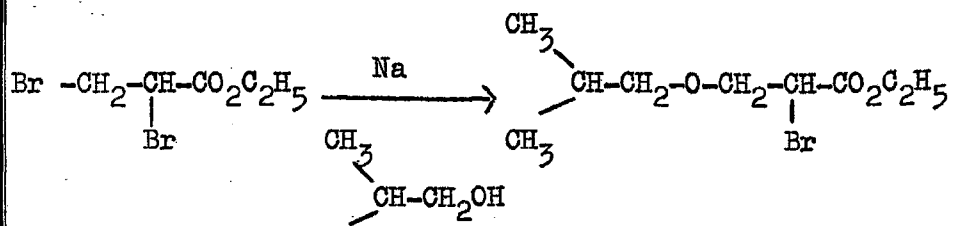
60 De una manera general, las sales de adición del compuesto de fórmula (I) con los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables resultan comprendidos en el ámbito de la invención.

A título de ejemplo y después de haber recordado breve-

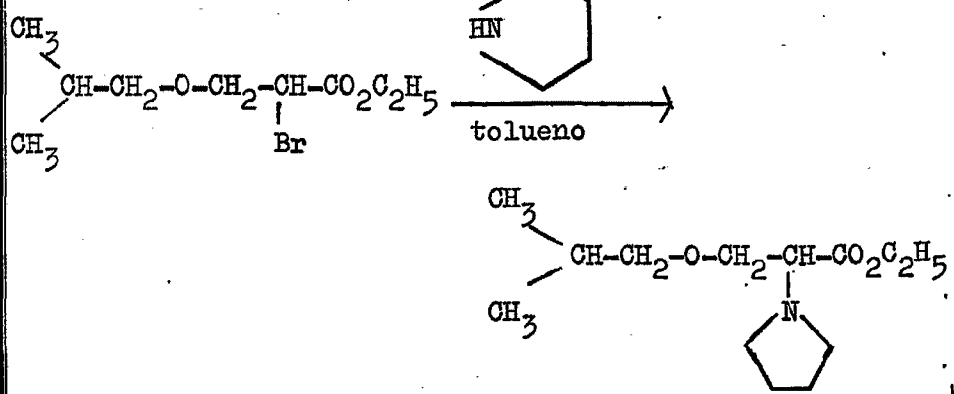


mente el esquema reaccional, se describe a continuación la síntesis del compuesto obtenido por el procedimiento de la invención.

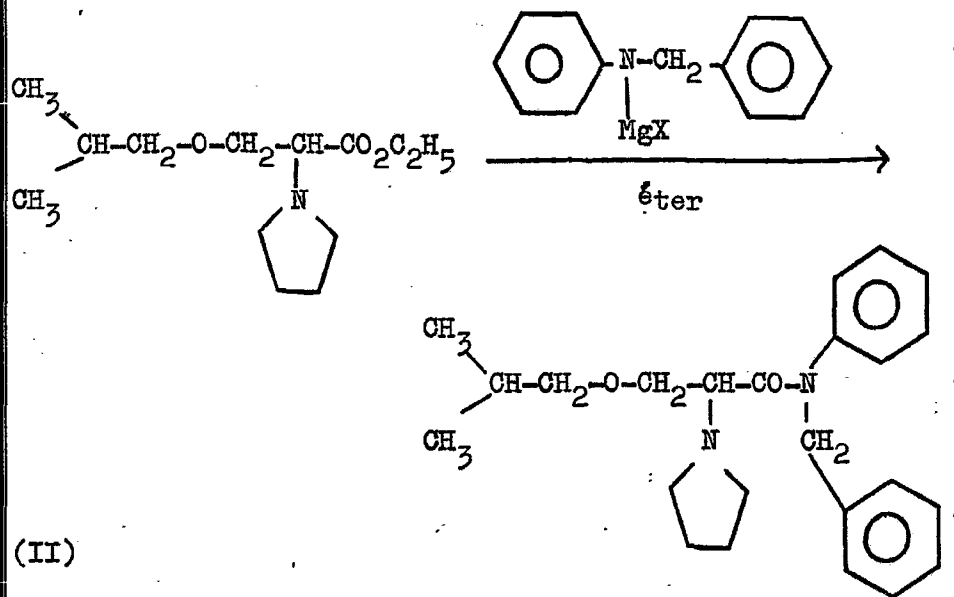
65 Primera etapa:



70 Segunda etapa:



75 Tercera etapa:



85 (II)

Cuarta etapa:

Reducción de la función amida del compuesto II con Li-Al H₄ en el éter, para obtener el compuesto de la fórmula I



90 Seguidamente, se repiten con más detalle cada una de estas etapas.

Primera etapa

Se introducen 5,1 g. de Na en trozos en 150 ml. de isobutanol. Se agita hasta la disolución calentando si es necesario.

95 Seguidamente, se enfría a -5°C, a fin de añadir gota a gota y a esta temperatura 0,2 mol. (52 g) de éster etílico del ácido dibromopropiónico (Br-CH₂-CH-CO₂C₂H₅).

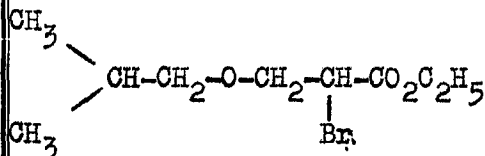


Se agita durante 2 á 3 horas a temperatura ambiente.

100 Se filtra la sal Na Br formada durante la reacción. Se evapora el isobutanol. Se vuelve a pasar el residuo por 200 ml. de CHCl₃ y se lava con agua.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío.

105 Después de destilación, se obtienen 32 g. de producto que tiene por masa molecular M = 253 y por punto de ebullición bajo 15 mm. de mercurio E₁₅ = 120°C, y de fórmula:



1105

Segunda etapa

Se añade un exceso triple de pirrolidina al producto de la etapa 1ª, en solución en tolueno a 25°C.

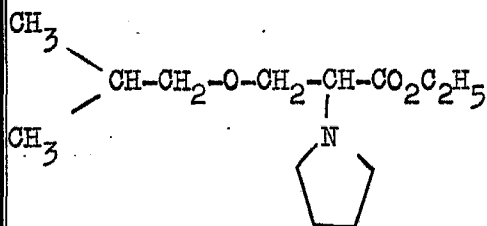
Se calienta durante 2 á 3 horas.

115 Se evapora el tolueno bajo vacío y el residuo se vuelve a pasar por CHCl₃, se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.

Después de destilación del producto bruto, se obtiene el producto de fórmula:



120



M = 243

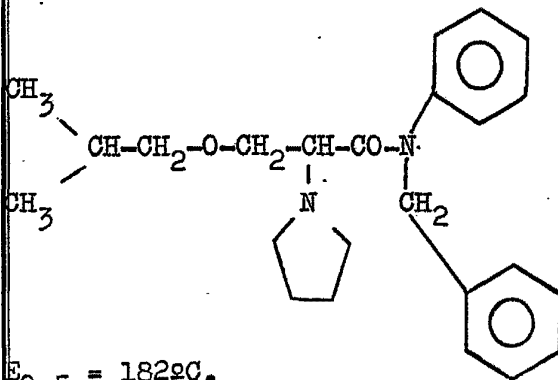
125 $E_{15} = 130^{\circ}\text{C}$; $n_D^{23} = 1,4485$.

Tercera etapa.

A 0,15 átomos-gramo de magnesio en 10 ml. de éter anhidro, se añade gota a gota 0,15 mol. de bromuro de etilo. Después de la disolución total del magnesio, se añaden gota a gota 0,15 mol. de N-bencil anilina en 50 ml. de éter. Se mantiene el reflujo durante 1 á 2 horas. A continuación, se añaden 0,1 mol. del amino-éster obtenido en la etapa 2ª y se mantiene en reflujo durante 6 horas. Después de hidrólisis con 10 ml. de agua saturada con NH_4Cl , se filtra y se decanta. Se lava el precipitado con éter y a continuación se secan las fases etéreas sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío.

Se destila el extracto seco y se obtiene un primer compuesto de fórmula:

140



145 $E_{0,5} = 182^{\circ}\text{C}$.

M = 380

Cuarta etapa:

A 0,05 mol. de hidruro de litio aluminio en 200 ml. de éter anhidro, se añaden 0,025 mol. de la amida obtenida en



150 la etapa 3ª.

Se prosigue la reacción durante 30 horas después de haber calentado a reflujo. Después de hidrólisis a 0°C con un mínimo de agua saturada con NH₄Cl, se filtra y se decanta la fase etérea, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío. La destilación del extracto seco da el producto de fórmula I.

155

(E_{0,5} = 192°C)

Preparación del clorhidrato.

160

Se trata el producto I bajo forma de base, en agua, con ácido clorhídrico diluido, hasta la acidez.

Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca.

La sal obtenida es un "monoclorhidrato-monohidrato" de fórmula bruta C₂₄H₃₄N₂O, HCl, H₂O.

M = 421,03

165

Punto de fusión, F = 91 ± 2°C

<u>Análisis elemental :</u>	<u>Teórico</u>	<u>Obtenido</u>
C	68,46 %	68,39 %
H	8,86 %	8,82 %
N	6,65 %	6,72 %
Cl	8,42 %	8,36 %

170

Propiedades farmacológicas y aplicaciones terapéuticas.

Los estudios efectuados en el dominio cardiovascular han demostrado que el compuesto obtenido por el procedimiento de la invención posee destacadas propiedades farmacológicas lo que se puede demostrar por el hecho de que, además de las propiedades comunes a los coronariodilatadores, ha demostrado poseer unas propiedades β-frenadoras, sin tener los efectos indeseables de las β-bloqueantes, especialmente a nivel pulmonar y a nivel de la contractibilidad miocárdica.

180



Gracias a estas propiedades, que son expuestas a continuación en algunos ensayos farmacológicos, una aplicación terapéutica del compuesto obtenido por el procedimiento de la invención reside en el tratamiento de la angina de pecho.

185

Se ha medido la toxicidad aguda DL_{50} del compuesto según la invención sobre los ratones:

- por vía oral, $DL_{50} = 1955 \text{ mg/kg } (\pm 200)$
- por vía intravenosa, $DL_{50} = 23,5 \text{ mg/kg } (\pm 1,3)$

190

Administrado en una sola vez (1,25 mg/kg I.V.), el compuesto obtenido por el procedimiento de la invención ha provocado, en un perro anestesiado cuyo torax había sido abierto para colocar unos aparatos de medida, las variaciones de parámetros hemodinámicos siguientes (media sobre 6 animales):

195

- aumento del caudal coronario sinusal : + 49,7 % \pm 16%
- aumento de la $P_{V_0_2}$ coronaria sinusal : + 77,4 % \pm 17,7%
- ligero aumento de la amplitud de las contracciones del ventrículo derecho : + 11,8 % \pm 2 %.

200

- disminución de la frecuencia cardiaca : - 13,6 % \pm 2,6 %

- descenso de la presión arterial sistémica : - 20,1 % \pm 2,4 % durante un corto lapso de tiempo.

205

Se ha profundizado este estudio mediante una experimentación sobre unos perros consistente en estimular los receptores cardiovasculares β -adrenergéticos con administración de isoprenalina, y en antagonizar los efectos taquicardizante, hipotensor e inotrópico positivo de esta ganancia por administración en perfusión continua (0,75 mg/kg / minuto) del producto obtenido según la invención y, por otra parte, de amiodarona tomada como referencia. La tabla

210



siguiente da los porcentajes de inhibición observados cuando la cantidad total administrada había alcanzado 16,875 mg/kg.

215

compuesto administrado	porcentaje de inhibición	Taquicardia	Hipotensión diastólica	Efecto inotrópico positivo
Compuesto obtenido según la invención	76,4 ± 5,9 (significativo a 1%)	60,9 ± 8,7 (significativo a 1%)	38,5 ± 7,4 (significativo a 1%)	
Amiodarona	73,1 ± 4,7 (significativo a 1%)	16,2 ± 6,1 (N.S.)	12,5 ± 23,2 (N.S.)	

225

Se comprueba que el compuesto obtenido por el procedimiento de la invención es más activo que la amiodarona sobre dos de los tres parámetros considerados.

230

Igualmente, en el ensayo modificado de Hergamashi y Longoni [Am. Heart. J., 86(3), 385-394 (1973)], concerniente a la provocación de una crisis de angina de pecho en las coronarias y por tensión emocional, se ha comprobado que el índice de Robinson [Charlier, Antianginal Drug, p.29, Springer Verlag (1971)] era más favorable para el compuesto según la invención que para la amiodarona.

235

A nivel pulmonar, se ha observado que el compuesto según la invención no ejercía acción sobre el broncospasmo histamínico en el cobayo, mientras que el propanolol y el practolol, β-bloqueantes bien conocidos, potencializan este broncospasmo.

240

Ejemplo de presentación galénica y de posología.

Comprimidos a 100 mg.

Compuesto según la invención

100 mg.



	Sílice coloidal	8 mg.
	Celulosa microclisalina	85 mg.
245	Almidón de trigo	110 mg.
	Polivinilpirrolidona (P.V.P.)	10 mg.
	Metil celulosa	9 mg.
	Talco oficial	15 mg.
	Estearato de magnesio	3 mg.
250		<u>340 mg.</u>

Se mezcla el compuesto obtenido según la invención con los tres primeros excipientes, después se moja con un engrudo de PVP en etanol al 75 %. Se granula y se seca; seguidamente se introducen los tres últimos excipientes, se mezcla y se puede entonces comprimir el polvo obtenido para obtener unos comprimidos con un peso medio de 340 mg.

Posología.

1 a 3 comprimidos dosificados a 100 mg. por día.

De una manera general, el compuesto que se obtiene por el procedimiento de la invención, asociado a los excipientes y/o soportes habituales, puede ser administrado por vía oral o intravenosa en dosis diarias de 100 a 300 mg. aproximadamente.

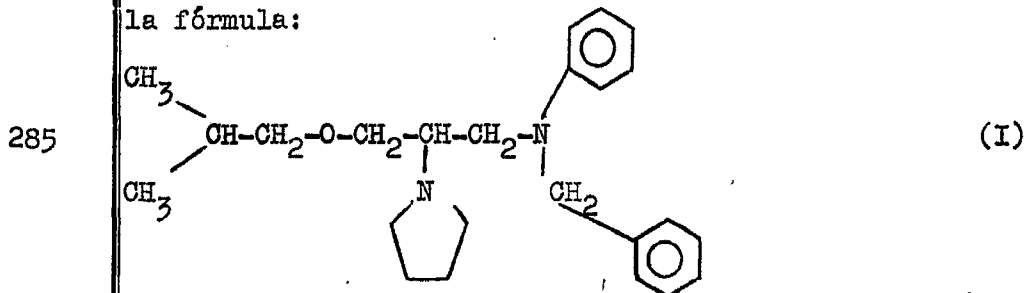
N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para todo el territorio nacional, con prioridad de la Patente francesa núm. 77 02.058, de fecha 25 de Enero de 1.977, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

1ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UNA NUEVA PRO-PILAMINA SUSTITUIDA", a partir de un éster del ácido dibromopropiónico, caracterizado porque, en una primera etapa, se realiza el tratamiento de un éster 2,3-dibromo-propióni



275 co con isobutanol en presencia de sodio; en una segunda
 etapa, el producto obtenido de la primera etapa es tratado
 con un exceso de pirrolidina; en una tercera etapa, se lle
 va a cabo la reacción del éster de ácido 3-isobutoxi 2-pi
 rrolidino propiónico obtenido en la segunda etapa, con bro
 280 muro de N-bencil anilina magnesio; y, en una cuarta etapa,
 se reduce la función amida del compuesto obtenido en la
 tercera etapa, consiguiéndose así el compuesto 3-isobutoxi
 2-pirrolidino N-fenil N-bencil propilamina que responde a
 la fórmula:



290 y que se presenta bajo la forma de una sal de adición con
 ácidos orgánicos o inorgánicos aceptables farmacéuticamen
 te.

295 2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA PRO
 PILAMINA SUSTITUIDA", según la reivindicación 1a, caracte
 rizado porque, en la primera etapa, se introducen 5,1 g. de
 Na en trozos en 150 ml. de isobutanol; se agita hasta diso
 lución calentando si es necesario; se enfría a -5 °C y se
 añaden 0,2 mol. de éster etílico del ácido dibromopropióni
 co, agitando durante 2 á 3 horas a temperatura ambiente; -
 se filtra la sal Na Br formada durante la reacción, se eva
 300 pora el isobutanol, se vuelve a pasar el residuo por 200 -
 mm. de CHCl₃ y se lava con agua; se seca la fase orgánica
 sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío, obteniéndose
 después de destilación 32 g. de un producto que tiene
 por masa molecular M = 253 y por punto de ebullición bajo
 15 mm. de mercurio E₁₅ = 120 °C.



305 3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA PRO-
PILAMINA SUSTITUIDA", según la reivindicación 1a, caracte-
rizado porque, en la segunda etapa, se añade al producto de
la etapa primera un exceso triple de pirrolidina en solu-
ción en tolueno a 25 °C y se calienta durante 2 a 3 horas;
310 se evapora el tolueno bajo vacío y el residuo se vuelve a
pasar por CHCl_3 , se lava con agua la fase orgánica, se se-
ca sobre sulfato de sodio y se evapora, obteniéndose des-
pués de destilación del producto bruto un producto con las
características $M = 243$ y $E_{15} = 130$ °C; $n_D^{23} = 1,4485$.

315 4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA PRO-
PILAMINA SUSTITUIDA", según la reivindicación 1a, caracte-
rizado porque, en la tercera etapa, a 0,15 átomos-gramo de
magnesio en 10 ml. de éter anhidro, se añaden gota a gota
0,15 mol. de bromuro de etilo y, después de la total diso-
lución del magnesio, se añaden gota a gota 0,15 mol. de N-
320 bencil anilina en 50 ml. de éter, manteniéndose el reflujo
durante 1 a 2 horas; después, se añaden 0,1 mol. del amino
éster obtenido en la etapa segunda y se mantiene el reflujo
durante 6 horas; después de hidrólisis con 10 ml. de agua
325 saturada con NH_4Cl , se filtra y se decanta; se lava el pre-
cipitado con éter, se secan las fases etéreas sobre sulfa-
to de sodio y se concentra bajo vacío; se destila el estrac-
to seco y se obtiene un primer compuesto con las caracte-
rísticas $M = 380$ y $E_{0,5} = 182$ °C.

330 5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA PRO-
PILAMINA SUSTITUIDA", según la reivindicación 1a, caracte-
rizado porque, en la cuarta etapa, a 0,05 mol. de hidruro
de litio aluminio en 200 ml. de éter anhidro, se añaden
0,025 mol. de la amida obtenida en la etapa tercera; se
335 prosigue la reacción durante 30 horas después de haber ca-

[Handwritten mark]



340 kentado a reflujo; después de hidrólisis a 0 °C con un mínimo de agua saturada con NH₄Cl, se filtra y se decanta la fase etérea, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío; de la destilación del extracto seco, resulta un producto con E_{0,5} = 192 °C.

345 6a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA PROPILAMINA SUSTITUIDA", según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, el producto obtenido bajo forma de base en la etapa cuarta, se trata con HCl diluido; se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose así el monoclóhidrato-monohidrato del compuesto de fórmula (I) citado en la reivindicación 1ª que, mezclado con excipientes adecuados y en dosis diarias de 100 a 300 mg. aproximadamente, es farmacéuticamente aceptable y aplicable al tratamiento de las afecciones cardiovasculares, especialmente al tratamiento de la angina de pecho.

350

7a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA NUEVA PROPILAMINA SUSTITUIDA"

355 Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva, que consta de trece páginas, escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, 21 de Enero de 1.978

P.A.,
ANTONIO ARIGA

Firmado: JUAN GUERRERO