



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(51) Int. Cl.: C 07 C 93/26
A 61 K 31/21

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein



(12) FASCICOLO DEL BREVETTO A5

(11)

629 178

(21) Numero della domanda: 9358/77

(22) Data di deposito: 28.07.1977

(30) Priorità: 05.08.1976 IT 26074/76

(24) Brevetto rilasciato il: 15.04.1982

(45) Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.04.1982

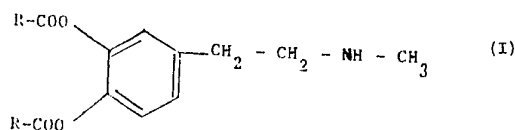
(73) Titolare/Titolari:
SIMES Società Italiana Medicinali e Sintetici
S.p.A., Milano (IT)

(72) Inventore/Inventori:
Cesare Casagrande, Como (IT)
Giorgio Ferrari, Milano (IT)

(74) Mandatario:
Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

(54) Procedimento per la preparazione di nuovi esteri della epinina.

(57) Per la sintesi dei esteri della epinina di formula (I)



dove R rappresenta un gruppo alchilico secondario o terziario avente da 3 a 7 atomi di carbonio, si fa reagire la epinina con un derivato reattivo del gruppo anidride o cloruro o bromuro di un acido carbossilico alifatico a catena ramificata avente da 3 a 7 atomi di carbonio in presenza di un acido minerale forte in ambiente anidro.

Preferibilmente si impiega un cloruro acilico in presenza di acido cloridrico anidro in un solvente inerte per esempio diossano.

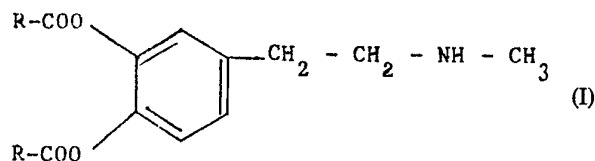
Si può anche prima far reagire la epinina con il clorocarbonato di benzile a 0 - 30°C in ambiente alcalino, poi acilare il prodotto così ottenuto in un solvente inerte con uno dei derivati reattivi suddetti e da ultimo idrogenare il prodotto della acilazione in presenza di un catalizzatore per ottenere i composti di formula (I).

Si sintetizzano così la 3,4-di-O-isobutiril-epinina e la 3,4-di-O-pivaloil-epinina.

I nuovi esteri della epinina sono terapeuticamente attivi anche quando sono amministrati per via orale.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la sintesi dei esteri della epinina con acidi carbossilici a catena ramificata rappresentati dalla formula (I),

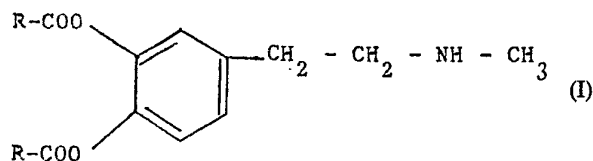


dove R rappresenta un gruppo alchilico secondario o terziario avente da 3 a 7 atomi di carbonio, e loro sali con acidi organici e inorganici non tossici, caratterizzato dal fatto di far reagire la epinina con uno dei derivati reattivi del gruppo anidride, o cloruro o bromuro di un acido carbossilico alifatico a catena ramificata avente da 3 a 1 atomi di carbonio in ambiente anidro, che poi sono trasformati eventualmente nei sali suddetti.

2. Procedimento come da rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto di far reagire la epinina con il derivato reattivo in presenza di un acido minerale forte in ambiente anidro.

3. Procedimento come da rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto di impiegare un cloruro acilico in presenza di acido cloridrico anidro in un solvente inerte, di preferenza diossano.

4. Procedimento per la sintesi dei esteri della epinina con acidi carbossilici a catena ramificata rappresentati dalla formula (I)



dove R rappresenta come nella rivendicazione 1 un gruppo alchilico secondario o terziario avente da 3 a 7 atomi di carbonio, e loro sali con acidi organici e inorganici non tossici, caratterizzato dal fatto di far reagire la epinina con il clorocarbonato di benzile a 0-30°C in ambiente alcalino, di acilare il prodotto così ottenuto in un solvente inerte con un derivato reattivo come nella rivendicazione 1 e da ultimo di idrogenare il prodotto della acilazione in presenza di un catalizzatore per ottenere i composti di formula (I), che poi sono trasformati eventualmente nei sali suddetti.

5. Procedimento come da rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si sintetizza da 3,4-di-O-isobutirilepinina, avente formula (I) con R=isopropile.

6. Procedimento come da rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si sintetizza la 3,4-di-O-pivaloililepinina avente formula (I) con R=ter. butile.

7. Composti di formula (I), sintetizzati mediante il procedimento secondo la rivendicazione 1.

La dopamina, tuttavia, non è assorbita se viene somministrata per via orale ed è d'altro canto metabolizzata in modo estremamente rapido; di conseguenza essa può essere impiegata in terapia soltanto per via endovenosa con infusione continua.

Numerosi studi sono stati indirizzati alla ricerca di sostanze che possano svolgere effetti farmacologici simili a quelli della dopamina anche mediante somministrazione orale; tra questi studi si colloca la sintesi di esteri della dopamina con vari acidi carbossilici da parte degli autori della presente invenzione (C. Casagrande, G. Ferrari, *Il Farmaco*, Ed. Sci. 28, 143 [1973]); le sostanze di questo gruppo, pur esplicando taluni interessanti effetti farmacologici, non hanno tuttavia dimostrato effetti tali da prospettare una efficace attività terapeutica mediante somministrazione orale.

Si è ora sorprendentemente trovato che un gruppo di nuovi esteri della epinina (N-metildopamina) con acidi carbossilici a catena ramificata presenta caratteristiche, diversamente dai composti precedentemente noti, tali da consentire un efficace effetto terapeutico, simile a quello della dopamina, anche quando siano somministrati per via orale e quindi un utile impiego di questi composti come analettici cardiocircolatori.

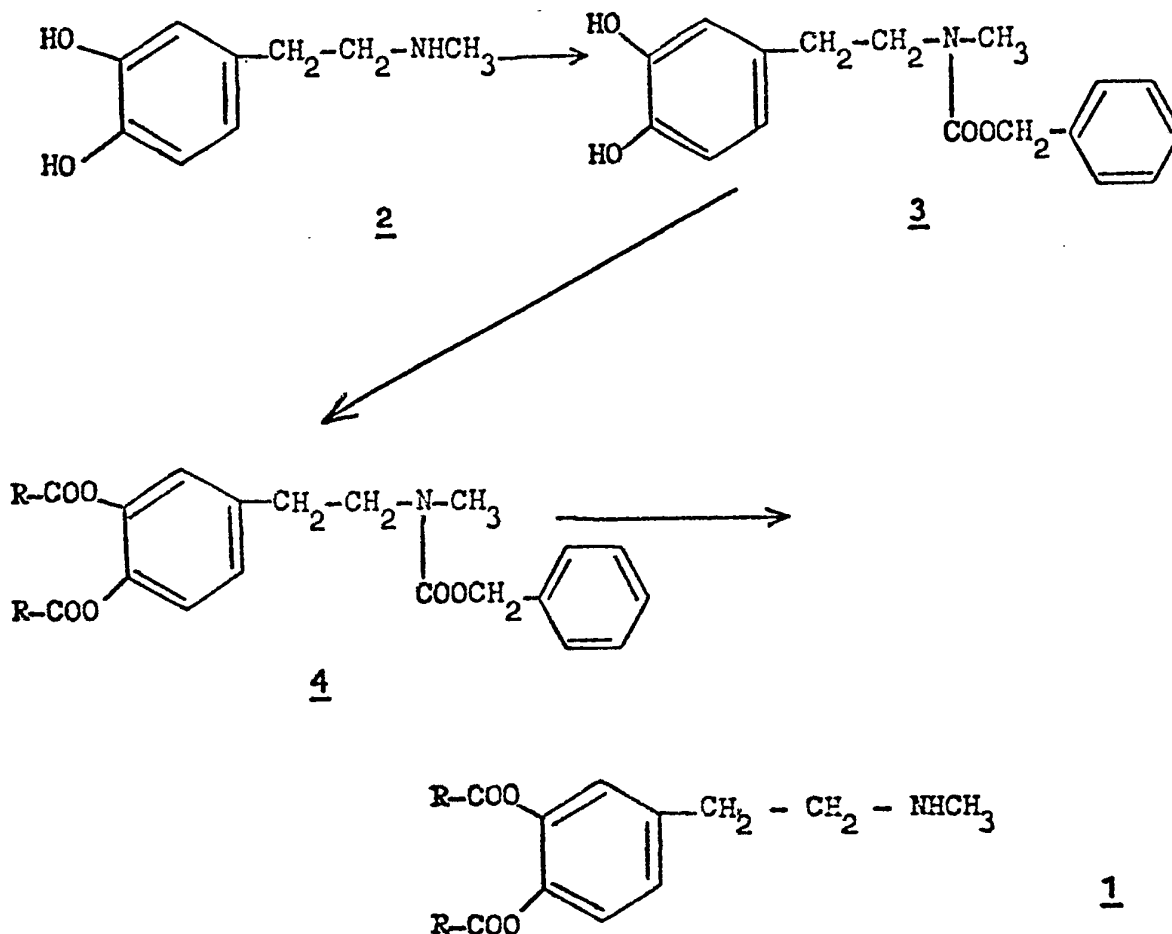
Si è inoltre trovato che mediante somministrazione endovenosa o intramuscolare di singole dosi di questi composti possono essere ottenuti effetti paragonabili a quelli ottenibili con la somministrazione continua di dopamina in infusione endovenosa lenta.

Il procedimento per la sintesi dei esteri della epinina di formula I secondo l'invenzione è caratterizzato nella rivendicazione 1 precedente.

I composti ottenuti mediante il procedimento secondo l'invenzione sono preferibilmente somministrati per via orale in adatte preparazioni farmaceutiche quali le compresse, i confetti, le capsule di gelatina in combinazione con adatti eccipienti o solventi per quelle di gelatina molle; i composti possono anche essere formulati in soluzioni adatte alla somministrazione orale, o anche in soluzioni per uso intramuscolare o endovenoso. Le formulazioni farmaceutiche solide per uso orale possono essere preparate con gli accorgimenti adatti a produrre una cessione graduale del composto attivo per ottenere un prolungamento dell'effetto terapeutico.

Il procedimento preferito è rappresentato nel seguente schema:

Nel gruppo delle ammine biogene, la dopamina svolge un ruolo specifico e presenta un particolare significato terapeutico che deriva dalla sua capacità di stimolare tanto gli α - che i β -recettori adrenergici quanto i recettori dopaminergici; da questa complessa azione fisiologica deriva un quadro di effetti emodinamici particolarmente utili in terapia cardiovascolare per modificare favorevolmente situazioni quali la ipotensione arteriosa, il collasso cardiocircolatorio, lo shock cardiogenico.



il gruppo amminico viene protetto dalla possibile acilazione mediante reazione con il clorocarbonato di benzile in ambiente alcalino; il composto intermedio 3 così ottenuto viene successivamente fatto reagire con un derivato acilico reattivo, quali ad esempio una anidride, un cloruro, o un bromuro, per ottenere un composto di formula 4; da questo con una idrogenazione catalitica si ottiene un estere di formula 1.

Condizioni preferite per il suddetto procedimento sono la reazione della epinina con il clorocarbonato di benzile in rapporto molare compreso tra 1:1 ed 1:2 in una soluzione acquosa contenente idrato di sodio e tetraborato di sodio per ottenere il composto di formula 3, seguita dalla reazione di questo composto con un cloruro acilico in soluzione piridinica, ulteriormente seguita dalla idrogenazione catalitica in acido acetico in presenza di un catalizzatore a base di un metallo del gruppo del platino, di preferenza palladio supportato su carbone.

Esempio 1

Ad una soluzione di 260 g di tetraborato di sodio e 160 g di bromidrato di epinina in 1750 ml di acqua si aggiunge, in atmosfera di azoto, idrato di sodio 2 N fino a pH 9; agitando si aggiungono, in 4 ore ed a 15°, 165 g di clorocarbonato di benzile; contemporaneamente si aggiunge alla miscela la quantità di idrato di sodio 2 N sufficiente a mantenere il pH al valore di 9. Si mantiene in agitazione per 2 ore, si acidifica e si estrae con etere. Gli estratti si essiccano su solfato di sodio anidro e si evaporano. Si ottiene così la N-carbobenzossiepinina (formula 3), che ricristallizzata da etere isopropilico presenta p.f. 52-54°C. Ad una soluzione di 30 g di N-carbobenzossiepinina (formula 3) in 200 ml di piridina si aggiungono a 10° 27 ml di cloruro di isobutirrile;

si lascia a temperatura ambiente per 2 ore, poi si scalda a 60° per 12 ore. Al termine, si diluisce con ghiaccio e con soluzione di bicarbonato di sodio, si mantiene in agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti, si estrae con etere, si lava l'estratto con una soluzione di acido cloridrico diluito, si secca su solfato di sodio anidro e si evapora; il residuo, costituito da 3,4-di-O-isobutirrile-N-carbobenzossiepinina (formula 4 per R=isopropile) si riprende con 250 ml di acido acetico glaciale e si idrogena per 5 ore con 5 atm di idrogeno in presenza di 2,5 g di palladio su carbone al 10%.

Al termine si filtra, si evapora e si tratta il residuo con acido succinico. Si ottiene così il succinato acido della 3,4-di-O-isobutirrilepinina, (formula 1 per R=isopropile) con p.f. 118-120° (da acetato d'etile).

Esempio 2

Operando come nell'esempio 1 ma sostituendo al cloruro di isobutirrile una quantità equivalente di cloruro di pivaloile si ottiene il succinato acido della 3,4-di-O-pivaloilepinina (formula 2 per R=ter. butile) con p.f. 128-130° (da acetato d'etile).

Esempio 3

Ad una sospensione di 40 g di bromidrato di epimina in 160 ml di una soluzione al 20% di acido cloridrico anidro in diossano si aggiungono 60 ml di cloruro di isobutirrile. Si scalda agitando a 70° per 12 ore; si evapora a secco a pressione ridotta e si ricristallizza il residuo da acetato d'etile; si ottiene così il bromidrato della 3,4-di-O-isobutirrilepinina (formula 1 per R=isopropile) con p.f. 124-126°.

Trattando il bromidrato di questo composto con una soluzione di bicarbonato di sodio, estraendo con cloroformio,

evaporando l'estratto cloroformico e trattando il residuo con acido succinico si ottiene il corrispondente succinato acido, p.f. 118-120°.

Esempio 4

Operando come nell'esempio 3 ma sostituendo al cloruro di isobutirrile una quantità equivalente di cloruro di pivaloile si ottiene il succinato acido di 3,4-di-O-pivaloil-epinina (formula 1 per R=ter. butile) con p.f. 128-130° (da acetato d'etile).

I composti preparati secondo il procedimento della presente invenzione hanno dimostrato modesta tossicità per via orale; infatti nel topo il composto 1 somministrato per via orale, non ha dato esiti mortali negli animali, fino alla dose di 2 g/kg. Il composto 2 a sua volta, fino alla dose di 2 g/kg per via orale, non ha provocato morte negli animali. Allo scopo di accertare le caratteristiche farmacologiche dei composti preparati secondo il procedimento della presente invenzione, il composto 1 (ossia 3,4-di-O-isobutirril-epinina), ed il composto 2 (ossia 3,4-di-O-pivaloil-epinina), sono stati provati nel ratto in confronto con (a) un estere non ramificato dell'epinina, ossia 3,4-di-O-acetil-epinina (composto 3), (b) un estere ramificato della dopammina, cioè 3,4-di-O-isobutirril-dopammina (composto 4) e (c) un estere ramificato dell'omologo, ossia della N-etil-dopammina. Tutti i composti sono stati somministrati, sotto forma di soluzione acquosa dei loro succinati acidi, alla dose di 10 mg/kg, a ratti anestetizzati con Nembutal.

Un misuratore elettromagnetico di flusso è stato collocato intorno all'aorta ascendente ed una cannula è stata inserita nel lume aortico attraverso l'arteria carotidea. L'effetto massimo sulla pressione media del sangue, sul flusso aortico medio e sul lavoro cardiaco (calcolato come prodotto del flusso aortico medio per la pressione arteriosa media) è riportato nella tabella 1 che segue sotto forma di aumento percentuale rispetto ai valori basali, unitamente alla durata di azione (tempo, dopo la somministrazione per il ritorno ai valori basali).

TABELLA 1

Composto	Pressione arteriosa media	Flusso aortico medio	Lavoro cardiaco	Ritorno ai valori basali
1	+ 25	+ 17	+ 46	45
2	+ 20	+ 17	+ 40	55
3	+ 25	+ 15	+ 43	25
4	+ 15	+ 10	+ 26	30
5	—	+ 9	+ 9	25

Entrambi i composti 1 e 2 sono apparsi più attivi dell'estere della dopammina (composto 4) e dell'estere della N-etil-dopammina (composto 5).

L'estere acetilico dell'epinina (composto 3) si è dimostrato attivo al pari dei composti 1 e 2, ma il suo effetto aveva una durata di soli 25 minuti. D'altro canto, l'epinina e la dopammina non sono assorbite ed a 10 mg/kg non mostrano effetto alcuno in seguito a somministrazione gastrica.

I composti della presente invenzione hanno mostrato effetti farmacologici potenzialmente vantaggiosi in seguito a somministrazione orale a cani, in dosi varianti da 1 a 10 mg/kg, aumentando la forza contrattile del cuore ed aumentando, al tempo stesso, il flusso sanguigno renale. A dosi comprese tra 5 e 10 mg/kg anche la pressione arteriosa media è risultata aumentata. Si può anche osservare che il miglioramento di forza contrattile è stato conseguito senza aumento del ritmo cardiaco, questa vantaggiosa proprietà non è mostrata dalla dopammina la quale, in seguito a somministrazione endovenosa, induce aumenti simultanei e proporzionali sia della forza contrattile che del ritmo cardiaco.

Gli effetti favorevoli dei composti sulla perfusione renale sono stati evidenziati dall'aumento della secrezione urinaria del ratto in seguito a somministrazione orale.