

318577

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref. 2709



1965

Memoria Descriptiva

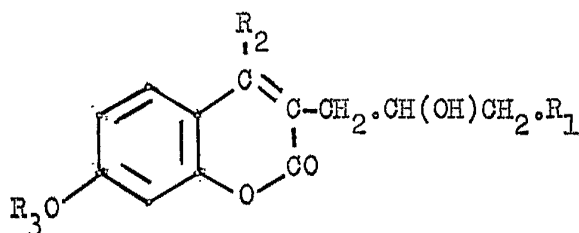
sobre

"Procedimiento para la obtención de derivados de las 3-(γ -amino- β -hidroxipropil)-4-alkil-7-hidroxi-cumarinas".

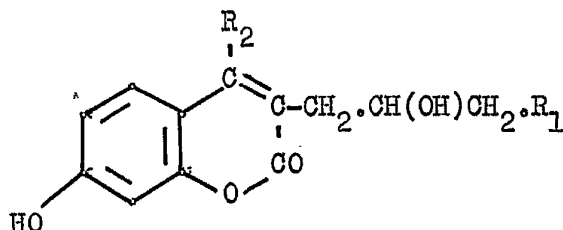
Solicitante: CASSELLA GARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en
6000 Frankfurt (Main)-Fechenheim, Alemania.

Se ha descubierto que se obtienen derivados terapéuticamente valiosos de las 3-(γ -amino- β -hidroxipropil)-4-alkil-7-hidroxi-cumarinas de fórmula general

**POOR
QUALITY**



- donde R_1 significa un radical alquilamino, alquenil-amino de cadena recta o ramificada, un radical cicloalquilamino, aralquilamino, dialquilamino, cuyos restos alquílicos pueden estar también ligados, directamente o a través de un heteroátomo, a un anillo, R_2 un resto alquílico con 1-4 átomos de carbono, R_3 un resto alcóxicarbonilalquílico, si las 3-(γ -amino- β -hidroxipropil)-4-alkil-7-hidroxi-cumarinas de fórmula general
- 5.



10. se hacen reaccionar con compuestos adecuados para la introducción del resto R_3 , especialmente compuestos halogénicos de fórmula $R_3.Hal$, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido.

- Las 3-(γ -amino- β -hidroxipropil)-4-alkil-7-hidroxicumarinas, necesarias entre otras como productos de partida, se pueden obtener según el procedimiento conocido mediante reacción de las 3-(γ -haló-
- 15.

318577



1965

-3-

geno- β -hidroxipropil)-4-alkuil-7-hidroxi-cumarinas con las aminas correspondientes.

5. Los derivados de las 3-(γ -amino-2-hidroxipropil)-4-alkuil-7-hidroxi-cumarinas, que se obtienen según la presente invención, tiene un efecto vasodilatador muy bueno, especialmente sobre los vasos coronarios. En este aspecto son superiores a los productos naturales Papaverina y Khelina.

10. Para demostrar la superioridad farmacológica de los compuestos que se obtienen según el procedimiento reivindicado, en comparación con el producto comercial 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido(5,4-d)-pirimidina (Dipiridamoles) conocidos de tener efecto coronario según *Arzneimittelforschung* 9, 39 hasta 45 (1959), se comprobó en el perro la eficacia coronaria en ensayos comparativos según el método de Eckenhoff, Hafkenschiel y Landmesser en el *American Journal of Physiology*, 148 (1947) pág. 582. Para ello se aplicó intravenosamente
15. el compuesto a comprobar en los animales narcotizados.
20. El flujo sanguíneo coronario se midió mediante un fluidómetro de Bubbleflow de trabajo automático y la presión sanguínea se registró con un manómetro de cápsula de cristal de Anderson. Durante la duración del ensayo se les aplicó a los animales respiración artificial. En esta disposición de ensayo producía la dilatación de la arteria
25. coronaria, provocada por la substancia en cuestión, una circulación de las burbujas más rápida, mientras que la contracción de los vasos de la corona cardíaca se reflejaba en una circulación más lenta de las burbujas. Las variaciones se registraron en cada caso sobre un Cimógrafo.
- 30.

318577



-4-

OCT. 1955

- Como preparado comparativo sirvió el dipiridamol en una dosificación standard de 0,2 mg/kg. Como se desprende del trabajo de Kadatz en "Arzneimittelforschung" 9, 40, (1959), las dosis superiores a 0,2 mg/kg de dipiridamoles reducen la presión sanguínea arterial tan fuertemente que el efecto de la dilatación coronaria se reduce pasivamente en la presión y hasta se invierte a una disminución del flujo sanguíneo. La máxima dilatación coronaria del 59%, provocada por 0,2 mg/kg i.v. de dipiridamoles, representa por lo tanto el máximo de dilatación coronaria que se puede lograr con este preparado.
- 5.
- 10.

En la tabla a continuación se han resumido los resultados obtenidos en esta serie de ensayos:

318577

-5-



Preparado	Toxicidad (LD ₅₀) i.v. Ratón	Dosis mg/kg i.v.	Máxima dilatación coronaria en %	Tiempo hasta alcanzar el valor de partida, en minutos	Max. variación de la presión sanguínea, en mm Hg	Tiempo hasta alcanzar el valor de partida, en minutos
3-(γ -piperidino- β -hidroxipropil)-4-metil-7-etoxi-carbonilmetoxi-cumarina.	0,145	1,0	65	45	- 5	45
3-(γ -dietilamino- β -hidroxipropil)-4-metil-7-etoxi-carbonil-metoxi-cumarina.	0,12	2,0	118	65	- 5	60
3-(γ -isopropilamino- β -hidroxipropil)-4-metil-7-etoxi-carbonil-metoxi-cumarina	0,18	1,0 2,0	90 124	70 90	-10 -20	70 90
3-(γ -(2'-butilamino)- β -hidroxipropil)-4-metil-7-etoxi-carbonil-metoxi-cumarina	0,1	2,0	104	45	-10	45
3-(γ -ciclohexilamino- β -hidroxipropil)-4-metil-7-etoxi-carbonil-metoxi-cumarina	0,044	1,0	55	70	-10	40
Preparado de comparación: Dipiridamoles	0,15	0,2	59	50	-15	50

De los valores encontrados se desprende que con los nuevos derivados de la 3-(γ -amino- β -hidroxipropilo)-4-alkil-7-hidroxi-cumarina o bien se logra un efecto coronario más fuerte o de mayor duración que con los dipiridamoles, con igual influenciación de la presión sanguínea,



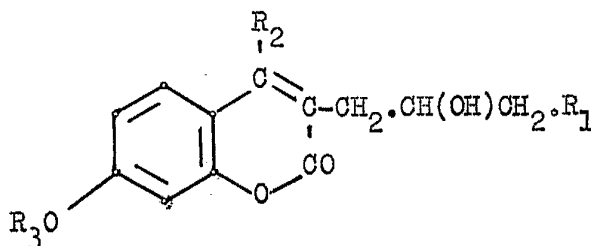
comparada con la de los dipiridamoles, sea inferior.

EJEMPLO 1 -

- 19,5 g de hidrocloreto de la 3-(γ -dietilamino- β -hidroxipropil)-4-metil-7-hidroxicumarina y
5. 18 g de potasa recalentada se introducen y agitan en 160 cm³ de formamida dimetilica durante 2 horas a 70°. Después se gotean lentamente, agitando, a 70°, 9 g de éster etílico del ácido cloroacético. Se sigue agitando entonces durante 7 horas a 70°. La mezcla de reacción se aspira y el filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta secar. El producto en bruto residual se disuelve en éster acético para su ulterior limpieza y se lava con solución diluida de sosa caústica.
10. Introduciendo gas de ácido clorhídrico en la solución éster acética secada se precipita el producto de reacción como hidrocloreto.
- 15.

Rendimiento: 13 g (53,3 % de la teoría) de hidrocloreto de la 3-(γ -dietilamino- β -hidroxipropil)-4-metil-7-etoxicarbonil-metoxicumarina del punto de fusión 117°.

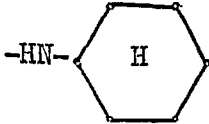


20. En forma análoga se obtuvieron los siguientes productos de fórmula general



318577



-7-

R_1	R_2	R_3	Punto de fusión del hidrocloreuro
$-\text{HN} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	$-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$	110-112°
$-\text{HN} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	CH_3	$-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$	85° descomp.
$-\text{HN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	$-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$	161°
$-\text{HN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OCH}_3$	CH_3	$-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$	179°
$-\text{HN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	$-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$	183°
	CH_3	$-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$	197°
	CH_3	$-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$	122°
	CH_3	$-\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$	70° descomp.

N O T A

- 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. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania
- 5.

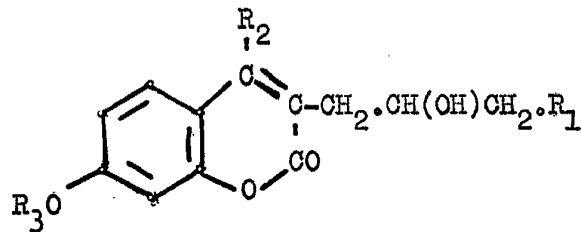
318577



-8-

Nº G 34 135 IVb/12qu de 17 de octubre de 1964, acciéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LAS 3-(γ -AMINO- β -HIDROXIPROPIL)-4-ALQUIL-7-HIDROXI-CUMARINAS"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de las 3-(γ -amino- β -hidroxipropil)-4-alkuil-7-hidroxi-cumarinas de fórmula general



donde R_1 significa un radical alquilamino, alquenil-amino de cadena recta o ramificada, un radical cicloalquilamino, aralquilamino, dialquilamino, cuyos restos alquílicos pueden estar también ligados directamente a través de un heteroátomo a un anillo, R_2 significa un resto alquílico con 1-4 átomos de carbono, R_3 es un resto alcóxicarbonilalquílico, caracterizado porque las 3-(γ -amino- β -hidroxipropil)-4-alkuil-7-hidroxi-cumarinas de fórmula general

