P-39.050

M-SP-57II

356705

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA **por** 20 **años**

a nombre de CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY (C.E.R.M.)

~~entidad y de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

con domicilio en Route de Marsat, Riom, Francia

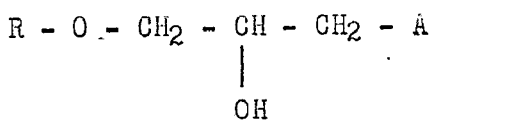
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ACCION CORONARIODILATADORA Y ANTI-ARRITMICA"

(Clase Internacional A61k C07c)

9-9-68

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una nueva familia de compuestos químicos dotados de propiedades coronariodilatadoras, no resultando estas propiedades de una acción beta-bloqueante, y no estando acompañadas de una actividad hipotensiva.

Se sabe, en efecto, por la literatura de los cinco últimos años, que los derivados del amino-propano-diol de fórmula



$$R - O - CH_2 - CH(OH) - CH_2 - A \qquad (I)$$

en la cual:

R es un radical arilo eventualmente sustituído, o en un caso particular, un radical alifático ramificado,

A es un radical aminado secundario o terciario en el que el nitrógeno aminado soporta uno o dos restos alkílicos,

estando libre en todos los casos la función alcohol secundario, poseen una acción anti-arrítmica más o menos pronunciada. Sin embargo, estos mismos compuestos tienen un efecto beta-bloqueante, del que resulta, aparte de esta accion anti-arrítimica y coronario-dilatadora, una actividad hipotensiva que no es deseable para medicamentos de esta naturaleza.

Por ello se han efectuado investigaciones en busca de compuestos que, teniendo una estructura semejante, poseyesen una actividad anti-arrítimica y coronario-dilatadora que no fuese resultado de este efecto beta-bloqueante, y no estuviese acompañada de una actividad hipotensiva.

Se ha constatado, en primer lugar, que los amino-alcoholes que responden a la fórmula (I) precedente, pero en la que:

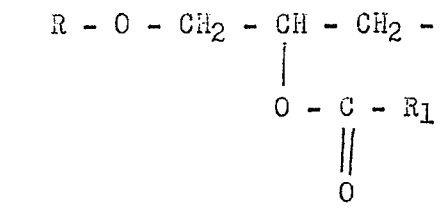
R es un radical alkilo, alkenilo, alkinilo, aril-alkilo o arilo, representando

A una agrupación aminada terciaria incluída en un heterociclo, permaneciendo libre la función alcohol secundario,

no tienen prácticamente ninguna actividad terapéutica utilizable sobre el sistema cardiovascular.

Por el contrario, se ha comprobado sorprendentemente que si, en esta última familia de compuestos, se procede a una esterificación de la función alcohol secundario, se obtiene una nueva familia, todos cuyos miembros poseen propiedades coronariodilatadoras y anti-arrítmicas notables, y están completamente exentos de efectos beta-bloqueantes e hipotensivos.

Así, pues, esta familia puede definirse por la fórmula general:



(II)

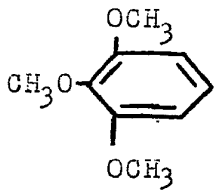
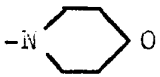
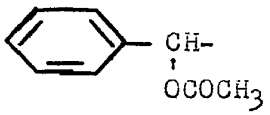
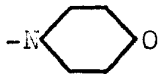
en la cual

R representa un radical arilo sustituído o no sustituído,

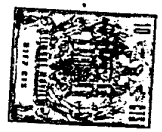
A representa una agrupación aminada terciaria incluída en un heterociclo,

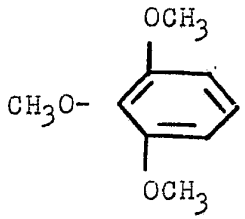
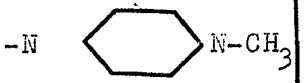
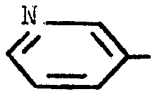
R_1 representa un radical aromático sustituído o no en el núcleo, o un radical aril-

alkilo, así como las sales de adición de estos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Compuesto núm.	R	R_1	A	SALES. PUNTOS DE FUSION
1				Clorhidrato 142º
2				Clorhidrato 125º

18 SEP.



Compuesto núm.	R	R_1	A	SALES. PUNTOS DE FUSION
3				Fumarato 120º
4				Clorhidrato 145º

Compuesto núm.	R	R_1	A	SALES. PUNTOS DE FUSION
5				Clorhidrato 145º

16 SEP

Los compuestos objeto de la invención se preparan esterificando, por medio del cloruro de ácido correspondiente a la significación de R_1, en medio bencénico y en presencia de una amina terciaria, con preferencia la trietilamina, los amino-alcoholes de fórmula (I), en la cual R y A tienen los significados correspondientes a la invención.

Estos amino-alcoholes pueden obtenerse, a su vez, a partir de epiclorhidrina, tratando el fenol correspondiente a R por la epiclorhidrina en medio alcalino para obtener los 3-fenoxi, 1,2-epoxi-propanos, y tratando seguidamente éstos últimos por una amina secundaria.

A título de ejemplo, se da a continuación el procedimiento de preparación de un compuesto según la invención:

Ejemplo

Síntesis del clorhidrato de 4-[3-(4-nitro)fenoxi, 2-nicotinoiloxi]-propil tetrahidro 1,4-oxacina (compuesto núm. 4)

1) Se prepara en primer lugar el 3-(4-nitro)fenoxi, 1,2-epoxi-propano:

Se calienta durante 4 horas a 60º, con agitación, una mezcla de 185 g (2M) de epiclorhidrina, 139 g de para-nitro-fenol (1 M) y 40 g de NaOH en pastillas disueltos en 320 ml de H_2O. Se decanta la fase orgánica que se hace cristalizar en benceno. Se recristaliza en alcohol de 96º. F = 58-60ºC.

Se obtienen 110 g de epóxido (rendimiento = 60%)

2) Se trata este epóxido por la morfolina para obtener la 4-[3-(4-nitro)fenoxi, 2-hidroxi]propil tetrahidro 1,4-oxacina en las siguientes condiciones:

A una solución de 98 g de epóxido en 100 ml de etano absoluto, se añaden 48 g (0,55 M) de morfolina, elevándose la temperatura a unos 40º, y llevándose a reflujo durante una hora. Después de la evaporación del alcohol, se obtienen 120 g de producto:

F = 89 - 90º Rendtº. = 85%

3) Seguidamente, se esterifica con el cloruro de nicotinoílo para obtener el producto buscado, del modo siguiente:

A una solución de 28,2 g (0,1 M) del aminoalcohol preparado anteriormente, en 150 ml de benceno anhidro y 15 ml de trietilamina, se añaden, por porciones, 14 g (0,1 M) del cloruro de ácido finamente pulverizado. Se lleva a reflujo agitando durante 3 horas, se lava la solución bencénica con agua, se expulsa el disolvente bajo vacío, se toma de nuevo el residuo con acetato de etilo y se añade de EtOH absoluto más HCl gaseoso para obtener el clorhidrato, que se presenta en forma de un polvo blanco cristalino, soluble en agua y en alcohol.

F = 145º HCl %, calculado = 8,7

HCl %, encontrado = 8,8

Como se ha indicado al principio, estos compuestos ejercen una actividad coronariodilatadora y anti-arrítmica, sin poseer, en cambio, efecto hipotensor. Este conjunto de propiedades es ilustrado por la Tabla que sigue, en la que se han reunido los resultados de ensayos efectuados sobre perros, conforme al método de estudio si

16 SEP. 1968

guiente:

Bajo la cloralosa, se abre el tórax por resección de la quinta costilla derecha. Se une al ventrículo derecho un torniquete de constricción. Por una abertura practicada en la aurícula derecha, se introduce en el seno coronario una sonda del diámetro mayor posible, fijándola por una ligadura situada muy cerca de la aurícula.

La sangre venosa coronaria pasa por un rotámetro situado en un baño termostático, y seguidamente, sin salir de este recinto, se pone en contacto con un macroelectrodo de oxígeno (Beckman). Finalmente, vuelve a la yugular derecha por un conducto en el que penetra una fina sonda que deriva sangre hacia un autoanalizador Technicon en el que se realizan de modo continuo las dosificaciones del anhídrido carbónico total y del amoniaco. La contracción del miocardio, el electrocardiograma en D_2, el caudal coronario integrado, la presión arterial y la $P\ O_2$ se inscriben en un dinógrafo Beckman.

Para esta experimentación, los productos se administran por vía venosa (vena safena externa) en inyección lenta durante 1 minuto.

La tabla indica igualmente los valores de toxicidad aguda de los compuestos estudiados, evaluados por el método de BEHRENS & KARBER (Arch. F. Exp. Path. Pharm. 177, 379, 1935).

9-9-68

Compuesto Núm.	DOSIS LETAL MEDIA mg/kg (P.O.)	DOSIS mg/kg	CAUDAL CORONARIO %	FRECUENCIA %	TENSION ARTERIAL %	TORNIQUETE VENTRICULAR %	PO_2 %
1	> 300	5	↑ 55	↑ 1,5	↓ 13	↓ 5	↑ 65
2	> 150	5	↑ 23,3	↓ 19,8	↓ 6,8	↓ 17,3	↑ 27,5
3	≠ 3 000	5	↑ 64	↓ 13	↓ 44,5	↑ 10	↑ 92
4	> 3 000	5	↑ 10	↓ 16,5	↓ 8,5	↓ 25,5	↑ 16,5

Los compuestos obtenidos de acuerdo con la invención son útiles en terapéutica humana en los casos de anoxias miocárdicas, de insuficiencia coronaria, de angina de pecho, de infarto de miocardio, de insuficiencia cardíaca ligada a alteraciones de la circulación coronaria y de alteraciones del ritmo cardíaco.

Estos productos pueden administrarse:

- por vía oral, en forma de comprimidos, píldoras gelatinosas, cápsulas, granulados solubles, gotas, jarabe,
- por vía rectal, en forma de supositorios o cápsulas rectales,
- por vía inyectable, en forma de frascos de polvo liofilizado, o de ampollas,

asociados a los excipientes habitualmente utilizados en tales preparaciones.

Las dosis utilizadas se resumen en la tabla siguiente:

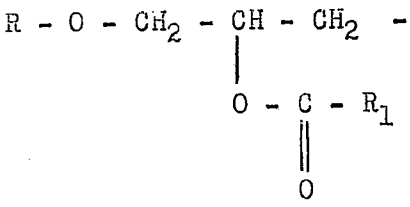
VIAS DE ADMINISTRACION	DOSIS UNITARIAS	DOSIS PREFERENTES
Oral	50 a 100 mg	75 mg
Inyectable	50 a 500 mg	250 mg
Rectal	100 a 200 mg	100 mg

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 14 de marzo de 1.968, bajo el Nº 143.676, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la obtención de una nueva familia de compuestos químicos, utilizables particularmente como medicamentos de acción coronario-dilatadora y anti-arrítmica, caracterizada por la fórmula general:



en la cual: R representa un radical arilo sustituído o no sustituído, A representa una agrupación aminada terciaria incluída en un heterociclo, y R1 representa un radical aromático sustituído o no en el núcleo, o un radical aril-alkilo, consistiendo dicho procedimiento en esterificar, por medio del cloruro de ácido correspondiente a la significación de R_1, en medio bencénico y en presencia de una amina terciaria, con preferencia la trietilamina, amino-alcoholes de fórmula

$$R - O - CH_2 - CH - CH_2 - A$$
$$\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\quad OH$$

obtenidos a su vez tratando el fenol correspondiente a R por la epiclorhidrina en medio alcalino para obtener los 3-fenoxi, 1-2-epoxi propanos, y tratando después éstos últimos por una amina secundaria.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual R, R_1 y A se eligen de tal manera que conduzcan a diferentes compuestos de la misma familia.

3.- Procedimiento para la obtención de compuestos de acción coronariodilatadora y anti-arrítmica.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, [illegible] 1968

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.