

368485

| |
|-----------------|
| SECCION FONCA |
| CLASE C-07 A-61 |
| SUBCLASE D 7 |

31.7



MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de -
Invención que, por veinte años, se solicita para España y
sus Colonias, a favor de la firma CENTRE EUROPEEN DE RE---
CHERCHES MAUVERNAY (C. E. R. M.), Sociéte Anonyme, de na--
cionalidad francesa, residente en RIOM (Puy-de-Dôme) (Fran-
cia), Route de Marsat, con prioridad de la Patente france-
sa núm. 159.466, de fecha 17 de Julio de 1.968, - - - - -

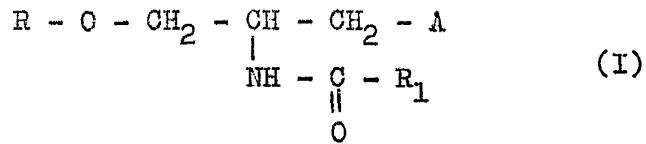
p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE -
PROPIEDADES CARDIOVASCULARES "

La presente invención concierne a una nueva familia de
compuestos químicos de aplicación en terapéutica humana. -
Esta familia resulta definida por la fórmula general:



5



en la cual,

R - representa un radical alquilo, alquenilo, arilo o -
- arilalquilo, sustituido o no,

10

A - representa un agrupamiento aminado terciario inclui-
- do en un heterociclo y,

R₁ - representa un radical aromático, sustituido o no so-
- bre el núcleo, o bien un radical arilalquilo.

15

Los miembros de ésta familia, así como sus sales de adi-
ción con ácidos farmacéuticamente aceptables, poseen como
se expondrá a continuación interesantes propiedades cardio-
vasculares que justifican su interés en terapéutica.

Se les puede preparar por un proceso en cuatro etapas:

20

Etapla 1ª = Transformación del alcohol R - O - CH₂ -
CHOH - CH₂ - A en cloruro por reacción con el cloruro de -
tionilo en el cloroformo;

Etapla 2ª = Tratamiento del derivado clorado así obteni-
do por la ftalimida potásica en la dimetilformamida;

25

Etapla 3ª = Transformación de la ftalimida así obtenida
en la amina de fórmula R - O - CH₂ - CHNH₂ - CH₂ - A, por
tratamiento por la hidracina, conforme al proceso descrito
por ING et MANSKE (J. Chem. Soc. Londres, 1926; 2348);

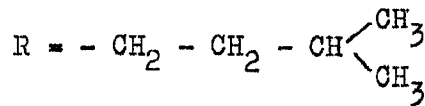
30

Etapla 4ª = Reacción de la amina así obtenida por el clo-
ruro de ácido ClCOR₁, para obtener el producto final busca-
do.

A título de ejemplo, se da a continuación un detalle de
la puesta en práctica de este procedimiento para la prepa-
ración del compuesto en el cual,

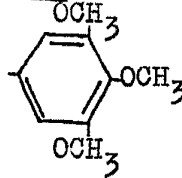


35



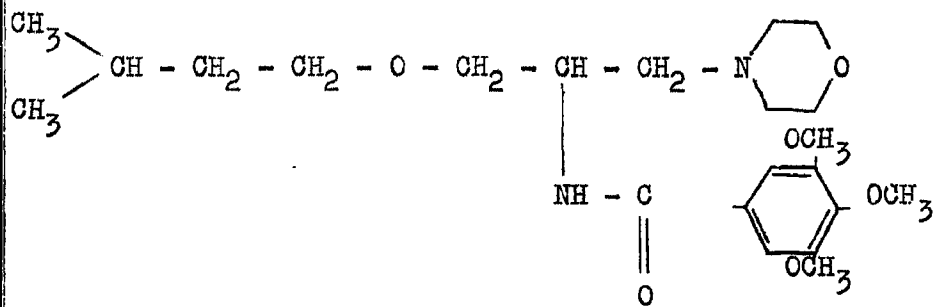
40

y, R₁ =



es decir, la 4-(3-isoamiloxi 2-(3,4,5, - Trimetoxi) benzoilamino) propil tetrahidro 1^o4-oxazina,

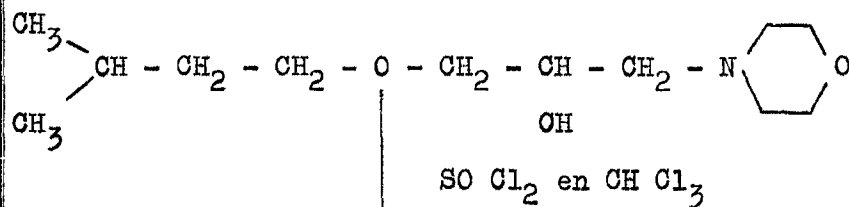
45



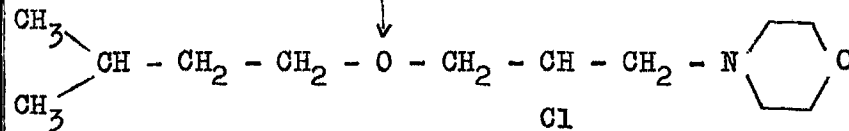
Primer estadio

50

4 - (3-isoamiloxi 2-cloro) propil tetrahidro 1^o4-oxazina



55



60

A una solución de 231 g (1 M) de amino-alcohol en 400 ml de CH Cl₃ anhidro, añadir con buena agitación y limitar do la subida de la temperatura al máximo de 55°C, una solución de 180 g de SO Cl₂ en CH Cl₃ anhidro.

Después adición del reactivo, llevar a reflujo durante 4 horas y, después, evaporación del solvente, el residuo se vierte sobre hielo machacado y alcalinizado por Na OH



65

acuoso 33%. El producto es extraído al éter y después, se-
cado de esta solución sobre SO₄ Na₂ anhidro y destilación
del solvente, rectificar bajo vacío para obtener 175 g de
un líquido incoloro.

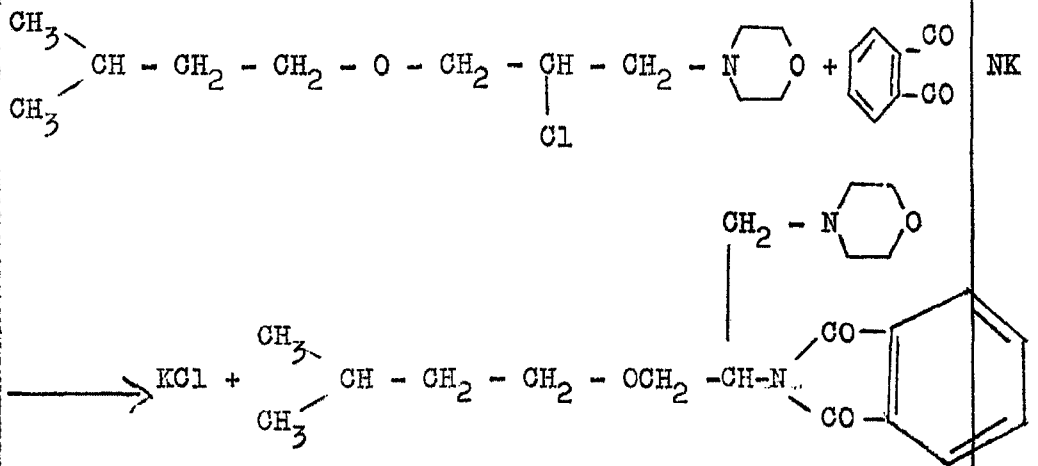
$$E = 115^{\circ} \quad \frac{24}{D} = 1,4625 \quad R^{dt} = 70 \%$$

70

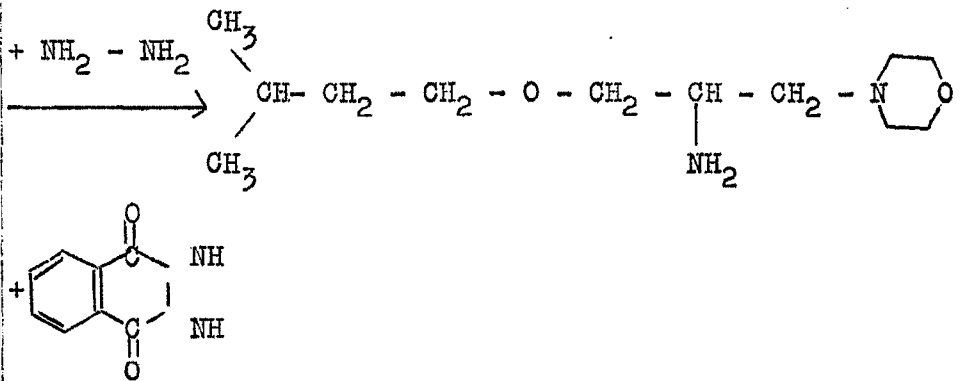
Segundo y tercer estadio

4 -(3-isoamiloxi 2-amino) propil tetrahidro 1'4-oxazina

75



80



85

- 175 g (0.7 M) de derivado halógeno obtenido en el esta-
- dio 1

- 132 g (0.8 M) de ftalimida potásica

- 300 ml de dimetilformamida

son calentados durante 8 horas a 110°C.

90

Después de enfriar, filtrar el precipitado de KCl, la-
var con 100 ml de dimetilformamida. El solvente se expulsa
bajo vacío y el residuo que no ha cristalizado se emplea -



en estado bruto para pasar al estadio siguiente.

95 , Añadir al residuo 500 ml de etanol a 95º y 39 g de hidrato de hidrazina y llevar 2 horas a reflujo. Acidificar por HCl concentrado. Filtrar el precipitado de ftalhidrina que se lava con alcohol. Concentrar el filtrado a 100 ml, añadir 500 ml de agua y, después de filtración, concentrar a 200 ml. Alcalinizar con Na OH 40% y extraer el aceite formado al éter.

100 Rectificar al vacío para obtener 95 g de producto:

$E_z = 127 - 131\alpha$.

Este producto es seguidamente purificado por cristalización de su difumarato en alcohol absoluto seguido de una -recristalización en el mismo solvente.

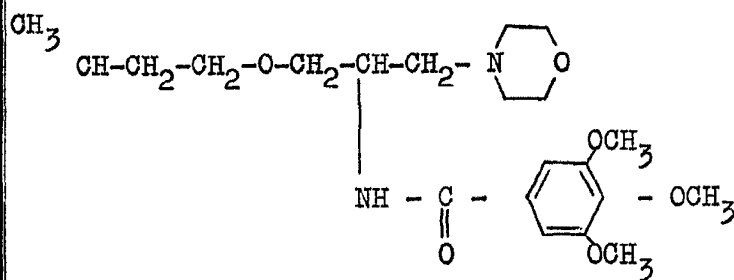
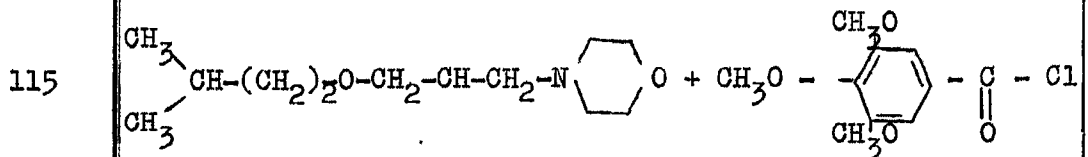
105 Después, liberación de la base, rectificar de nuevo al vacío para obtener 63 g de un producto cromatográficamente puro:

$E_z = 129\alpha$ $n_D^{24} = 1.4650$

110 Rendimiento global de los dos estadios a partir del derivado halógeno = 39%.

Cuarto estadio

4 - /3-isoamiloxi 2- (3,4,5-trimetoxi) benzoilamino/ propil tetrahidro 1.4-oxazina.



120 + N (C₂H₅)₃⁺HCl



Añadir bajo buena agitación, a una temperatura de 0°C, 23 g (0.1 M) de 3,4,5 trimetoxi benzoil cloruro a una solución de 22,9 g (0.1 M) de la diamina antes preparada en 100 ml de cloroformo.

125 Después de la adición, dejar revenir a temperatura ambiente y, después, dejar pasar una noche.

El solvente es expulsado, el residuo recogido por el éter es filtrado y lavado al agua. Esta solución eterizada es secada sobre SO₄Na₂, filtrada y, por enfriamiento, el producto cristaliza.

130 Una recrystalización en éter anhidro permite la obtención de 30 g de un producto cristalizado: F = 63 - 64.9.

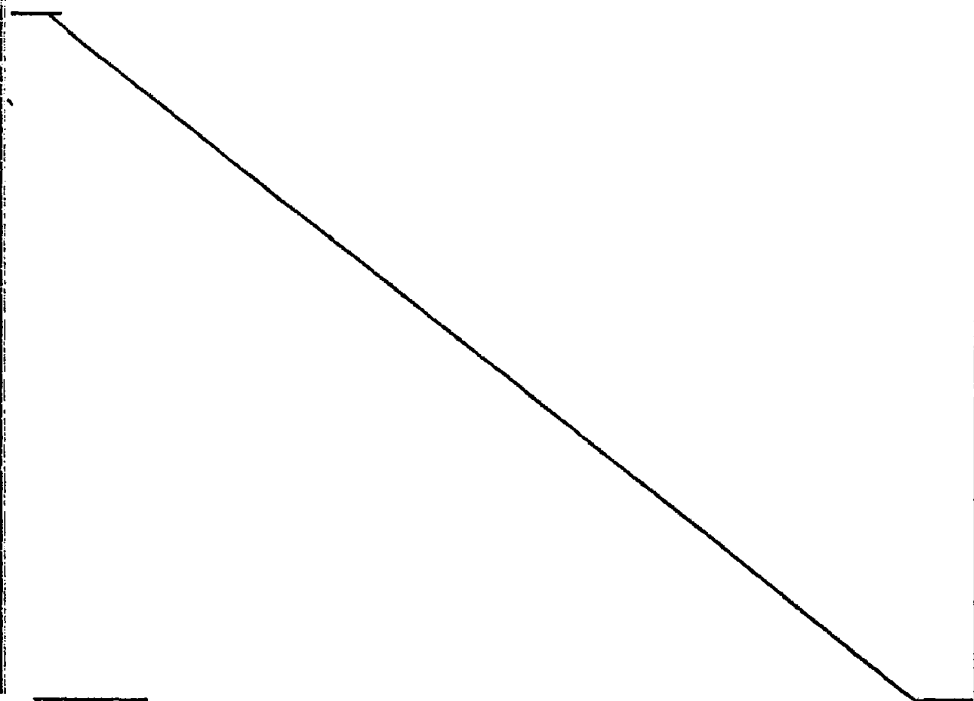
N% calculado = 6.60

N% obtenido = 6,57

R^{dt} = 70%

135 Se puede preparar especialmente el fumarato de esta base.

La Tabla I dada a continuación reúne las constantes de este compuesto así como de un cierto número de otros miembros de esta familia.



- TABLA I -



| Com- pues ton | R | A | Ar | CONSTANTES | |
|---------------------|--|---|----|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 140 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | | | Base M=410 F=87°C | Fuma- rato M=526 F=117°C |
| | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | | | Base M=424 F=63-64°C | Fuma- rato M=540 F=128°C |
| 145 | | | | Base M=444 F=85°C | Fuma- rato M=560 F=110°C |
| | | | | Base M=398 F=70°C | Fuma- rato M=514 F=140°C |
| 150 | | | | Base M=385 F=135°C | HCl M=421,5 F=150°C |
| | | | | Base M=432 F=95°C | HCl M=468,5 F=110°C |
| 155 | | | | Base M=341 F=70°C | Di HCl M=414 F=140°C |
| | | | | Base M=414 no crist lizado | HCl M=450,5 F=170°C |
| 160 | | | | Base M=369 no crist lizado | HCl M=405,5 F=140°C |



Según hemos indicado en el preámbulo, los compuestos que pertenecen a esta familia poseen interesantes propiedades farmacodinámicas.

165 En primer lugar, es conveniente recordar que su toxicidad aguda, valorada con la medida de la DL 50, conforme al método clásico de BEHRENS y KARBBER (Arch.f.exp.farm. 177, 379, (1.935) se sitúa al mismo nivel que la de los medicamentos actualmente conocidos para las mismas aplicaciones.

170 Así, esta DL 50, valorada en mg/kg sobre el ratón por vía oral, es para algunos de los compuestos particulares citados anteriormente y para otros medicamentos conocidos, la siguiente:

| Compuesto núm. | I | 2 | 3 | 4 | 8 | Lidocaina | Ajmalina | Propranolol |
|----------------|-----|------|------|------|-----|-----------|----------|-------------|
| DL 50 (mg/Kg) | 600 | 1000 | 2500 | 1175 | 460 | 300 | 440 | 500 |

180 Igualmente, se notará que esta DL 50, valorada por el mismo método pero por vía intra-venosa, es de 44 mg/kg para el Compuesto nº 8 mientras que para la lidocaina, la Ajmalina y el Propranolol es de 32, 26 y 30 mg/kg respectivamente.

185 En segundo lugar, estos compuestos ejercen generalmente una actividad sobre el rendimiento coronario, la tensión arterial, las fuerzas de las contracciones cardíacas y la PO₂ coronaria, según ha podido ser valorado sobre un cierto número de ellos, conforme al método de estudio siguiente:

190 Bajo cloratoso, se abre el torax por resección de la 5ª costilla derecha y se cose sobre el ventrículo derecho una galga de presión. Por una brecha practicada en la aurí



cula derecha se introduce un catéter del mayor diámetro po
sible en el seno coronario y se fija mediante una ligadura
situada muy cerca de la aurícula.

195 La sangre venosa coronaria se hace circular por un rotá
metro situado en un recipiente "termostatizado", después,
sin salir de este recinto, viene en contacto con un macro-
electrodo a oxígeno (Beckman). Finalmente es devuelta en -
la yugular derecha por un conducto en el cual penetra un -
200 fino catéter derivando sangre hacia un auto-analizador Te-
chnicon, en el que se realizan de manera continua las dosi-
ficaciones del anhídrido carbónico total y del amoníaco. -
La contracción del miocardio, el electrocardiograma en D₂,
el rendimiento coronario integrado, la presión arterial y
205 la PO₂ se inscriben sobre un dinógrafo de Beckman.

Los productos fueron administrados por vía venosa (vena
safena externa) en inyección lenta durante un minuto.

Resultados - (media sobre un lote de cinco perros)

| 210 | Compues- to núm. | DOSIS mg/kg | Rendi- miento corona- rio | Frecuen- cia | Tensión arte- rial | Galga ven- tricu- lar | PO ₂ % |
|-----|---------------------|----------------|------------------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 1 | 5 | ↑ 32,4 | ↑ 12,6 | ↓ 5,5 | ↑ 5,9 | ↑ 26,6 |
| | 2 | 5 | ↑ 38,6 | ↑ 4,9 | ↓ 6,5 | ↑ 6,6 | ↑ 29 |
| 215 | 3 | 5 | ↑ 13 | ↑ 3 | ↓ 9 | ↑ 10 | ↑ 4 |
| | 4 | 5 | ↑ 20 | ↓ 13,5 | ↓ 13 | ↑ 2 | ↑ 26 |

En resumen, estos compuestos presentan en conjunto inte-
resantes propiedades anti-arrítmicas que hacen desaparecer
220 los extra-sístoles inducidos por una fuerte dosis de adre-
nalina inyectada por vía intravenosa y reducen la excitabi-



lidad de la aurícula aislada.

225 En este dominio, el Compuesto nº 8 se distingue de forma muy particular, al manifestar una actividad anti-arritmica muy superior en todos los aspectos a la que ofrecen los medicamentos ya conocidos para esta aplicación.

230 Así, se ha podido establecer una comparación de los diversos aspectos de esta actividad cuyos resultados exponemos seguidamente, habiéndose tomado arbitrariamente el índice 100 como actividad de referencia para cada tipo de ensayo realizado con el citado Compuesto nº 8.

1 = A la vista de la arritmia provocada por ligadura coronaria en un perro despierto (Método de HARRIS).

235 A - Vía I.V. 5 mg/kg - Cada valor es la media de los resultados obtenidos sobre diez animales.

| Productos | Compuesto nº 8 | Ajmalina | Hidrogüindina | Lidocaína | Procainamida | Fenitoina | Propanolol |
|----------------------------------|----------------|----------|---------------|-----------|--------------|-----------|------------|
| 240 Actividad (ex. 8 índice 100) | 100 | 40 | 40 | 95 | 15 | 20 | 65 |
| Duración de la acción (minutos) | 10*17" | 8*40" | x | 8*07" | x | x | 17*15" |



B - VIA ORAL 25 mg/kg

| | | | | | | |
|-----|----------------------------------|-----------------|----------|-----------------|-------------|-----------------------------|
| 245 | Productos | Compuesto nº 8 | Ajmalina | Hidroquinidina | Propranolol | Lidocaina |
| | Actividad (ejemplo 8 índice 100) | 100 | 100 | 71 | 43 | 0 porque causa destrucción. |
| 250 | Principio de acción | 36 mn | 53 mn | 44 mn | 5 h 30 mn | |
| | Duración máxima de acción. | superior a 8 h. | 6 h 30 | superior a 7 h. | | |

255 x = actividad insuficientemente característica para valorar la duración.

2 - A la vista de la arritmia provocada por fuertes dosis de uabaina en un perro anestesiado (una inyección I.V. de 80 μ g de uabaina en un minuto provoca de 15 a 25 minutos después una arritmia muy severa).

260

Via I.V. 1*25 mg/kg - Valores medios de los resultados obtenidos sobre diez animales.

| PRODUCTOS | COMPUESTO Nº 8 | LIDOCAINA | PROCAINAMIDA |
|--|----------------|-----------|--------------|
| 265 Actividad - (ejemplo 8 índice 100) | 100 | 100 | 10 |
| Duración de la acción (minutos) | 22 mn | 8 mn | x |



VIA I.V. 2,5 mg/kg - Media de los resultados sobre diez -
animales

| | | | | | | | |
|-----|--|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|--------------|-----------------|
| 270 | Productos | Compues to nº 8 | Hidroqui nidina | Lido- caína | Procai- namida | Feni tina | Propra nolol |
| | Actividad (ejemplo 8 indice 100) | 100 | 36 | 100 | 82 | 54 | 182 |
| 275 | Duración de la ac ción (mi nutos) | 22 mn | x | 8 mn | x | x | 8 mn |

x = actividad insuficientemente característica para valo-
rar la duración. Sobre este tipo de arritmia sólomente el
propranolol es más activo que el Compuesto nº 8, pero la -
duración de la acción de éste es aquí netamente superior a
280 la de todos los productos referenciados.

Encima de ésto, el Compuesto nº 8 se distingue igualmen
te por una actividad anestésica interesante, según se pone
de manifiesto con las comparaciones siguientes:

285 Acción anestésica local (como otros anti-arritmicos: Lido-
caína, Procainamida).

Anestesia local de conducción estudiada en intradérmica
sobre cobaya. (Método de BULBRING y WAJDA)

| | | | |
|-----|----------------|--|-------------------------|
| 290 | PRODUCTOS | de anestesia a la concentración del 2% | |
| | | Durante los 30 primeros minutos | Durante la ho ra 24* |
| | Compuesto nº 8 | 98 % | 100 % |
| | Lidocaína | 96 % | 0 % |



295 La actividad del Compuesto nº 8 en función de la concentración es comparable a la de la Lidocaína pero la duración de su acción es mucho más importante.

Actividad como Analgésico visceral

Método de KOSTER sobre ratón - administración por hueso.

| PRODUCTOS | ED 50 en mg/kg |
|--------------------|----------------|
| 300 Compuesto nº 8 | 170 |
| Lidocaína | sin acción |

Los compuestos definidos por la fórmula general (I) se revelan como apropiados para las indicaciones terapéuticas siguientes:

- 305 - Anoxias miocárdias.
- Insuficiencia coronaria, angina de pecho.
- Infartos de miocardio.
- Insuficiencia cardíaca relacionada con las perturbaciones de la circulación coronaria.
- 310 - Alteraciones del ritmo. Para esta indicación, el Compuesto nº 8 es particularmente interesante.

Estos productos pueden ser administrados:

- Por vía oral, bajo las formas de comprimidos, gélulas cápsulas, granulado soluble, gotas, jarabe, etc.
- 315 - Por vía inyectable, en forma de frasco de polvo liofilizado o de ampollas.

asociados a los excipientes habitualmente utilizados en tales preparaciones.

320 Las dosis utilizadas están resumidas en la Tabla siguiente:



325

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

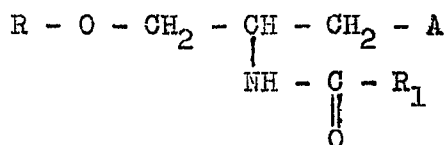
N O T A

330

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente francesa núm. 159.466, de fecha 17 de Julio de 1.968, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

335

1a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE PROPIEDADES CARDIOVASCULARES", pertenecientes a una nueva familia que se caracteriza por estar definida por la fórmula general:



340

en la cual,

R - representa un radical alquilo, alquenilo, alquinilo - arilo o arilalquilo, sustituido o no.

A - representa un agrupamiento aminado terciario incluido en un heterociclo y,

R₁ - representa un radical aromático, sustituido o no sobre el núcleo, o bien un radical arilalquilo.

345

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE PROPIEDADES CARDIOVASCULARES", según la reivindicación 1a, caracterizado porque, en una primera etapa, se transforma el alcohol, R - O - CH₂ - CHOH - CH₂ - A, en cloruro, por reacción con el cloruro de tionilo en el clo-



350

roformo.

355

3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMI--
DAS DE PROPIEDADES CARDIOVASCULARES", según las reivindica
ciones anteriores, caracterizado porque, en una segunda -
etapa, se trata el cloruro obtenido en la primera etapa -
por medio de la ftalimida potásica en la dimetilformamida.

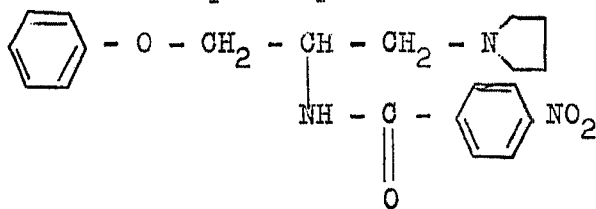
360

4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMI--
DAS DE PROPIEDADES CARDIOVASCULARES", según las reivindica
ciones anteriores, caracterizado porque, en una tercera -
etapa, se transforma la ftalamida obtenida en la segunda -
etapa en amina de fórmula R - O - CH₂ - CHNH₂ - CH₂ - A -
por tratamiento por la hidracina y conforme a un proceso -
conveniente.

365

5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMI--
DAS DE PROPIEDADES CARDIOVASCULARES", según las reivindica
ciones anteriores, caracterizado porque, en una cuarta y -
última etapa, se hace reaccionar la amina obtenida en la -
etapa tercera con el cloruro de ácido ClCOR₁, resultando -
un producto final que responde a la fórmula:

370



375

de especial aplicación en los casos de anoxias miocárdicas
insuficiencias coronarias, anginas de pecho, infartos de -
miocardio, insuficiencias cardíacas relacionadas con las -
perturbaciones de la circulación coronaria y las alteracio
nes de ritmo, y con dosis de administración que se estable
cen en la siguiente Tabla:



380

| VIAS DE ADMINISTRACION | DOSIS UNITARIAS | DOSIS RECOMEN DADAS |
|------------------------|-----------------|------------------------|
| Oral | 50 a 100 mg | 75 mg |
| Inyectable | 50 a 500 mg | 250 mg |
| Rectal | 100 a 200 mg | 100 mg |

385

6a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, - - - - -

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE PROPIEDADES CARDIOVASCULARES " .

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

Madrid, 8 JUN. 1969

P.A.
ANTONIO ARICHA
P. P.



Firmador: JUAN GUERRERO