

P.- 46.114

384815

5066 (II)
Dr. Sch/M

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	<u>C07 A61</u>
SUBCLASE	<u>D K</u>



Memoria descriptiva

20 NOV 1970

384815

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SOLCO BASEL AG.

entidad / de nacionalidad suiza

con domicilio en Rührbergstr. 21, Birsfelden, Suiza

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NICOTINATOS
Y N-OXIDO-NICOTINATOS DE AMINAS ALIFATICAS"

(Clase Internacional C07d)

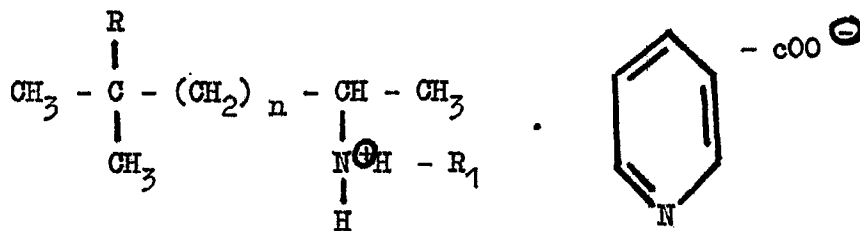
16.11.70.

384815

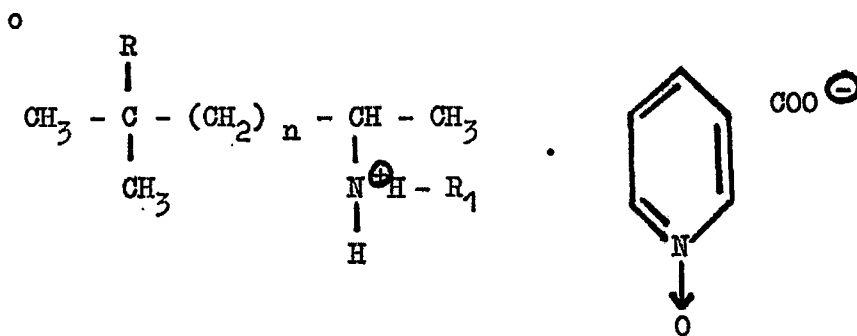


El invento concierne a nicotinas y N-óxi
do-nicotinas de aminas alifáticas, hasta ahora descono-
cidos y terapéuticamente activos, de las fórmulas genera-
les

5



10



15

en las cuales R significa hidrógeno o un grupo hidroxilo
o sulfhidrilo, R₁ significa hidrógeno o un radical alcoh_i
lo inferior con hasta 2 átomos de carbono, por lo tanto
metilo o etilo, y n significa un número entero entre 1 y
4.

25

Es sabido que las aminas y los aminoalcohol_e
les alifáticos inferiores poseen propiedades simpaticomi-
méticas e influyen de modo dependiente de la constitución
en grado diverso sobre la presión sanguínea. Especialmen-
te los aminoalcoholes, por ejemplo el 6-metil-6-hidroxi-2-
amino-heptano, causan efectos similares al de la estrofan-
tina en el corazón. El efecto sobre la presión tiene su
causa por un lado en una constricción de los vasos y por
otro lado, especialmente en el caso de los aminoalcoholes,

30

16.11.70.

384815

20



en un efecto cardiotónico.

El ácido nicotínico produce especialmente en la mitad superior del cuerpo una dilatación de los vasos con simultánea mejora de la circulación de la sangre. La presión sanguínea tiene en este caso tendencia a disminuir.

Se ha encontrado ahora, de modo sorprendente, que los nuevos compuestos son bien solubles en agua y por lo tanto no sólo son apropiados para la administración local y peroral, sino sobre todo también para la administración parenteral.

Las sustancias, también muy bien compatibles localmente, se caracterizan por propiedades farmacológicas especiales. Por aumento del volumen minuterero del corazón y por simultánea dilatación moderada de los vasos se llega a una verdadera circulación sanguínea suplementaria de los vasos, de los que son afectados, entre otros, especialmente también los de las áreas cerebrales. La presión media permanece en general prácticamente inalterada; igualmente, no se eleva la frecuencia o ritmo del corazón. El consumo de energía del corazón se disminuye en relación con el trabajo suministrado, de modo que se puede hablar de una economía de la actividad del corazón.

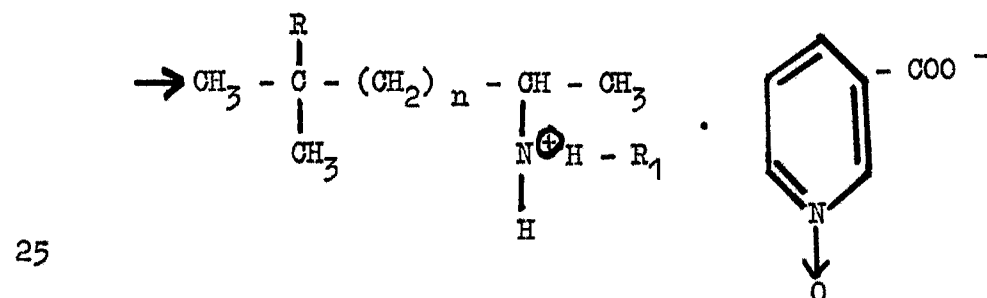
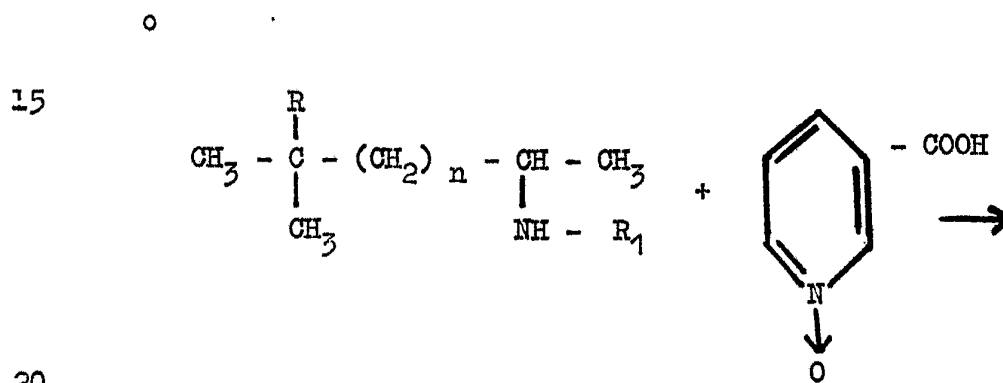
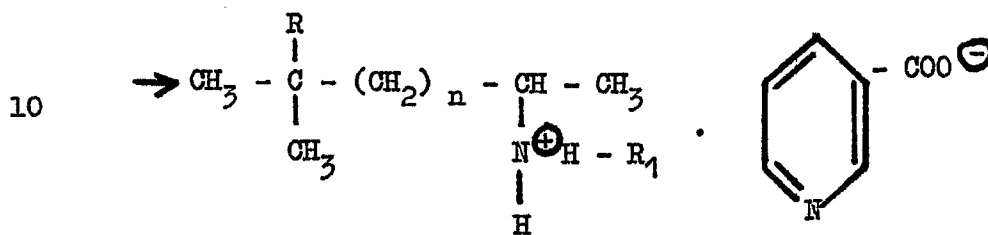
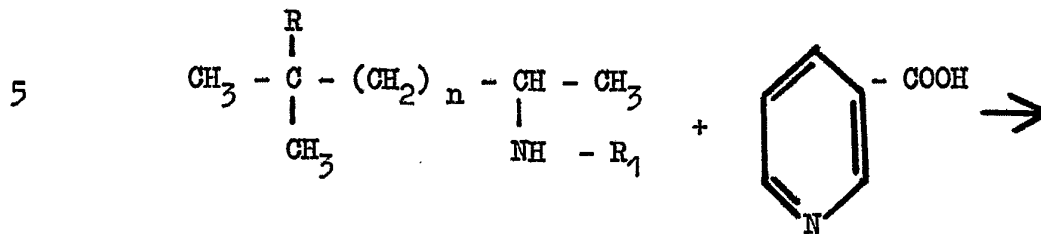
Especialmente los N-óxido-nicotinatos con su enlace de oxígeno semipolar se caracterizan por una larga duración del efecto.

La preparación de los nuevos compuestos tiene lugar por reacción de las bases libres con ácido nicotínico o ácido N-óxido-nicotínico en disolventes apropiados, por ejemplo metanol o etanol, para formar compues

30
16.11.70.



tos a modo de sales, de acuerdo con las siguientes fórmulas de reacción:



No obstante, se pueden hacer reaccionar también los clorhidratos de las aminas con soluciones acuosas de las sales alcalinas, especialmente de las sales sódicas de los ácidos. Después de la eliminación del

30

16.11.70.

384815

20 N



agua, los nuevos compuestos son separados con disolventes de los cloruros alcalinos y son purificados de modo usual.

Ejemplo.

Preparación de nicotinato de 6-metil-6-hi-

5 droxi-2-amino-heptano

En un vaso de precipitación de vidrio de 500 ml se disuelven 29 g (0,2 moles) de 6-metil-6-hidroxi-2-amino-heptano (en las fórmulas generales anteriores por lo tanto con $R = OH$, $R_1 = H$ y $n = 3$) en 150 ml de metanol. Bajo agitación, se añade una suspensión de 24,6 g (0,2 moles) de ácido nicotínico en 150 ml de metanol. Después de corto tiempo se forma una solución transparente. Esta es transferida a un matraz de fondo redondo de 500 ml y es calentada a ebullición bajo reflujo durante 1 hora. Luego se separa por destilación el disolvente y se eliminan los últimos restos en el vacío de trompa de agua. El jarabe coloreado de amarillento se agita con éter de petróleo; en este caso, tiene lugar lentamente cristalización. Los pequeños cristales incoloros son recristalizados a partir de un poco de isopropanol-acetona.

Rendimiento: 48 g (90% de la teoría). P. de f. 90-92°C.

Correspondientemente, se prepara el nicotinato de 6-metil-2-amino-heptano sólo sustituido una vez por metilo (por lo tanto con $R = H$) a partir de cantidades equimolares de los componentes, el cual compuesto tiene igualmente favorables propiedades farmacológicas del tipo citado.

Si en lugar del componente de ácido nicotínico, se utiliza un componente de ácido N-óxido-nicotí
16.11.70.

384815



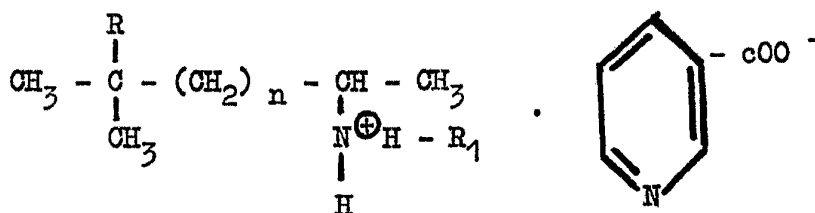
5 nico, resultan compuestos correspondientes que como consecuencia de la transformación del óxido de ácido nicotínico en ácido nicotínico, que tiene lugar gradualmente, tal como ya se ha indicado arriba, se caracterizan por un efecto que se conserva durante un tiempo especialmente largo.

10 Los ejemplos de realización precedentemente descritos corresponden a compuestos de heptilo, en los cuales por lo tanto $n = 3$. A los homólogos de los compuestos de ácido nicotínico sustituido inferiores ($n = 1$ ó 2) y superiores ($n = 4$), preparados con componentes de partida correspondientemente modificados, corresponden, según los descubrimientos de ensayo hasta ahora encontrados, propiedades farmacológicas igualmente ventajosas y avanzadas.

REIVINDICACIONES

15 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:

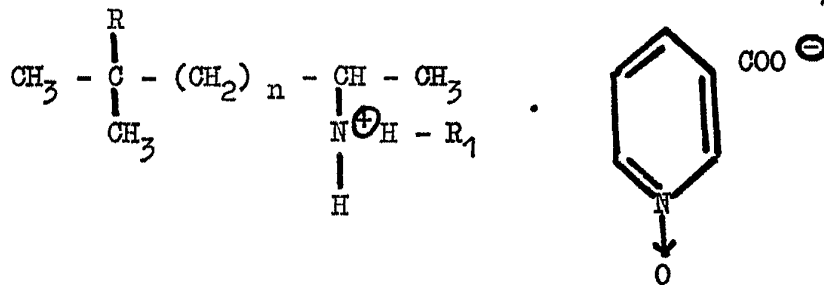
20 1a.- Procedimiento para la preparación de nicotinatatos y N-óxido-nicotinatatos de aminas alifáticas terapéuticamente activos, de las fórmulas generales



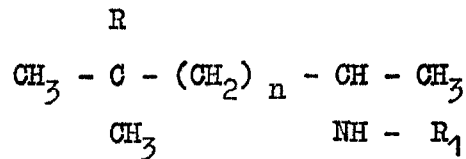
16.11.70.

o MCE

384815



caracterizado porque se hacen reaccionar las aminas de la fórmula general



en la que R significa hidrógeno o un grupo hidroxilo o sulfhidrilo, R₁ significa hidrógeno o un radical alcohilo inferior con hasta dos átomos de carbono, por lo tanto me
 5 tilo o etilo, y n significa un número entero entre 1 y 4, con ácido nicotínico o ácido N-óxido-nicotínico en disolventes apropiados, preferiblemente en metanol y etanol.

2a.- Procedimiento para la preparación de
 10 nicotinas y N-óxido-nicotinas de aminas alifáticas según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar las soluciones acuosas de los clorhidratos de amina con soluciones acuosas de nicotinato de sodio o de N-óxido-nicotinato de sodio.

15 3a.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es nicotinato de 6-metil-6-hidroxi-2-amino-heptano.

4a.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es N-
 20 óxido-nicotinato de 6-metil-6-hidroxi-2-amino-heptano.

16.11.70.

MGE

384815

20 NOV 1970



5a.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es nicotinato de 6-metil-2-amino-heptano.

5 6a.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es N-óxido-nicotinato de 6-metil-2-amino-heptano.

7a.- Un procedimiento para la preparación de nicotinos y N-óxido-nicotinos de aminas alifáticas.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

20 NOV. 1970

Madrid,

P. A.

Liberto de Casanovi
Por Poder.

G.D.S.
16.11.70.

ME