

Ini. COFC; ASAK



2 JUN. 1975

8937

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION por veinte años.

A favor de

C M INDUSTRIES, S.A., de nacionalidad francesa.

Residente en PARIS CEDEX 05 (Francia). - 20 rue des Fossés St. Jacques.

CONCEDIDA

por : 20 ENE. 1977.

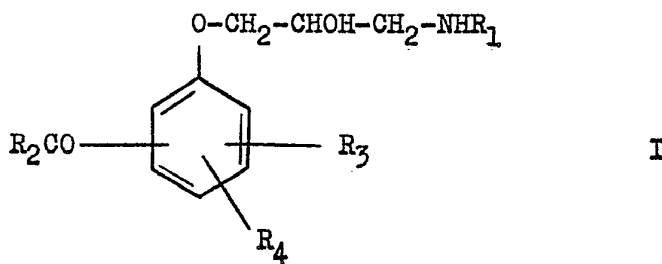
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINO-3 HIDROXI-2 FENOXI-1 PROPANO".



La presente invención se refiere a la preparación de nuevas cetonas aromáticas dotadas de actividades cardiovasculares, esto es, de derivados de amino-3 hidroxí-2 fenoxi-1 propano sustituidos en el núcleo fenilo del grupo fenoxi por un resto acilo y un átomo de halógeno.

La invención se refiere, igualmente, a la obtención de productos intermedios nuevos que intervienen en la síntesis de los compuestos de fórmula I.

Las nuevas cetonas aromáticas obtenidas de acuerdo con el procedimiento de la invención se eligen entre el conjunto constituido por a) los racémicos y los isómeros ópticos de amino-3 hidroxí-2 fenoxi-1 propanos sustituidos de fórmula general:



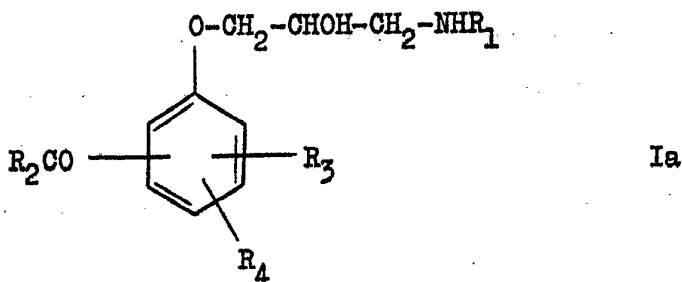
en la que R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan, cada uno, un grupo alquilo inferior en C_1-C_4 ; R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior en C_1-C_4 ; R_4 representa un átomo de halógeno, especialmente el fluor, el cloro y el bromo, con la reserva de que R_3 es diferente de H cuando, simultáneamente, R_1 es $CH(CH_3)_2$, R_2CO es C_2H_5CO y CH_3CO en orto con relación a la función éter, y R_4 es Cl en para con relación a la función éter;

Los dos productos excluidos por dicha reserva, esto es, los cloro-5(hidroxi-2 isopropilamino-3 propoxi)-2 propiofenona y cloro-5(hidroxi-2 isopropilamino-3 propoxi)-2 acetofenona, han sido



25.- considerados como productos intermedios en la patente especial de medicamentos 7616 M para la síntesis de aminas.

Acaba de comprobarse, de forma sorprendente, que los compuestos de fórmula I, así como, de manera general, los compuestos de fórmula Ia



30.- donde R_1 es alquilo en C_1-C_4 , R_2 es alquilo en C_1-C_4 , R_3 es un átomo de hidrógeno o un alquilo en C_1-C_4 , y R_4 es un átomo de halógeno; son agentes cardiovasculares del tipo β -de bloqueo, con una actividad superior o, por lo menos, igual al Propranolol [isopropilamino-3 (α -naftiloxi)-1 propanol-2], que es un producto de referencia muy conocido, y a los homólogos fenoxi del Propranolol

35.- descritos en la patente especial del medicamento 4061 M y la patente francesa de procedimiento correspondiente 1.394.771.

Los grupos alquilo inferiores R_1 , R_2 y R_3 están constituidos por restos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada. Por átomo de halógeno se entiende, especialmente aquí, un átomo de

40.- fluor, de cloro o de bromo. Los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 preferidos de acuerdo con la invención son $R_1 = CH(CH_3)_2$ y $C(CH_3)_3$, $R_2 = CH_3$, C_2H_5 y C_3H_7 , $R_3 = H$ y CH_3 , y $R_4 = F, Cl, Br$.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse: A) de acuerdo con un procedimiento conocido en sí por aplicación de mecanismos reaccionales clásicos, o B) de acuerdo con un procedimiento

45.- original que comprende la obtención de un producto intermedio aza-8 dioxo-4,9 benzo-2,3 biciclo [4.2.1] octano de la fórmula 4. Los procedimientos A y B preconizados de acuerdo con la invención se indican a continuación.



50.- Procedimiento A.

Los compuestos de la fórmula I son sintetizados a partir de una hidroxicetona aromática de la fórmula II en dos etapas:

55.- a) por la acción de un halógeno-1 epoxi-2,3 propano en presencia de un agente alcalino como, por ejemplo, la sosa o la potasa en un solvente como es el agua, el etanol o un polialcohol como es el dietilenglicol o, también, un éter de poliol como es el etilenglicol monometiléter, se obtienen los éteres III.

60.- b) Por reacción de una amina primaria R_1NH_2 sobre los éteres III en un solvente como es el etanol anhidro, se obtienen los compuestos I que pueden, eventualmente, salificarse por un ácido mineral u orgánico.

65.- El epóxido halogenado utilizado en la fase a) puede ser, especialmente, un derivado fluorado, clorado o bromado. En los ejemplos que se dan a continuación, el epóxido que ha sido utilizado es el cloro-1 epoxi-2,3 propano.

La reacción de la fase a) se lleva a efecto, especialmente, a una temperatura comprendida entre los $78^{\circ}C$ (temperatura de reflujo del etanol) y unos $130^{\circ}C$, durante un período de tiempo que oscila de 15 minutos a 5 horas.

70.- La reacción de la fase b) se efectúa en presencia de un exceso de amina R_1NH_2 (exceso del 20% en relación con las condiciones estequiométricas), durante unas dos horas a la temperatura de reflujo del medio de reacción.

75.- Este procedimiento de síntesis de los compuestos de la fórmula I ha sido esquematizado a continuación en forma del diagrama A.

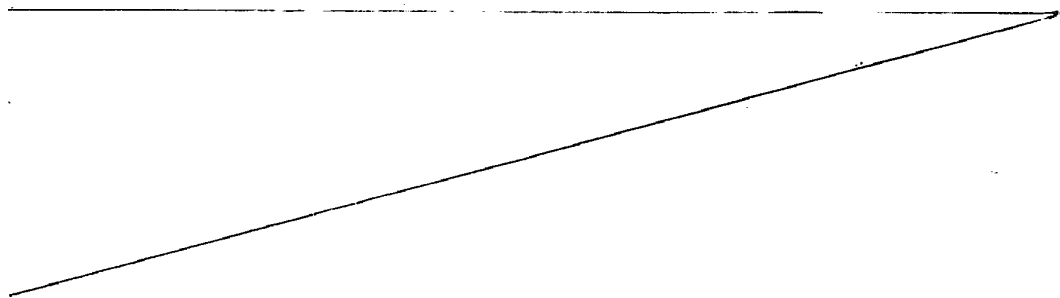
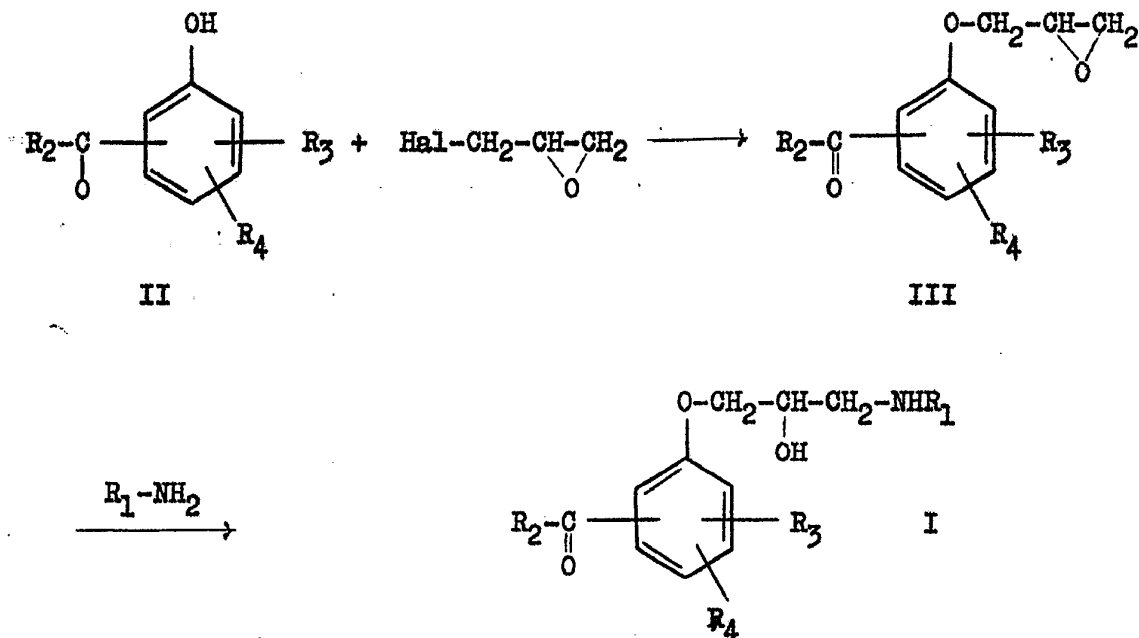
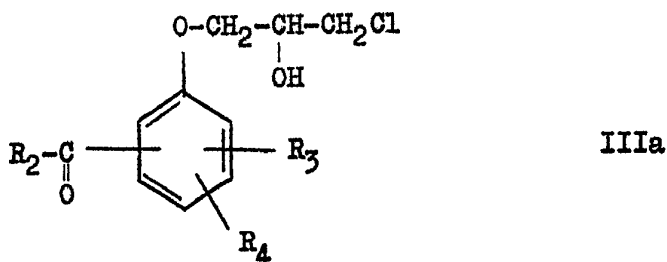


DIAGRAMA A



donde R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen de la forma arriba indicada.

Las hidroxicetonas II son conocidas y obtenidas de acuerdo con la reacción de Fries a partir de esteres de fenoles halogenados correspondientes. Por otra parte, en la práctica, los éteres 80.- III van acompañados, frecuentemente, por una cantidad variable de clorhidrina IIIa



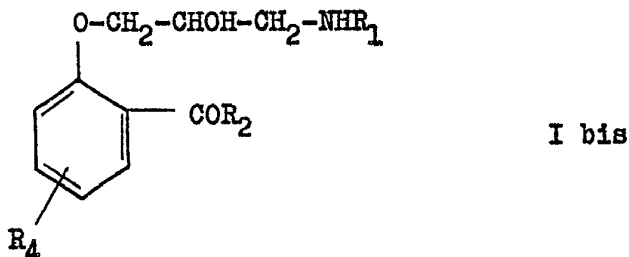
85.- Sin embargo, no es necesario efectuar la separación de los elementos constituyentes de la mezcla, puesto que cada uno de ellos, tratados por una amina R₁NH₂, lleva a los compuestos deseados I.



Debe entenderse que el procedimiento A es aplicable a la síntesis de los compuestos Ia.

Procedimiento B.

Se trata de un procedimiento original para la preparación de un compuesto (acil-2 fenoxi)-3 alquilamino-1 propanole2 de la fórmula general



donde R_1 , R_2 y R_4 se definen de la forma arriba indicada, que comprende cinco etapas, esto es:

- 95.- a) la reacción de un aldehído salicílico sustituido de la fórmula I con un alquilamino-1 hidroxí-2 cloro-3 propano de la fórmula 2 en un solvente aprótico anhidro, el benceno, por ejemplo, en presencia de un catalizador de deshidratación, especialmente el ácido paratoluenosulfónico;
- 100.- b) el alquilo-3 clorometil-5 (hidroxí-2 fenil)-2 oxazolidina de la fórmula 3 así obtenido se somete a una reacción de ciclado en un solvente aprótico dipolar (DMF o THF, por ejemplo), por medio de un agente básico, especialmente HNa;
- 105.- c) se somete el compuesto aza-8 dioxo-4,9 benzo-2,3 biciclo [4.2.1] ocrano de la fórmula 4 así obtenido a una hidrólisis ácida, especialmente por medio de HCl 1N, durante unas ocho horas aproximadamente;
- d) se somete el compuesto (alquilamino-3 hidroxí-2 propoxi)-2 benzaldehído de la fórmula 5 así obtenido, a una reacción de reducción por medio de un organomagnesiano $R_2\text{MgBr}$; y

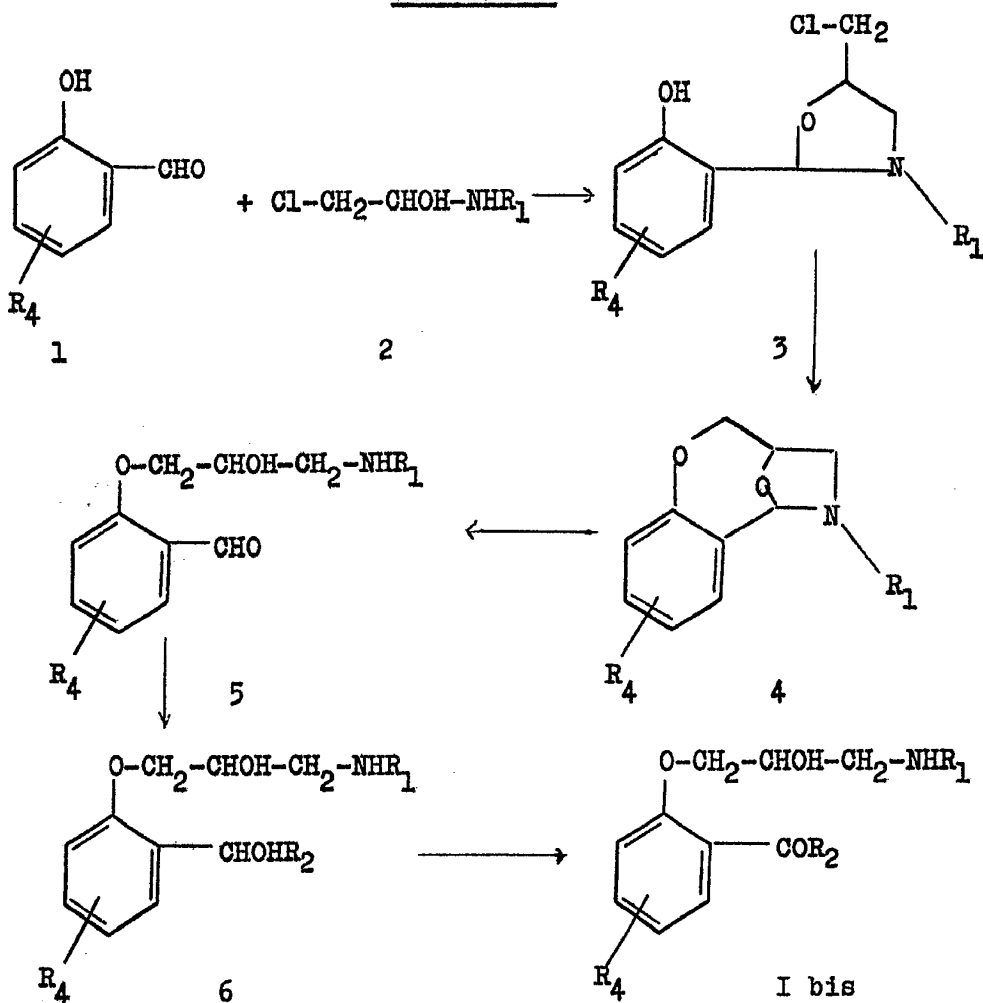


110.- e) se somete el alcohol benzílico sustituido de la fórmula 6 así obtenido a una reacción de oxidación por medio de ácido crómico en una cantidad estequiométrica, a una temperatura de 5 a 10°C en presencia de H₂SO₄ 12N.

Este procedimiento ha sido esquematizado en el diagrama que

sigue:

DIAGRAMA B



Deberá entenderse que el procedimiento B es aplicable a la obtención de compuestos de la fórmula Ibis donde R₄ es un grupo alquilo en C₁-C₄, un grupo alcoxi en C₁-C₄ o el átomo de hidrógeno.



27

Las sales de adición de ácidos de los compuestos de las fórmulas I y Ia se obtienen por reacción de la base libre con un ácido mineral u orgánico de acuerdo con un procedimiento conocido de por sí. Entre los ácidos utilizables a este efecto, se pueden mencionar los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, propiónico, benzoico, cinámico, oxálico, fumárico, maléico, málico, láctico, cítrico, tártrico, ascórbico, salicílico, acetilsalicílico, aspártico, glutámico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico y malónico.

La separación de los antípodas presentes en los productos I y Ia puede, si fuera necesario, efectuarse de acuerdo con un procedimiento conocido, mediante tratamiento de la base racémica con un ácido ópticamente activo, como es uno de los ácidos D- y L-tárricos, D- y L-dibenzoiltárricos o D- y L-di-p-toluoiltárricos.

De acuerdo con la invención, se proponen composiciones terapéuticas útiles, especialmente en el tratamiento de la hipertensión, trastornos del ritmo cardíaco y trastornos del sistema cardiovascular y conteniendo en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un racémico o isómero óptico de la fórmula Ia o una de sus sales de adición de ácidos no tóxicos.

Se ha consignado en el cuadro I que sigue, cierto número de compuestos de acuerdo con la invención, habiéndose definido la posición de diversos sustitutivos del núcleo fenilo en este cuadro con relación a la función éter arbitrariamente definida en la posición 1 (bien entendido que, en los ejemplos de preparación, se ha utilizado la nomenclatura clásica de acuerdo con la cual el grupo oscilo prioritario R_2CO ocupa la posición 1).

A continuación, se dan algunos ejemplos de preparación de ninguna manera limitativos, sino que ilustran la presente invención. Los preparados A1 a A3 se refieren al procedimiento A; el preparado B ilustra la obtención de un producto de acuerdo con el



150.- procedimiento B; finalmente, el preparado C se relaciona con la separación de isómeros ópticos.

Preparado A1

Fluoro-5 (hidroxi-2 isopropilamina-3 propoxi)-2 propiofenona (nº de código CM 6719) - ejemplo 2 del cuadro I.

155.- a) (Epoxi-2,3 propoxi)-2 fluoro-5 propiofenona.

Se disuelven 15 gramos de fluoro-5 hidroxi-2 propiofenona en la mezcla de 125 ml de etilenoglicol y 125 ml. de cloro-1 epoxi-2,3 propano. Se calienta a 80°C y se añaden, de golpe, 4,5 gramos de sosa en pastillas. Se eleva la temperatura de la mezcla a 130°C

160.- y se mantiene esta temperatura durante 15 minutos. Después de enfriarse, se vierte la mezcla en agua y se extrae la fase orgánica con éter. Se lava la solución orgánica con agua, se seca con sulfato de sodio y se evapora hasta secarse. El aceite residual se cristaliza mediante enfriamiento. Peso: 14 gramos. El producto se utiliza tal y como queda, en la operación siguiente:

165.-

b) CM 6719.

Se disuelve el producto obtenido anteriormente (14 gramos) en 50 ml de etanol; después, se añaden 3,7 gramos de isopropilamina (exceso 20%) y se lleva a reflujo durante 2 horas. Después de la

170.- evaporación del solvente bajo presión reducida (15 mm), se vuelve a tomar el residuo en el ácido acético diluido. Se extrae la fase acuosa con éter y, después, se alcaliniza por el carbonato sódico. El producto orgánico que se separa se extrae con éter y la fase orgánica lavada con agua se seca con sulfato sódico. Se evapora hasta secarse y el residuo se cristaliza mediante enfriamiento. Se

175.- vuelve a cristalizar en el éter isopropílico.

Peso: 12,8 gramos; F: 114-115°C.

Preparado A2.

Cloro-5 (hidroxi-2 tertibutilamino-3 propoxi)-2 propiofenona (num. de código CM 6785)- ejemplo 4 del cuadro I.

180.-



a) Cloro-5 (epoxi-2,3 propoxi)-2 propiofenona.

185.- Se disuelven 15 gramos de cloro-5 hidroxio-2 propiofenona en la mezcla de 75 ml. de agua y 20 ml. de etanol anhidro; después, se añaden 3,5 gramos de soda en pastillas y 9,2 gramos de cloro-1 epoxi-2,3 propanol. Se calienta al baño maría hirviendo durante 5 horas y, después, tras su enfriamiento, se extrae con éter. Se lava la fase eterificada con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el solvente hasta secarse. Se destila el aceite residual bajo vacío. Peso: 7,6 gramos; Eb/0,3 mm. HG : 134-138°C.

190.- b) CM 6785.

195.- Se disuelven 3,8 gramos del aceite obtenido anteriormente en 20 ml. de etanol absoluto y se añaden 1,4 gramos de terciobutilamina. Se lleva al reflujo durante 2 horas. Se evapora el solvente bajo vacío y se vuelve a tomar el residuo mediante el ácido acético diluido. La fase acuosa se lava con el éter y, después, se alcaliniza con el carbonato potásico. Se extrae con el éter, el aceite que se separa; luego, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el solvente. El residuo se cristaliza mediante enfriamiento y vuelve a cristalizarse en un pequeño volumen de metanol. Peso, 3,6 gramos; F. 98-99°C.

Preparado A3.

Fumarato ácido de bromo-5 (hidroxio-2 isopropilamino-3 propoxi)-2 propiofenona (num. de código CM 6721) - ejemplo 3 del cuadro I.

205.- Se procede como en el preparado A1, sustituyendo el fluoro-5 hidroxio-2 propiofenona por la bromo-5 hidroxio-2 propiofenona. A partir de 4,5 gramos de esta sustancia, se obtiene así 3,4 gramos de base libre. Se disuelve esta base y 1,2 gramos de ácido fumárico en 15 ml. de etanol hirviendo y se deja cristalizar por enfriamiento. Se escurren los cristales y se recristaliza el fumarato en el etanol anhidro.

210.-

Peso: 3,5 gramos; F. 165-166°C.



Preparado B.

Fluoro 5 (hidroxi-2 terciobutilamino-3 propoxi)-2 butirofenona
(num. de código CM 6805) - ejemplo 7 del cuadro I.

215.- Otra nomenclatura de este producto: (Butiril-2 fluoro-4 fenoxi)-1 hidroxi-2 terciobutilamino-3 propano.

a) Clorometil-5 terciobutil-3 (hidroxi-2 fluoro-5 fenil)-2 oxazolidina.

220.- En un aparato de Dean-Stark, se disuelve el fluoro-5 salicilaldehído (1,4 gramos; 0,01 mole) en benceno anhidro (20 ml) en presencia de un cristal de ácido paratoluenosulfónico y se añade, en 10 horas, a la temperatura de reflujo del benceno, por fracciones de 250 mg. el cloro-1 hidroxi-2 terciobutilamino-3 propano (pureza, 75%, 2,08 gramos, alrededor de 1 equivalente) y se deja en

225.- reposo durante una noche. Se precipita un insoluble por éter, se filtra, se concentra y se destila directamente. Se recoge la fracción Eb/10⁻³ mm HG: 118-123°C. Se obtienen 1,03 gramos (rendimiento, 43%) de la mezcla de los oxazolidinas isómeras, que se solidifican. Se cristaliza una vez el hexano. F 75-78°C.

230.- Análisis:

Calculado para C₁₄H₁₉FCINO₂ (P.M. : 287,76):

C 58,44 H 6,65 N 4,86 Cl 12,32%

Hallado: C 58,64 H 6,78 N 4,72

RMN (CHCl₃) : Pica a δ = 5,58 y 5,67 ppm (1H)

δ = 1,1 ppm (9H)

b) Asa-8 dioxa-4,9 fluoro-11 terciobutil-8 benzo-2,3 biciclo

235.- [4.2.1] octano.

240.- Se disuelve el producto anterior (620 mg) en el DMF anhidro (10 ml) y se añade, en dos horas, dos veces, 300 mg. de hidruro de sodio al 50% y se deja 24 horas a 25°C, bajo agitación mecánica, y 2 minutos al baño maría (80-90°C). Se vierte en el agua, se extrae al éter, se seca sobre sulfato sódico, se concentra la fase



orgánica y se filtra sobre una pequeña columna de alúmina. La mezcla éter de petróleo-Et₂O (75:25) en volumen elegido es de 186 mg. de producto puro. F: 85-86°C (después de la recristalización del éter isopropílico).

245.- c) (Formil-2 fluoro-4 fenoxi)-1 hidroxi-2 terciobutilamino-3 propano.

Se disuelve el compuesto anterior (50 mg) en una solución de ácido clorhídrico IN (0,5 ml), Se pone, entonces, al baño maría (80-90°C) durante varias horas. Después de una hidrólisis total, de unas ocho horas, se vierte en un exceso de agua básica, se extrae la base sólida regenerada al éter, se seca y se cristaliza del éter isopropílico.

F: 103-105°C.

Análisis: Espectro IR (CH₂Cl₂) : 1681 cm.⁻¹.

255.- d) [(hidroxi-1 butil)-2 fluoro-4 fenoxi]-1 hidroxi-2 terciobutilamino-3 propano.

A una solución de bromuro de propilmagnesio (preparado en el éter anhidro (10 ml) bajo N₂, a partir de Mg (195 mg; 8,1 x 10⁻³ moles), bromopropano (1,0 gramo; 8,1 x 10⁻³ moles), y un cristal de yodo), se añade una solución del aldehído anterior (197 mg; 0,73 x 10⁻³ moles) en 4 ml de la mezcla éter-THF (1:3) en volumen y se pone a reflujo 70 minutos. Se vierte en el agua, se extrae al éter, se seca sobre sulfato sódico y se aísla un aceite homogéneo en CCM (208 mg). El fumarato neutro se forma en la acetona a partir de un equivalente (77 mg.) de ácido fumárico y se recristaliza de la mezcla MeOH-acetona. Se obtienen 52 mg. de fumarato neutro. F = 222-224°C.

e) CM 6805.

270.- Se disuelve la base anterior (200 mg.; 0,66.10⁻³ moles) en acetona purificada (8 ml.), se añade una gota de una solución sulfúrica [preparada a partir de ácido sulfúrico concentrado (35 ml) y de agua (65 ml)] y se pone un minuto al baño maría. A la solución



275.- enfriada a 5^o-10^oC, se añade, rápidamente, una solución de ácido crómico (66 mg, 1 equivalente), se disuelve en la mezcla ácida anterior (2 ml) y se agita un minuto en frío. Se vierte después en una solución saturada de carbonato sódico, se evapora la acetona en vacío al baño maría, se extrae la fase orgánica al éter. Después de secar y evaporar el solvente, se obtiene un aceite (172 mg), que se solidifica totalmente. Se recristaliza en el éter isopropílico. Se obtienen 122 mg. (rendimiento 61%) de CM 6805. F = 88-89^oC.

Preparado C.

Separación de los enantiomorfos de CM 6805.

285.- 1.-Se disuelven 15,6 gramos de CM 6805 racémico (dl) ($5 \cdot 10^{-2}$ moles) y 25 gramos de ácido (+) di-0, 0'-toluoil-tártrico en 200 ml. de etanol anhidro hirviendo. Se deja cristalizar por enfriamiento muy lento (24 horas). Se escurre la sal obtenida, se le recristaliza dos veces en 60 ml de etanol anhidro y se conservan las aguas madres de estas cristalizaciones. Se obtienen 7,3 gramos de sal, esto es, el (+)di-0, 0'-toluoil-tartrato de (+) (butiril-2 290.- fluoro-4 fenoxi)-1 hidroxil-2 terciobutilamino-3 propano. F = 138-140^oC (medido en banco Köfler).

295.- Se disuelve esta sal en 50 ml. de agua, se lleva al pH alcalino por la sosa al 10% y se extrae la base formada por el cloruro de metileno. Se vierte, se seca y se deshidrata la fase orgánica obtenida. El residuo cristalizado se recristaliza en el hexano: es el isómero d del CM 6805 lo que se obtiene (2,8 gramos). F = 60^oC (banco Köfler).

300.- $\alpha_D = + 9,5^{\circ}$ (solución 1,4% en CHCl₃; $\lambda = 589,592$ nm. del sodio). Este isómero ha sido codificado CM 7009.

2.-Por evaporación de los licores madres obtenidos con ocasión de la formación de la sal del ácido (+) di-0,0'-toluoil-tártrico anterior, se obtiene una sal de CM 6805 (enriquecida en isó-



mero levógiro).

- 305.- Se recoge esta sal del agua, se alcaliniza por la sosa al 10% y se extrae por el cloruro de metileno. La base obtenida se disuelve en 120 ml. de etanol anhidro que contiene, en solución, 15 gramos de ácido (-) di-0,0'-toluoil-tártrico. Se deja cristalizar lentamente (24 horas) y se escurre la sal obtenida. Se recrystaliza esta sal dos veces, por 60 ml. de etanol absoluto.

Se obtienen 7,8 gramos de sal. Se trata del (-) di-0,0'-toluoil-tartrato de (-)(butiril-2 fluoro-4 fenoxil)-1 hidroxil-2 terciobutilamino-3 propano. F = 138-140°C (Köfler).

- 315.- Esta sal se disuelve en 50 ml. de agua y la solución obtenida se alcaliniza por la soda al 10%. Se extrae la base formada por el cloruro de metileno, se seca y se deshidrata la solución orgánica obtenida.

La base levógiro cristaliza, y se recrystaliza en el hexano. Se obtienen 3,2 gramos del isómero levógiro (l) del CM 6805. F = 60°C (Köfler).

- 320.- $\alpha_D = 9,64^\circ$ (solución 1,4% en $CHCl_3$; $\lambda = 589,592$ mm del sodio).

Este isómero ha sido codificado CM 7010.

- Los ensayos farmacológicos que se han emprendido han permitido resaltar que entre los compuestos del cuadro I que sigue mas adelante, siete productos son particularmente interesantes desde el punto de vista de las actividades cardiovasculares, esto es, los productos de los ejemplos 2(CM 6719), 4(CM 6785), 6(CM 6804), 7(CM 6805), 8(CM 6826), 10(CM 6831) y 12(CM 6833) de dicho cuadro, siendo el mejor el CM 6805.

- 330.- A continuación, se han resumido los protocolos de las pruebas farmacodinámicas a las que han sido sometidos los siete productos más interesantes.

I.-Valoración del poder adernolítico en el perro.

Se anestesió el animal con la ayuda de pentobarbital sódico,



335.- administrado por vía intravenosa en una dosis de 25 mg. a 30 mg/kg. Se entubó al animal y se dejó con respiración espontánea. Se instaló una cánula en una vena safena con el fin de permitir las inyecciones de las sustancias.

Se tomó un electrocardiograma de superficie en dos derivaciones (D_1 y D_2).

340.- Se colocó una sonda en una arteria periférica (en general, una arteria humeral) y se unió a una célula de presión STATHAM P 23 Db.

Se ha buscado el antagonismo eventual de los productos ante los efectos β -estimulantes de la isoprenalina, según el protocolo siguiente:

345.- En primer lugar, se determina cual es la dosis de isoprenalina que provoca un aumento de la frecuencia de, por lo menos, 60% (en general, 0,5 ó 1 microgramo por kilogramo). Se mide, igualmente, las variaciones hipotensas desencadenadas por esta misma dosis de isoprenalina.

350.- El producto que va a ensayarse se inyecta, entonces, por vía intravenosa en dosis crecientes. Después de cada dosis de este producto, se repite la inyección de la dosis de isoprenalina determinada antes. Se observará que para aquella dosis del producto que va a estudiarse, se obtiene una disminución de, por lo menos, un 60% de los efectos taquicárdiacos y de los efectos hipotensores de la isoprenalina.

355.- Las dosis activas según los criterios anteriores, figuran en la columna A del cuadro II que sigue, los porcentajes de antagonismo en la columna B (FC para la taquicardia, PA para la hipotensión).

360.- La prueba se repite cada 30 minutos. Se anota el tiempo para el cual el antagonismo se hace inferior al 60%. Esta duración de tiempo figura en la columna C.

365.- II.-Estudio hemodinámico.



Se han buscado, para los 7 productos interesantes, las repercusiones hemodinámicas provocadas por la inyección intravenosa de la dosis β -de bloqueo. Los siguientes parámetros se han estudiado:

- 370.- -frecuencia cardíaca (véase la columna D del cuadro II).
- presión arterial periférica (véase la columna E)
- presión ventricular izquierda (véase la columna E)
- presión ventricular derecha (véase la columna G)
- índice de contractilidad $\frac{dP}{dt} P^{-1}$: derivado de la fase isovolumétrica del ventrículo izquierdo (véase la columna H)
- 375.- - caudal cardíaco en mililitros por minutos (véase la columna I)
- volumen sistólico: cociente del caudal cardíaco por la frecuencia cardíaca (véase la columna J)
- 380.- - resistencias periféricas totales (véase la columna K)
- frecuencia ventricular máxima (véase la columna L).

Se ha observado:

= cada vez que el parámetro no variaba,

↑ si existe un aumento

385.- ↓ si se trata de una disminución.

III.-Efecto sobre la conducción cardíaca.

La conducción cardíaca ha sido apreciada:

1º) por la frecuencia ventricular máxima de secuela (columna L);

2º) por la compilación del electrocardiograma hisiano SCHERLAG,

390.- DAMATO CIRCULATION, volumen 39, página 13-18 (1969).

Los resultados figuran:

- en la columna M(AH) para la conducción supra-hisiana,

- en la columna M(HV) para la conducción infra-hisiana.

IV.-Estudio electrofisiológico "in vivo".-

395.- Este estudio ha sido llevado a efecto utilizando microelectrodos.



Las repercusiones sobre la conductancia sódica rápida gNa se dan en la columna N del cuadro II.

Las modificaciones de duración de los potenciales de acción del tejido de Purkinje y del tejido miocárdico ventricular se informan en las columnas O y P del cuadro II.

V.-Poder anestésico local.

Ha sido apreciado por el procedimiento de REGNIER, Informes de la Academia de Ciencias (1923) 177 p. 558-560.

Esta prueba explora esencialmente la anestesia de superficie. Si se atribuye la nota 1 a la procaína y la nota 20 al propa-nolol, los productos descritos se clasifican como sigue:

- 410.- { CM 6719 = 0
- { CM 6804 = 0
- { CM 6831 = 0
- { CM 6826 = 0,15
- { CM 6833 = 0,15
- { CM 6805 = 0,2
- { CM 6785 = 1

415.- A juzgar por los resultados consignados en el cuadro II, resulta que estos siete productos son, por una parte, superiores a los otros productos de la familia de los derivados de amino-3 hidroxi-2 fenoxi-1 propano y, por otra parte, presentan, desde el punto de vista de la actividad farmacológica, cierta homogeneidad.

420.- Los productos de la invención son, por lo general, poco tóxicos.

Pueden utilizarse para las siguientes indicaciones terapéuticas:

- 425.- - tratamiento de trastornos patológicos en relación con una hiperproducción de catecolaminas: taquicardias, palpitaciones, extrasístoles, hipertensión;
- tratamiento de fondo de angina, de secuelas de infarto, trastornos del ritmo auricular y ventricular;



- tratamiento de fondo de la hipertensión.

430.-

Pueden presentarse bajo diversas formas de administración oral, como es en comprimidos dosificados de 5 a 100 mg. de principio activo, de administración rectal como, por ejemplo, supositorios dosificados en 5 a 100 mg. de principio activo, y de preparación en inyectables conteniendo de 5 a 25 mg. de principio acti-

435.- vo.

La psicología es, en principio, de 1 a 2 comprimidos de 25 mg. por día, pero, excepcionalmente, bajo vigilancia médica, podrá sobrepasar netamente este número.

A continuación, se dan algunos ejemplos de preparados médicos:

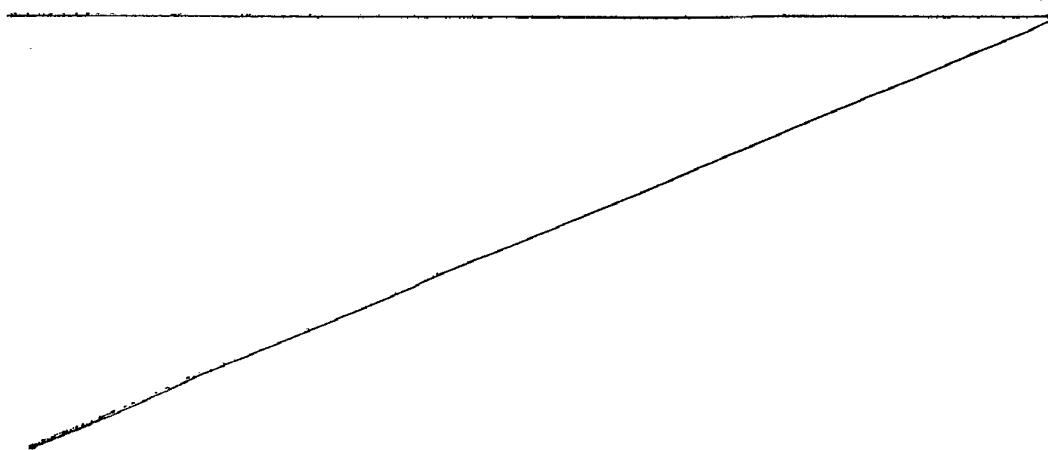
440.- a) Comprimidos:

CM 6804	25 mg.
Celulosa microcristalina	60 mg.
Lactosa	267 mg.
Estearato de magnesio	<u>8 mg.</u>
	360 mg.

445.- b) Supositorios:

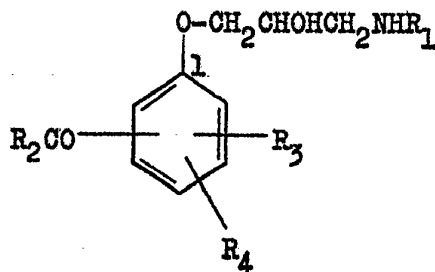
CM 6805	25 mg.
Suppocire C (mezcla inyectable de ésteres de ácidos grasos naturales)	} q.s.p. 2 grs.
Labrafil 2130 C (aceite de palma hidrogenado interesterificado)	

450.-





GUADRO I



Ejemplo Nº de código	R ₁	R ₂	R ₄	R ₃	Solvente de cristaliza- ción.	Punto de fusión, °C
1 (CM 6718)	CH(CH ₃) ₂	2-C ₂ H ₅	4-Cl	5-CH ₃	exano	75 (a)
2 (CM 6719)	CH(CH ₃) ₂	2-C ₂ H ₅	4-F	H	éter isopro- pílico	114-5 (a)
3 (CM 6721)	CH(CH ₃) ₂	2-C ₂ H ₅	4-Br	H	etanol	165 (b)
4 (CM 6785)	C(CH ₃) ₃	2-C ₂ H ₅	4-Cl	H	metanol	98-9 (a)
5 (CM 6786)	CH(CH ₃) ₂	2-C ₂ H ₅	4-Cl	6-CH ₃	éter isopro- pílico	62-4 (a)
6 (CM 6804)	C(CH ₃) ₃	2-C ₂ H ₅	4-F	H	etanol	101-2 (a)
7 (CM 6805)	C(CH ₃) ₃	2-C ₃ H ₇	4-F	H	etanol	87-8 (a)
8 (CM 6826)	CH(CH ₃) ₂	2-C ₃ H ₇	4-F	H	etanol	95-6 (a)
9 (CM 6827)	C(CH ₃) ₃	2-C ₂ H ₅	4-Cl	6-CH ₃	acetona	158-9 (b)
10 (CM 6831)	CH(CH ₃) ₂	4-C ₂ H ₅	2-Cl	H	éter isopro- pílico	98 (a)
11 (CM 6832)	C(CH ₃) ₃	2-C ₂ H ₅	5-Cl	H	etanol	124-5 (a)
12 (CM 6833)	CH(CH ₃) ₂	2-C ₂ H ₅	5-Cl	H	etanol	132-3 (a)
13 (CM 6834)	CH(CH ₃) ₂	2-C ₂ H ₅	4-Br	H	éter isopro- pílico	84-5 (d)
14 (CM 6836)	C(CH ₃) ₃	2-C ₂ H ₅	4-Br	H	éter isopro- pílico	89-90 (a)
15 (CM 6825)	C(CH ₃) ₃	2-CH ₃	4-Cl	H	éter (d)	192-3 (c)

a = base libre; b = fumarato ácido; c = clorhidrato; d = éter etílico.

CUADRO II

Productos	A Dosis B de bloque mg/kg, vía intra- venosa.	B Antagonismo ante la isoprenalina (%)		C Duración (horas)	D Frecuen- cia car- díaca	E Presión arterial periféri- ca	F Presión ventri- culo Izq.	G Der.	H dP dt	I Gaudel cardia- co
		F.C.	P.A.							
CM 6719	1	80	80	1 a 4 h	↓	=	=	=	=	=
CM 6785	1	80	80	2 a 4 h	↓	=	=	=	↓	=
CM 6804	1	90-100	90-100	>3 h	↓	↓ ou =	=	=	↓	=
CM 6805	0,5-1	90-100	90-100	>3 h	↓	=	=	=	= ou ↓	= ou ↓
CM 6826	2	80-85	85-100	>3 h	↓	=	=	=	↓	=
CM 6831	2-3	60-80	0-20	2 a 3 h	↓	=	=	=	↓	=
CM 6833	0,2	65	0-100	2 h	↓	=	=	=	↓	↓

27 JUN 1975

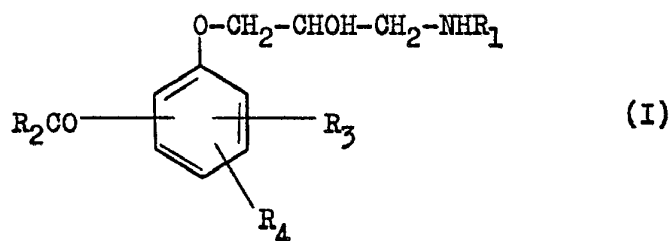
CUADRO II (sigue)

Productos	J Volumen sistó- lico.	K Resistencias periféricas totales	L Frecuencias ventriculares máxima	M Electrocardiograma hisiano		N gNa Canal rápido	O Duración P.A. Purkinje	P Duración P.A. ven- trículo
				AH ms.	HV ms.			
CM 6719	=	=	↓	↑	=	↓ ou =	=	↑
CM 6785	↓ ou =	=	↓	↑	=	↓	↓	=
CM 6804	=	=	↓	↑	=	↓	↓	↓
CM 6805	=	=	= ou ↓	↑	=	↓	↓	↑
CM 6826	=	=	↓	↑	=	sin estudiar	sin estudiar	sin estudiar
CM 6831	=	=	↓	↑	=	=	↓	=
CM 6833	=	↑	↓	↑	=	=	↑	=

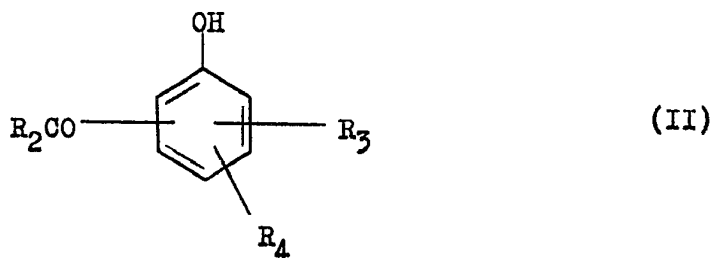


R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINO-3 HIDROXI-2 FENOXI-1 PROPANO" que tiene un grupo acilo sustituido sobre el grupo fenoxi, útil en terapéutica en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, y que responde a la fórmula general:

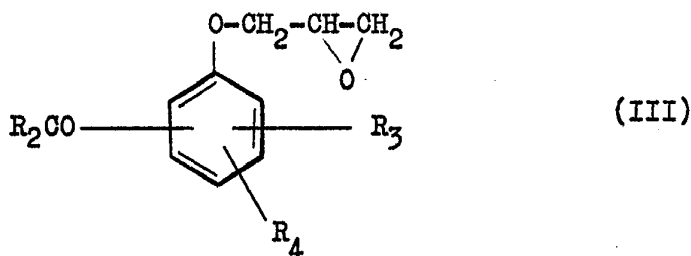


en la que R_1 y R_2 idénticos o diferentes, representan, cada uno, un grupo alquilo inferior en C_1-C_4 , R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior en C_1-C_4 , R_4 representa un átomo de halógeno especialmente F, Cl ó Br, con la reserva de que R_3 es diferente de H cuando, simultáneamente, R_1 es $CH(CH_3)_2$; R_2CO es C_2H_5CO y CH_3CO en orto con relación a la función éter; y R_4 es Cl en para con relación a dicha función éter, de sus sales de adición de ácidos y de sus isómeros ópticos y de sus sales de adición de ácidos, caracterizándose dicho procedimiento por el hecho de que: a) se hace reaccionar una hidroxiketona aromática de la fórmula:



donde R_2 , R_3 y R_4 se definen de la forma arriba indicada, con un halógeno-1 epoxi-2,3 propano en presencia de un agen-

470.- te alcalino; y b) se hace reaccionar el éter de la fórmula:



con una amina R_1NH_2 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen de la manera arriba indicada.

475.- 2a).-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINO-3 HIDROXI-2 FENOXI-1 PROPANO" de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R_1 es $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$; R_2 es CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 ; R_3 es H, CH_3 y R_4 es F, Cl, Br.

480.- 3a).-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINO-3 HIDROXI-2 FENOXI-1 PROPANO" de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción a) se efectúa en presencia de sosa o de potasa en un solvente elegido entre el agua, el etanol, el dietilenglicol y el etilenglicol-monoetiléter, a una temperatura comprendida entre los $78^\circ C$ y $130^\circ C$, durante 15 minutos a 485.- 5 horas.

490.- 4a).-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINO-3 HIDROXI-2 FENOXI-1 PROPANO" de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción b) se efectúa en el etanol anhidro, en presencia de un exceso del 20% de amina NR_1H_2 con relación a las condiciones esométricas, durante 2 horas, a la temperatura de reflujo del medio de reacción.

5a).-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINO-3 HIDROXI-2 FENOXI-1 PROPANO".

La presente memoria descriptiva consta de veinticuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara, componiendo un total de cuatrocientas noventa y ocho líneas, incluidas las presentes.

Madrid, 31 de Enero de 1.976.-

JOSE M. TORO

P. P.

Edo. Andrés Borge