

Ch/



297157

Memoria Descriptiva

para

una patente de invención
por veinte años en España,
a favor de

Dr. A. Wander A.G.

(sociedad suiza)

residente en

Monbijoustr. 115

Bern (Suiza),

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUES-
TOS ACTIVOS PARA LA CIRCULACION".

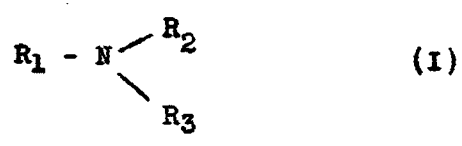
Inventores: Jan Rosicky (apátrida), y
Michele Zurini (de nacionalidad suiza).

Prioridad: Solicitud patente suiza 2858/63, del
6 de marzo de 1.963.



297157

El objeto de la patente es un procedimiento para la obtención de nuevas sales, hasta ahora no descritas, que son eficaces terapéuticamente y son especialmente adecuadas para el tratamiento de trastornos circulatorios. Se trata de las sales del ácido nicotínico de aminas alifáticas secundarias y terciarias de la fórmula



en que R_1 significa un resto de alquilo de cadena ramificada, R_2 un resto de alquilo recto o de cadena ramificada y R_3 hidrógeno o metilo y R_1 , R_2 y R_3 conjuntamente contienen como máximo 12 átomos C.

Las aminas según la fórmula (I) son conocidas como medios para hacer descender la presión sanguínea y para bloquear los ganglios. Por otra parte es conocido que el ácido nicotínico produce una dilatación de los vasos periféricos en la parte superior del cuerpo, especialmente en la región de la cabeza y del cuello, según se supone por efecto local sobre la pared del vaso. A causa de esta propiedad ocupa un importante lugar entre los medios activos para la



297157.

circulación para el tratamiento de casos adecuados, por ejemplo, en angina de pecho, donde después de la administración de ácido nicotínico se produce frecuentemente una mejoría de la circulación coronaria demostrable en el electrocardiograma. El ácido nicotínico tiene además acción fibrinolítica y es capaz de hacer decender el nivel de colessterina en sangre. Por ello representa un medio terapéutico polifacético y valioso.

Se ha hallado que la acción vasodilatadora periférica del ácido nicotínico para ciertas aplicaciones puede reforzarse y modificarse de manera ventajosa, si se emplea en forma de una sal con un bloqueador básico de ganglios según la fórmula I.

Mientras que otros bloqueadores de ganglios, por ejemplo, las bases cuaternarias han resultado ser inadecuadas para la combinación con ácido nicotínico, ya que conducen a productos con efectos irregulares que requieren una adaptación individual a la dosis, se ha demostrado sorprendentemente que las sales obtenibles según el invento poseen un efecto equilibrado y uniforme. Además son estables y pueden administrarse, tanto peroralmente, como por inyección.

La preparación de las sales se efectúa según los procedimientos usuales para la formación de la sal, por ejemplo, haciendo reaccionar el ácido nicotínico, eventualmente en presencia de un disolvente, con una cantidad equivalente de la base deseada o en todo caso también con



297157

una cantidad en exceso o en defecto a la misma. La sal formada se aísla y en caso necesario se purifica, por ejemplo, por recristalización.

5 Como aminas de la fórmula I activas ganglioplégicamente, especialmente adecuadas para la formación de sales, deben mencionarse $\alpha\alpha$ -dimetil-propil-metilamina, $\alpha\alpha$ -dimetil-propil-dimetilamina, $\alpha\alpha\beta\beta$ -tetrametil-propil-metilamina, t-butil-isopropil-metilamina y especialmente diisopropilamina. Este último compuesto, respecto a su toxicidad está en situación especialmente favorable, en lo que el efecto en la dosificación, que corresponde a la cantidad corrientemente administrada de ácido nicotínico, es suficiente y útil.

10 Por superposición de los mecanismos activos de ambos componentes, de la influencia directa de la pared de los vasos por el ácido nicotínico y por la reducción del tono vasoconstrictor simpático de los vasos por el bloqueador de ganglios, se consigue un efecto, que ofrece posibilidades terapéuticas aumentadas en diferentes enfermedades de origen vasoespástico, especialmente en trastornos circulatorios condicionados funcionalmente en la cabeza y en las extremidades, en el síndrome angioespástico, en trombosis y en el síndrome de embolia.

EJEMPLO

25 123 g de ácido nicotínico se suspenden en 500 ml de alcohol y agitando se mezclan lentamente con 105 g de diisopropilamina. La mezcla de reacción se evapora en el va-



297157

cío. La sal obtenida eventualmente se recristaliza desde alcohol/isopropiléter. Forma cristales incoloros finos con el punto de fusión de 122-125°C, que son fácilmente solubles en agua u alcohol y son poco solubles en acetona y en isopropiléter.

5

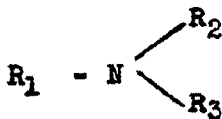
N O T A

.....

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos activos para la circulación, caracterizado porque se hace reaccionar ácido nicotínico o una sal del mismo con una amina alifática secundaria o terciaria de la fórmula

10



en que R₁ significa un resto de alquilo de cadena ramificada, R₂ un resto de alquilo recto o de cadena ramificada y R₃ hidrógeno o metilo, y R₁, R₂ y R₃ conjuntamente contienen como máximo 12 átomos de C, o se le hace reaccionar con la sal de tal amina.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,



297157

caracterizado porque se emplea diisopropilamina como amina alifática secundaria.

3.- Procedimiento para la obtención de compuestos activos para la circulación.

5 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, á

3 MAR 1964

CARLOS ROEB

P. P.