

321425



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de Don Juan BLADÉ PIQUÉ, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Vallirana, 7, por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE SALES DE DERIVADOS DE PIRIDINA CON 8-HALOXANTINAS".

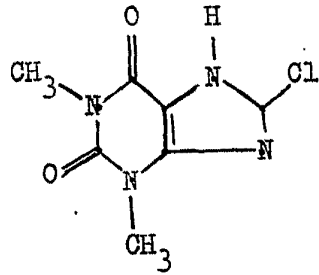
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de sales de derivados de la piridina con 8-haloxantinas. Más concretamente se refiere a la preparación del 8-cloroteofilinato de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetilpiridina y similares (8-bromoteofilinato, 8-cloroxantato, 3-metil-8-cloro-xantato, 8-bromoxantato, 3-metil-8-bromoxantato, 1,3-dietil-8-cloroxantato, 1,3-dietilbromoxantato, 8-iodoteofilinato y 8-iodo-1,3-dimetilxantato).
- 5.
10. La fórmula de la 8-cloroteofilina es:



24

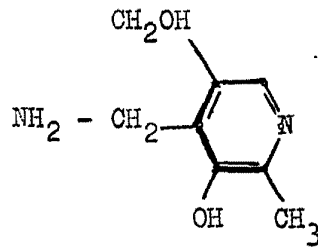


321425

5.

debido a su carácter ácido puede ceder un protón transformándose en el anión I. La fórmula de la 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetil-piridina o piridoxamina es:

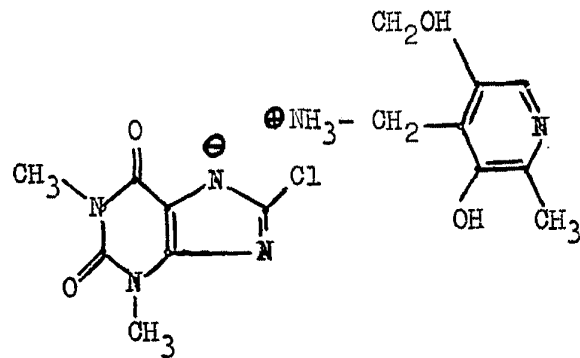
10.



15.

debido al carácter básico de su grupo amino puede aceptar un protón transformándose en el catión II. La unión del anión I y similares, con el catión II, constituye la sal objeto de la invención.

20.



25.

I

II



321425

El procedimiento de obtención de la cal citada, varía según partamos su síntesis de la 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetilpiridina base, o de su dihidrocloruro.

5. En el primer caso, la síntesis puede realizarse disolviendo la base en solventes apropiados y añadiendo la 8-cloroteofilina también en solución. Da resultados satisfactorios la utilización de alcoholes inferiores, cetonas, y sus mezclas con agua, éteres e hidrocarburos. La sal deseada, generalmente cristaliza al dejar la mezcla en reposo o al enfriar. Puede ayudarse en la precipitación por adición de un disolvente no polar como éter o benceno.
10. En el segundo caso, o sea cuando utilizamos como
15. substancia de partida el dihidrocloruro de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetilpiridina, además de la 8-cloroteofilina, es necesario agregar la cantidad conveniente de un álcali que neutralice el ácido proveniente del dihidrocloruro de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetilpiridina. Un buen procedimiento consiste en disolver la 8-cloroteofilina en agua a la que se ha
20. añadido el mismo número de moléculas gramo de hidróxido sódico que las que posee de clorhídrico el dihidrocloruro de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetilpiridina, que a su vez está en cantidad equimolecular con la 8-cloroteofilina.
- 25.

La substancia preparada, según los procedimientos descritos es un sólido blanco que se descompone a 240°C.

321425



Es bastante soluble en agua, algo soluble en alcohol y acetona, e insoluble en éter, benceno, cloroformo y éter de petróleo. Su espectro ultravioleta presenta tres máximos a 253, 277 y 325 milimicras, cuyas intensidades dependen del pH. El espectro de infrarrojo y el análisis por combustión confirman la fórmula asignada a la sustancia objeto de esta invención.

Dicha sustancia tiene un notable interés para la preparación de medicamentos. Puede utilizarse sola o asociada a otras sustancias para vencer distintos tipos de mareos y vértigos. Es conocida la conveniencia de agregar vitamina B₆ a medicamentos antihistamínicos destinados a aliviar los mareos. La vitamina B₆ se conoce entre otras, en forma de piridoxina hidrocloreto, (5-hidroxi-6-metil-3,4-piridinadicarbinol hidrocloreto), y en forma de piridoxamina dihidrocloreto (2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetilpiridina dihidrocloreto). Los trabajos de Kuhn, demostraron que la piridoxamina es varias veces más activa que la piridoxina. Ahora bien, los hidrocloretos son sustancias que al administrarlos oralmente, al llegar al estómago, debido a su carácter ácido pueden ocasionar irritaciones locales capaces de producir vómitos, etc. La sustancia objeto de esta invención, tiene la ventaja de estar formada por piridoxamina, o sea por según Kuhn, la vitamina B₆ más activa, pero no en forma de hidrocloreto, sino que en forma de sal neutra como cloroteofilinato.

Un poderoso fármaco, universalmente utilizando



321425

- con éxito para vencer el mareo, es el dimenhidrinato, o sea el 8-cloroteofilinato de difenhidramina. En esta substancia la parte activa es la difenhidramina; la parte correspondiente a la 8-cloroteofilina tiene por
5. objeto evitar reacciones secundarias, a la vez que ejerce un notable efecto potenciante como antihistamínico sin tener ninguno de los inconvenientes de los hidroclo-
10. ruros y sin ejercer apenas ninguna actividad sobre el sistema nerviosos central. En ensayos efectuads se ha visto que la asociación de dimenhidrinato (8-cloroteo-
15. filinato de difenhidramina) con la substancia objeto de esta invención, o sea el 8-cloroteofilinato de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetilpiridina (8-cloro-
- teofilinato de piridoxamina), tiene efectos sinérgicos al utilizarla como preventivo y curativo del mareo.

Para mejor comprender el espíritu de la invención, y no con carácter limitativo sino ilustrativo, citamos el siguiente

EJEMPLO

20. Se disuelve 1 gramo de 8-cloroteofilina en 10 ml de solución de NaOH de 37,26 gramos por litro. Se mezcla con una disolución de 1,1235 g de piridoxamina dihidroclo-
25. ruro en 4 ml de agua. Se deja reposar la disolución durante la noche, Se filtran los cristales que se han formado y se recristalizan en alcohol-agua. Se obtienen 0,3859 g de 8-cloroteofilinato de piridoxamina una vez secado al vacío.

Serán independientes del alcance de la invención



321425

los detalles accesorios empleados en su puesta en práctica, así como los medios y aparatos utilizados para ello y demás características que no alteren su esencialidad, por quedar todo comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

10. 1. Procedimiento para la preparación de sales de derivados de piridina con 8-haloxantinas, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una 8-haloxantina con la 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetilpiridina (piridoxamina), en forma de su base libre o de su dihidrocloruro, en el seno de un disolvente polar.

15. 2. Procedimiento para la preparación de sales de derivados de piridina con 8-haloxantinas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de elegir la 8-haloxantina del grupo de sustancias que comprende la 8-cloroteofilina, 8-bromoteofilina, 8-bromoxantina, 8-cloroxantina, 3-metil-8-cloroxantina, 3-metil-8-bromoxantina, 1,3-dietil-8-cloroxantina, 1,3-dietil-8-bromoxantina, 8-iodoteofilina y 8-iodo-1,3-dimetilxantina.

20. 3. Procedimiento para la preparación de sales de derivados de piridina con 8-haloxantinas, según la



321425

reivindicación 1, caracterizado por el hecho de utilizar como disolvente polar, agua, acetona o alcohol.

5. 4. Procedimiento para la preparación de sales de derivados de piridina con 8-haloxantinas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de adicionar al disolvente polar una cantidad variable de disolvente no polar.

10. 5. Procedimiento para la preparación de sales de derivados de piridina con 8-haloxantinas, según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado por el hecho de seleccionar el disolvente no polar de entre el grupo de compuestos que comprenden el éter, el cloroformo y el benceno.

15. 6. Procedimiento para la preparación de sales de derivados de piridina con 8-haloxantinas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción con el dihidrocloruro es llevada a cabo con adición de alcalí para neutralizar el ácido clorhídrico que se separa.

20. 7. Procedimiento para la preparación de sales de derivados de piridina con 8-haloxantinas.

La presente memoria consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 24 de diciembre de 1.965

Juan BLADÉ PIQUÉ

p.a.