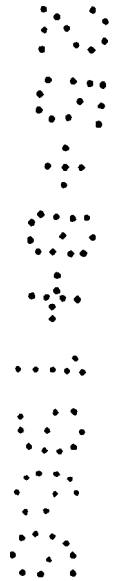




PATENTE DE INVENCION

330350



MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS 3-(BETA-PIRIDIL)-5-AMINOALQUIL-1,2,4- OXADIAZOLES N (AMINO) - SUBSTITUIDOS".

Solicitante: LABORATOIRE TORAUDE, entidad francesa, domiciliada en PARIS (Francia) 2 place de la Sorbonne.

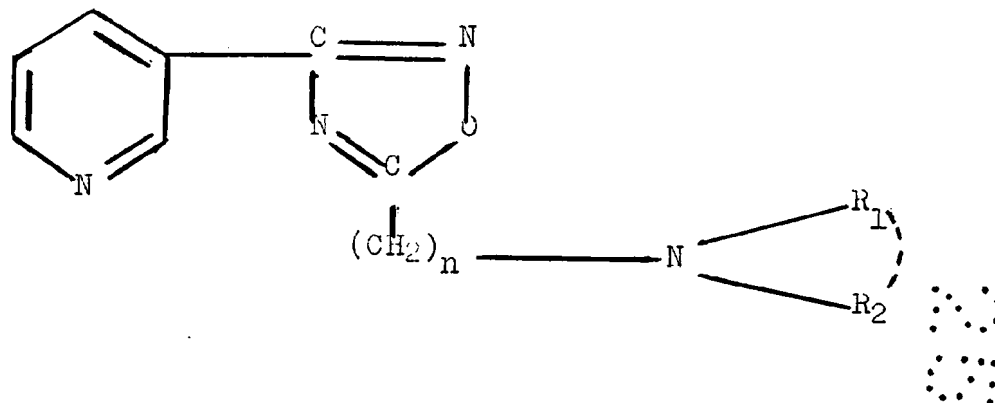
Inventor: D. Jean-Louis DELARUE.

24



La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos 3-(beta-piridil)-5-dialquilaminoalquil-1,2,4-oxadiazoles que responden a la fórmula general:

5.-



10.-

en la que R_1 y R_2 pueden ser idénticos ó diferentes y representar cada uno un radical alquilo inferior que comprende como máximo dos átomos de carbono, ó bien R_1 y R_2 pueden, cerrándose como indica la línea de puntos, participar con el átomo de nitrógeno, con el que están ligados, en un heterociclo eventualmente substituído, tal como la piperidina, piperacina y análogos, y, en el que "n" es un número entero comprendido entre 1 y 4 inclusive, siendo la cadena alquilo representada por $(CH_2)_n$ lineal ó ramificada.

15.-

20.- Estos nuevos compuestos son interesantes en terapéutica humana especialmente por su actividad antitusiva, antisecretoria naso-faríngea, antiinflamatoria, en particular en el caso de las enfermedades de las vías respiratorias.

25.- El procedimiento protegido por la presente invención para preparar los nuevos compuestos comprende cuatro etapas -- esenciales consistentes en:

a).- la formación de la amidoxima por la reacción de la 3-cianpiridina sobre el clorhidrato de hidroxilamina.

b).- la formación de la halógeno-acilamidoxima por la reacción de la amidoxima obtenida con un cloruro de cloracilo,

30.-



seguida de un tratamiento con carbonato de sodio.

c).- la ciclización de la halógeno-acilamidoxima con formación de 3-(beta-piridil)-5-cloroalquíl-1,2,4-oxadiazol, y

d).- la substitución del halógeno del grupo 5-cloroalquilo por diversos grupos amino deseados.

5.-

Igualmente se pueden preparar las sales de los compuestos obtenidos en la etapa d) por una fase suplementaria e) descrita más adelante.

La substitución puede realizarse en frío, en medio

10.-

acetónico anhidro. No obstante, las condiciones operatorias de la reacción de la etapa d) pueden variar ligeramente tanto en lo que respecta al tiempo de reacción, a la temperatura de reacción y al modo de recuperación del producto acabado, en función del derivado aminado utilizado y de su reactividad con relación al 3-(beta-piridil)-5-cloroalquíl-1,2,4-oxadiazol resultante de la etapa c).

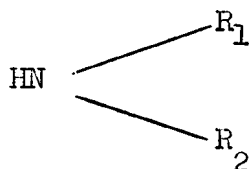
15.-

Se ilustra esta preparación por medio de esquemas, dados a título de ejemplo, en los siguientes casos:

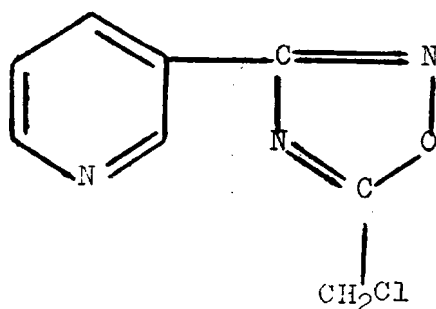
20.-

En el caso de la monosubstitución, (un átomo de cloro cambiado por un grupo amino), por ejemplo con vistas a la obtención del 3-(beta-piridil) -5-dietilaminometil-1,2,4-oxadiazol ó del 3-(beta-piridil) - 5-piperidinometil -1,2,4-oxadiazol, se utilizan dos moléculas de amina de fórmula

25.-



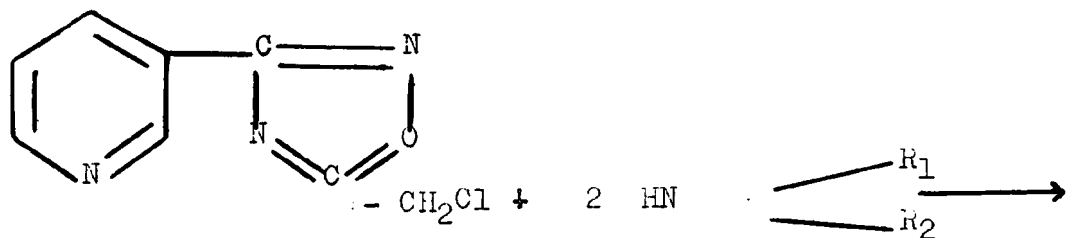
por molécula de derivado halogenado.



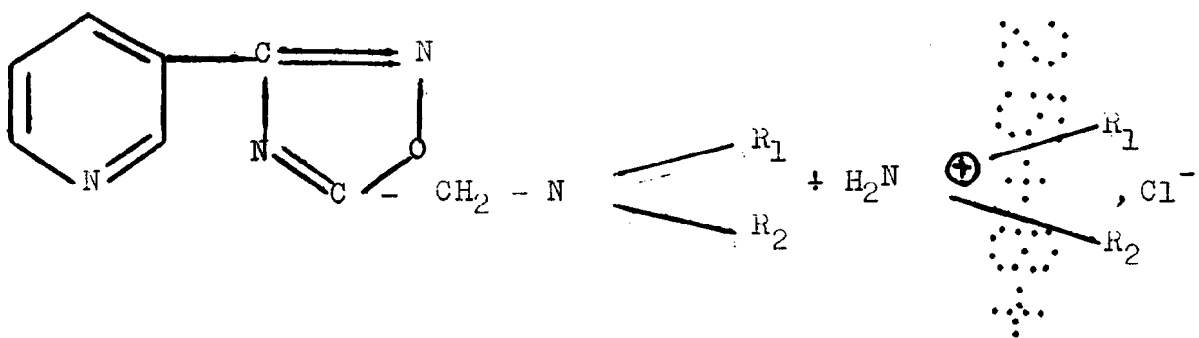


La reacción se desarrolla de acuerdo con la siguiente ecuación:

5.-



10.-



15.-

Para una di-substitución, (dos átomos de cloro cambiados por dos grupos amino), por ejemplo con vistas a la obtención del bis - { N - [3-(beta-piridil) -1,2,4-oxadiazol-5-il] metil } piperacina, se utiliza una molécula de amina por molécula de derivado halogenado.

20.-

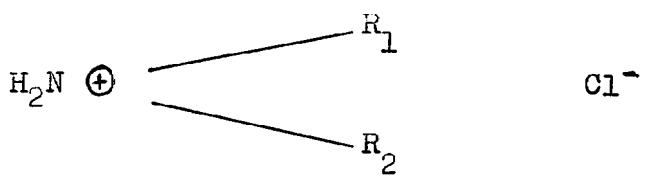
Siendo la reacción inmediata y poco exotérmica se trata la mezcla de reacción, aproximadamente 30 minutos después de la adición de los reactivos, como sigue:

1).- Se concentra en seco y bajo presión reducida, la solución acetónica.

25.-

2).- El concentrado seco se extrae con ayuda de eter - anhidro con el fin de eliminar el clorhidrato de la amina insoluble.

30.-



3).- La solución etérea que contiene la base buscada



es descolorada al negro y secada para dar los productos deseados en forma de bases libres.

5.- La fase suplementaria e) de formación de las sales tales como el clorhidrato y el salicilato de los compuestos protegidos por la invención puede realizarse del modo siguiente. Los clorhidratos correspondientes a las bases libres obtenidos en la etapa d) se forman por burbujeo de una corriente gaseosa de HCl seco en la solución alcohólica de la base libre. Los clorhidratos se recristalizan en un volumen mínimo de alcohol.

10.- El salicilato se obtiene por reflujo durante 30 minutos de una solución acetónica anhidra de la base libre -- (1 mol) con 1 mol de ácido salicílico. Se seca y recristaliza en la mezcla eter-eter isopropílico a 50 : 50.

15.- Los espectros de absorción infrarroja de algunos compuestos de la invención se han medido sobre una suspensión del producto en Nujol con ayuda de un espectrofotómetro Perkin-Elmer tipo Infracord, y están representados en las figuras 1 a 4 adjuntas (compuestos de los ejemplos operatorios 2 a 5, indicados seguidamente), bajo formas salinas ó básicas indicadas en dichas figuras.

20.- Se ha medido igualmente el espectro de resonancia magnética nuclear, representado en la figura 5 adjunta del compuesto del ejemplo 5, indicado seguidamente en forma de base.

25.- La medida ha sido realizada con el espectógrafo de R.M.N. Varian A.G., utilizando como disolvente el cloroformo deuterizado y como referencia interna, el tetrametilsilano -- ($\delta_{\text{T.M.S.}} = 0$).

30.- Los siguientes ejemplos se indican únicamente a tí-



tulo ilustrativo sin limitar en modo alguno el marco y el espíritu de la presente invención.

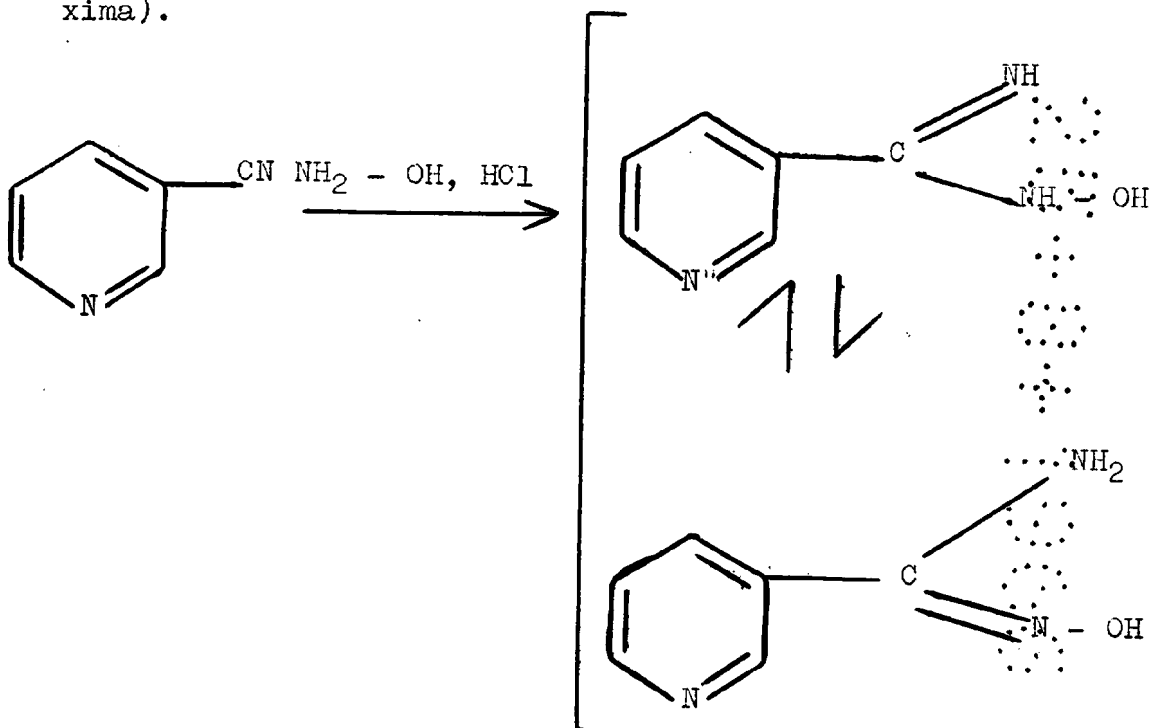
EJEMPLO 1

Preparación del 3(beta-piridil)-5-clorometil-1,2,4-oxadiazol (etapas "a" é "c", antes mencionadas)

5.-

a).- Formación de la amidoxima (beta-picolilamido xima).

10.-



15.-

20.-

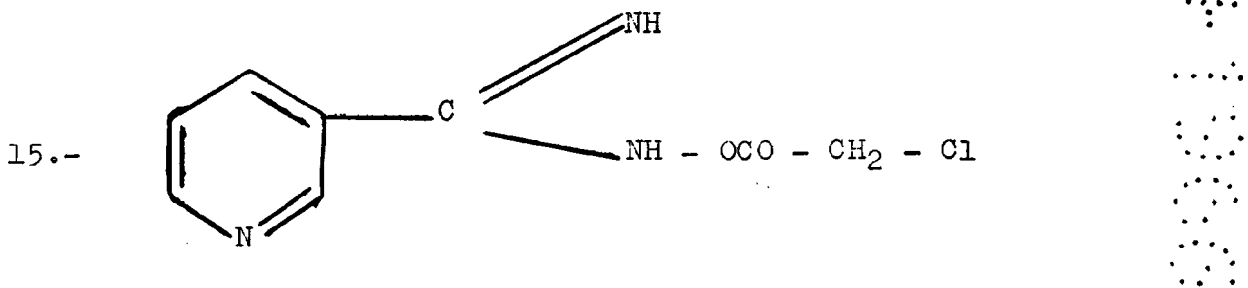
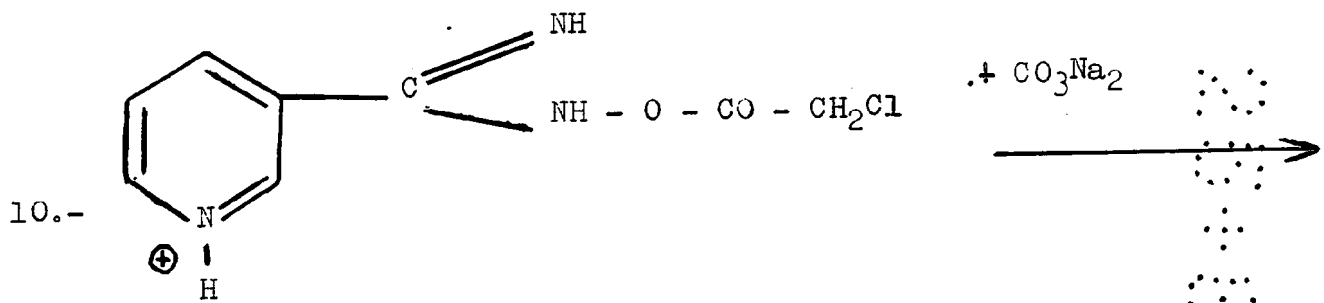
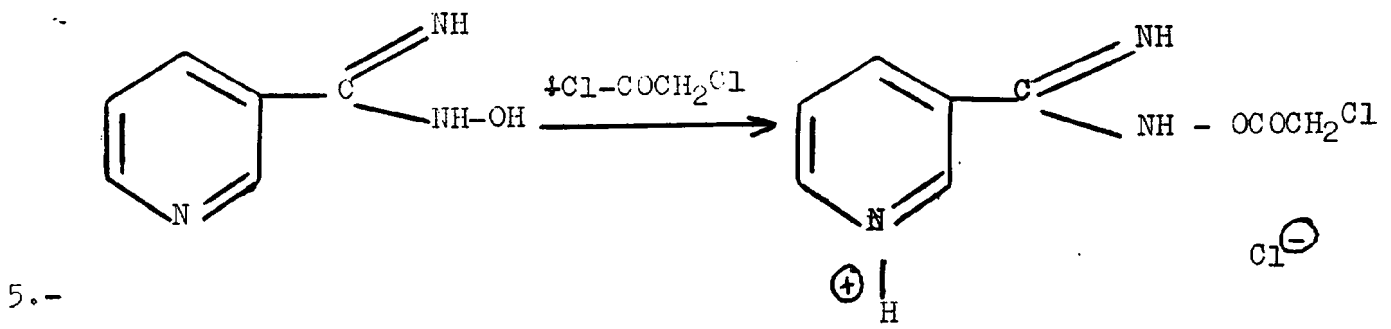
Se disuelven 520 gr. (5 moles) de 3-cianpiridina en 1.000 ml de agua. Se añade a esta solución una solución de 347,5 gr. de clorhidrato de hidroxilamina en 1.000 ml de agua. Se calienta hasta su disolución y se añade, con agitación por pequeñas porciones, 280 gr. de CO_3Na_2 . La temperatura alcanza los 60°C aproximadamente, Se mantiene la mezcla en agitación durante 15 horas. La amidoxima que se precipita se recristaliza en el etanol absoluto. Se obtienen 548 gr. de producto, -- (Rendimiento 88%) que se funden a 130°C.

25.-

b).- Formación de la halógeno acilamidoxima beta-

30.-

picolil-N-(halógeno-acil)-amidoxima.



20.- En un primer tiempo, se aísla la halógeno acilamidoxima en forma de clorhidrato.

25.- A la temperatura ambiente, se introduce cloruro de cloracetilo gota a gota (186,4 gr) en solución acetónica anhidra en una suspensión de 224 gr. de amidoxima en 3,5 litros de acetona anhidra. Se mantiene bajo fuerte agitación. La temperatura de la reacción alcanza los 30° C aproximadamente. Al final -- de la introducción, se deja en contacto durante 5 horas, luego se filtra y se para con acetona anhidra el precipitado que se seca.

30.- En un segundo tiempo, se obtiene la halógeno acilamidoxima tratando el clorhidrato con CO₃Na₂.

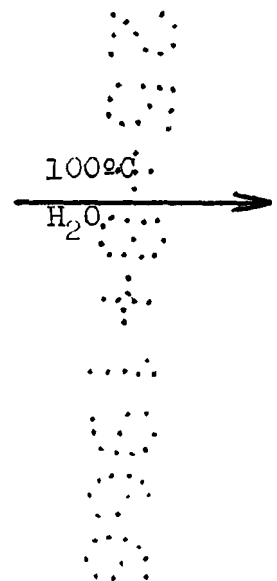
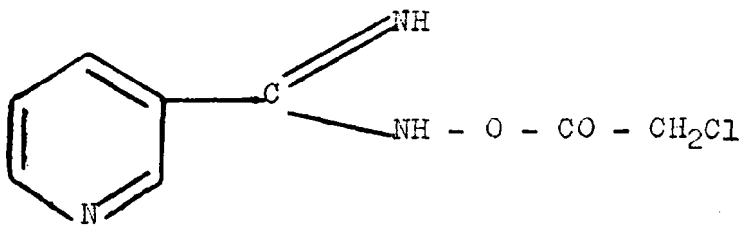


Se pone en suspensión en 1500 ml de agua y de hielo el clorhidrato obtenido anteriormente y se introduce con agitación una solución fría de CO_3Na_2 (62 gr en 600 ml de agua). Se mantiene la agitación durante 30 minutos. Después del filtrado y lavado con acetona se obtienen 260 gr. de producto que se funde a 180°C (Rendimiento 82%).

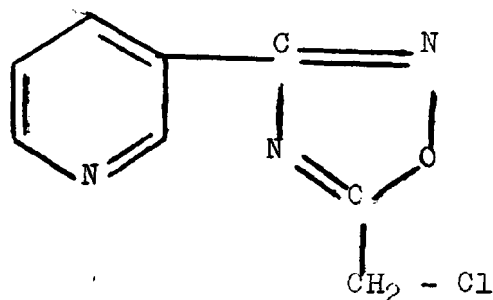
5.-

c).- Ciclización de la halogenoacilamidoxima

10.-



15.-



20.-

Se introduce el derivado clorado obtenido en c) (10,5 gr) en 200 ml de agua mantenida en ebullición, bajo agitación para disolver totalmente el producto en la ebullición, luego se deja enfriar. El producto ciclizado se obtiene, bien en estado cristalizado en forma de laminillas, ó bien bajo forma de un aceite de color pardo que se cristaliza lentamente.

25.-

La purificación se obtiene por recristalización en la acetona ó el éter.

Rendimiento: 40%; punto de fusión: 86°C .

30.-

Alternativamente, se puede realizar la ciclización



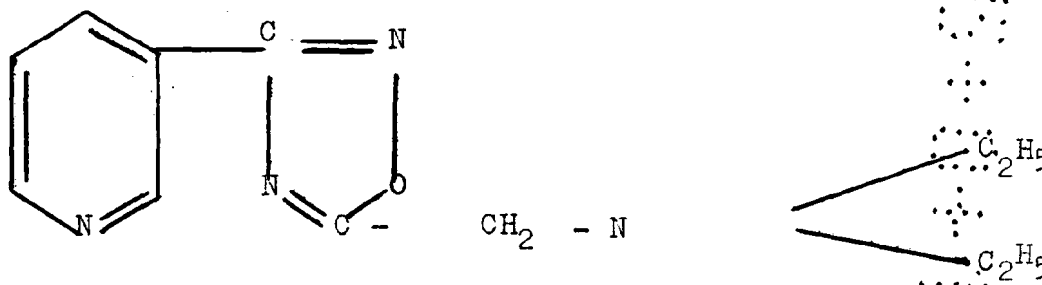
de la halogenoacilamidoxima con mejores rendimientos, del orden de 55%, por calentamiento de la halogenoacilamidoxima en el tolueno en reflujo. La eliminación del agua de ciclización por azeotropía se sigue cuantitativamente operando en un aparato de Dean Stark.

5.-

EJEMPLO 2

Preparación del 3-(beta-piridil)-5-dietilaminometil-1,2,4-oxadiazol de fórmula química:

10.-



15.-

Se procede a realizar la etapa d) de sustitución del halógeno por grupos amino, según el esquema antes mencionado. Con tal fin, se hacen reaccionar dos moléculas de amina -- por molécula de derivado clorado final obtenido en c) en el -- ejemplo 1, empleando como amina la dietilamina.

20.-

En un matríz de 3 litros con dos tubos y agitación mecánica, se introduce:

- 1 mol de 3-(beta-piridil)-5-clorometil-1,2,4-oxadiazol.

25.-

- 2 litros de acetona anhidra, luego se introduce, gota a gota en agitación una solución de 2,5 moles de dietilamina anhidra en 0,5 litros de acetona anhidra. Durante toda esta introducción se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura próxima a los -20°C aproximadamente. Luego se deja que

30.-

vuelva la mezcla lentamente a la temperatura ambiente y se man-



tiene a esta temperatura durante 24 horas.

Se filtra el clorhidrato de dietilamina formado, y luego se destila en seco. Se toma el residuo del éter y se destila nuevamente a presión reducida de modo que la temperatura no sobrepase los 50°C.

5.-

Se obtiene entonces el 3-(beta-piridil)-5-dietilaminometil-1,2,4-oxadiazol con un rendimiento prácticamente cuantitativo (98%); este producto se presenta bajo la forma de un aceite de color pardo bastante claro.

10.-

Haciendo pasar burbuja a burbuja el ácido clorhídrico gaseoso seco a una solución alcohólica del producto - así preparado, se forma un diclorhidrato que se recoge en estado cristalino y que tiene una temperatura de fusión de 200°C.

15.-

Por reacción del 3-(beta-piridil)-5-dietilaminometil-1,2,4-oxadiazol (1 mol) con 1 mol de ácido salicílico en 3 litros de acetona se obtiene, después del calentamiento en reflujo durante 4 horas, refrigeración a -20°C, filtración y lavado una sal del ácido salicílico y del compuesto oxadiazol que tiene un punto de fusión de 57°C (Köfler). El producto obtenido se seca al vacío, en frío, en presencia de P₂O₅; se conserva al resguardo de la luz y en atmósfera seca. Su análisis ponderal ha conducido a los siguientes resultados:

20.-

	Fórmula bruta:	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O,	C ₇ H ₆ O ₃
		teoría %	hallado %
25.-	C	61,59	61,43
	H	5,98	5,97
	N	15,12	15,25
	O	17,27	17,42

25.-

30.-

El espectro infrarrojo del compuesto de este ejemplo en forma de salicilato medido en las condiciones antes



mencionadas se ha reproducido en la figura 1 de los dibujos ad-
juntos.

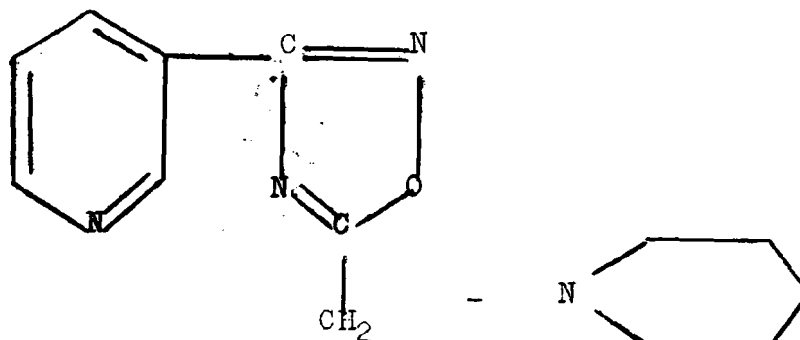
ejemplo 3

Preparación del 3-(beta-piridil)-5-piperidinometil-1,2,4-oxa-
diazol.

5.-

Se procede como en el ejemplo 2, reemplazando
la dietilamina por la piperidina, y se obtiene el derivado 3-
(beta-piridil)-5-piperidinometil-1,2,4-oxadiazol de fórmula:

10.-



15.-

el punto de fusión del producto es de 255°C.

El análisis ponderal del producto en forma
de diclorhidrato ha dado los siguientes resultados:

20.-

Fórmula bruta: $C_{13}H_{16}N_4O, 2HCl$

Calculado Hallado

C = 49,21 C = 49,40

H = 5,67 H = 5,82

N = 17,66 N = 17,55

25.-

O = 5,04 O = 5,--

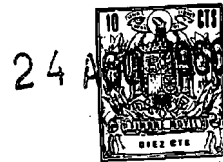
Cl = 22,39 Cl = 22,25

El espectro del diclorhidrato está reprodu-
cido en la figura 2 de los dibujos adjuntos.

EJEMPLO 4

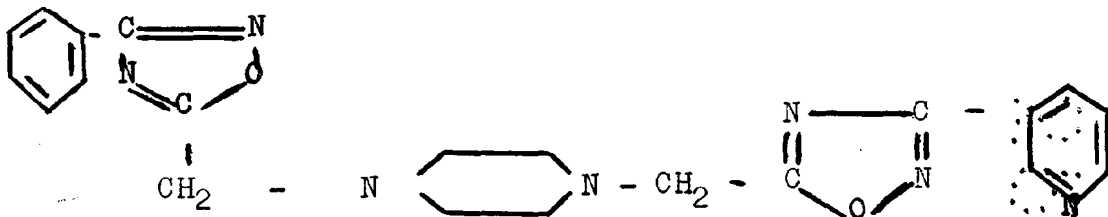
30.-

Preparación de la bis- { N- [3-(beta-piridil)-1,2,4-oxadiazol-
5-il] metil } piperacina.



Se procede como en el ejemplo 2 reemplazando la dietilamina por la piperacina (1 molécula por molécula de derivado clorado), y se obtiene el derivado bis- {N- [3-(beta-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] metil } piperacina de fórmula:

5.-



10.-

El producto se funde a 171,5°C - 172°C; su diclorhidrato se funde a 206°C.

Su análisis ponderal da los siguientes valores:

15.-

Fórmula bruta de la base:	$C_{20}H_{20}O_2 N_8$
Calculado	Hallado
C = 59,39	C = 59,51
H = 4,98	H = 5,12
N = 27,70	N = 27,65
O = 7,91	O = 8,04

20.-

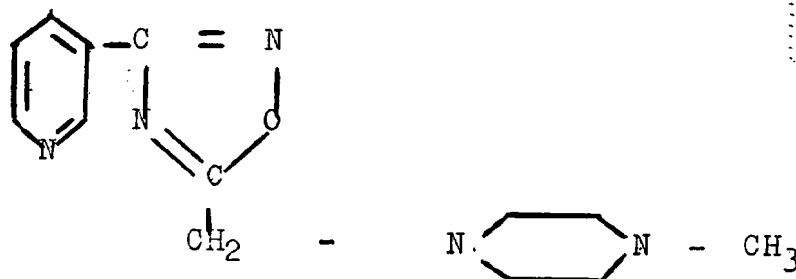
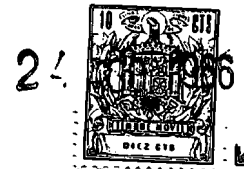
Fórmula bruta del diclorhidrato:	$C_{20} H_{20} O_2 N_8$	$2HCl$
Calculado	Hallado	
Cl = 14,86	Cl = 14,40	

25.-

El espectro infrarrojo del diclorhidrato está reproducido en la figura 3 de los dibujos adjuntos.

EJEMPLO 5

Preparación del 3(beta-piridil)-5-N-metil-piperacinometil-1,2,4-oxadiazol de fórmula química:



5.-

10.-

En un matr az de 3 litros, se introduce 1 mol de 3-beta-piridil- 5-clorometil-1,2,4-oxadiazol anteriormente preparado en el ejemplo 1, 2 litros de acetona anhidra y 2 moles de N-metilpiperacina. Se mantiene la mezcla en contacto durante 12 horas, luego se dispone en reflujo durante 8 horas aproximadamente. Se filtra el precipitado de clorhidrato de N-metilpiperacina formado; se concentra en seco, se recupera el éter -- para obtener una solución que se concentra nuevamente después de la filtración. Después de la refrigeración, se recoge por filtración el producto formado que se lava seguidamente con ciclohexano y pentano.

15.-

20.-

El rendimiento es igual al 75% del rendimiento teórico.

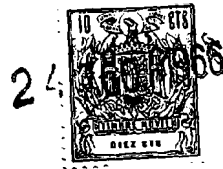
El producto obtenido ha sido analizado ponderalmente y se han obtenido los siguientes resultados:

25.-

	Teórico %	Hallado %
C	60,21	60,23
H	6,6	7,03
N	27,01	26,82
O	6,17	6,34

30.-

Este producto presenta un punto de fusión de 70 C; se han preparado dos sales clorhidricas: un monoclorhidrato de



fusión (Köfler) 187°C, un triclorhidrato monohidratado de fusión (Köfler) 180°C.

En las figuras 4 y 5 adjuntas, se indican los espectros infrarrojos y de resonancia magnética nuclear respectivamente de la base 3-beta-piridil-5-N-metil-piperácinometil-1,2,4-oxadiazol.

5.-

El espectro de R.M.N. concuerda con la fórmula prevista:

- en la región de los aromáticos se observan múltiples características del tipo de sustitución propuesta en beta hacia 9,3 - 8,6 y 8,8 - 8,15 y 8,5 y 7,2; 7,5 p.p.m.

10.-

Se observa también:

- un pico hacia 3,9 (CH₂)
- un macizo simétrico 2,9 y 2,3 (piperacina)
- un pico hacia 2,25 (N-CH₃).

15.-

EJEMPLO 6

Se ha preparado procediendo del mismo modo que en el ejemplo 5, el 3-(beta-piridil)-5-dimetilaminometil-1,2,4-oxadiazol, cuya fórmula bruta es C₁₀H₁₂N₄O y cuyo diclorhidrato presenta un punto de fusión de 212°C.

20.-

EJEMPLO 7

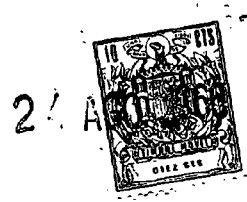
Se ha preparado procediendo del mismo modo que en el ejemplo 5, el 3-(beta-piridil)-5-morfolinometil-1,2,4-oxadiazol, cuya fórmula bruta es C₁₂H₁₄N₄O₂ y cuyo diclorhidrato se sublima a 240°C.

25.-

EJEMPLO 8

Se ha preparado procediendo del mismo modo que en el ejemplo 5, el 3-(beta-piridil)-5-hexametileno-imino-metil-1,2,4-oxadiazol, cuya fórmula bruta es C₁₄H₁₈N₄O y cuyo diclorhidrato presenta un punto de fusión de 205°C.

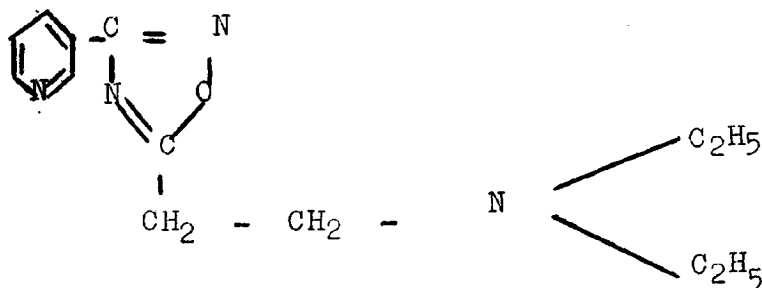
30.-



EJEMPLO 9

Preparación del 3-(beta-piridil)-5-dietilaminoetil-1,2,4-oxadiazol de fórmula química:

5.-



10.-

En un matr az de tres litros con dos tubos y agitación mecánica, se introduce:

- 1 mol de 3-(beta-piridil)-5-cloro-etil-1,2,4-oxadiazol, -- (preparado como se indica al final de este ejemplo).
- 2 litros de acetona anhidra.

15.-

Luego se introduce gota a gota, manteniendo la mezcla de reacción a 0 C aproximadamente, 2 moles de dietilamina anhidra contenidos en 0,5 litro de acetona anhidra. Seguidamente se deja que reaccione la mezcla a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtra el clorhidrato de dietilamina formado, se destila en seco el producto restante, se recupera el éter y se destila nuevamente bajo presión parcial.

20.-

Se obtiene así, con un rendimiento del 80% el 3-(beta-piridil)-5-dietilamino-etil-1,2,4-oxadiazol. La sal de este producto con el ácido clorhídrico es un diclorhidrato que se cristaliza con 2 HCl y 1/2 H2O y su punto de fusión es de 145 -150 C.

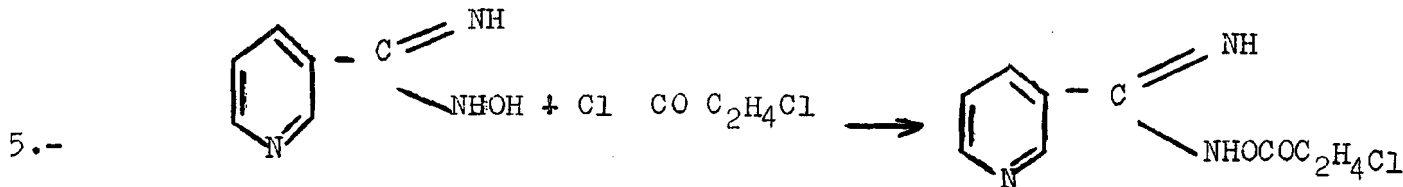
25.-

En este caso, la preparación del producto intermedio el 3-(beta-piridil)-5-cloroetil-1,2,4-oxadiazol se efectúa, según el esquema general indicado más arriba, especialmente por analogía con el análogo 5-clorometilo del ejemplo

30.-



l por reacción sobre la amidoxima con el cloruro de cloropropionilo, siendo la reacción:



que se cicliza seguidamente.

10.- La toxicidad de todos los productos anteriormente mencionados es extremadamente baja; la DL 50 calculada según el método gráfico de J.F. LITCHFIELD y F. WILCOXOM (J. Pharm. Exp. Ther. 1949 - 96 p. 99-113) en los ratones, ratas y cobayas es siempre superior a 300 mg/kg.

15.- La DL 50 en los ratones por vía oral es de 500 mg/kg, y por vía intraperitoneal, es superior a 300 mg/kg. En la rata, por vía oral, es superior a 1 gr/kg.

En el caso del salicilato de 3-(beta-piridil)-5-dietilamino-metil-1,2,4-oxadiazol, (compuesto del ejemplo 2) se ha obtenido:

20.-

ratón macho DL 50	: 640 mg/kg.
cobaya hembra DL 50	: 980 mg/kg.

y en el caso del 3-(beta-piridil)-5-N-metilpiperacinometil-1, 2,4-oxadiazol (compuesto del ejemplo 5):

25.-

ratón macho DL 50	: 345 mg/kg.
rata hembra DL 50	: 840 mg/kg.
cobaya hembra DL 50	: 990 mg/kg.

La actividad antitusiva, antisecretoria, nasofaríngea y antiinflamatoria, al nivel pulmonar, de los nuevos derivados de acuerdo con la invención ha quedado evidenciada del modo siguiente en los animales:

30.-



- Cobayos hembras que pesan de 180 a 330 gr. reciben, por vía intraperitoneal, una dosis de 40 mg/kg de producto en solución acuosa: 30 minutos después de esta inyección se disponen los animales, durante 5 minutos, en un recinto herméticamente

5.- cerrado donde se hace circular una corriente de oxígeno (1,6 l/minuto) que ha burbujeado en una solución acuosa de acroleína a 0,25%. Pasado este tiempo, se retiran los animales del recinto y el observa el número y la intensidad de las toses; así como la intensidad de la secreción nasal durante los cinco minu-

10.- tos que siguen a la exposición al aire libre. Se observa la intensidad de la tos por el siguiente baremo:

- tos fuerte : 2
- tos media : 1
- tos débil : 0

15.- y se observa la importancia de la secreción nasal de los animales por el siguiente baremo:

- Muy abundante : 4
- abundante : 3
- media : 2
- débil : 1

20.-

Durante los tres días siguientes, los animales reciben cada día el mismo producto a estudiar, en la misma dosis y por la misma vía. 24 horas después de la última administración, se sacrifican los animales tratados y sus pulmones se echan en líquido de Bouin para su examen histológico.

25.-

La intensidad de la alveolita pulmonar observada microscópicamente queda establecida de acuerdo con el siguiente baremo:

- La alveolita edematosa maciza con obstrucción prácticamente completa de los alvéolos pulmonares lleva la cotación

30.-

5.



- El aspecto normal de los pulmones de cobayas que no han sufrido el tratamiento con acroleina lleva la cotación 1.

5.- - Las cotaciones 2, 3, 4 indican los estados intermedios con aumento creciente de las lesiones.

10.- Los resultados de estos tests están indicados en el cuadro I en el que se ha añadido a título comparativo, los resultados obtenidos con el PRILON, (dosis 40 mg/kg), el salicilato de sodio (antiinflamatorio clásico - dosis 100 mg/kg) y la hidrocortisona (dosis 10mg/kg).

Los productos experimentados son:

- A.- diclorhidrato de 3-(beta-piridil)-5-dietilaminoetil-1,2,4-oxadiazol (compuesto del ejemplo 9).
- 15.- B.- Salicilato de 3-(beta-piridil)-5-dietilaminometil-1,2,4-oxadiazol (compuesto del ejemplo 2).
- C.- Triclorhidrato monohidratado de 3-(beta-piridil)-5-N-metilpiperacinometil-1,2,4-oxadiazol (compuesto del ejemplo 5).
- D.- Diclorhidrato de 3-(beta-piridil)-5-hexametilenoimino-metil-1,2,4-oxadiazol (compuesto del ejemplo 8).
- 20.- E.- (Compuesto del ejemplo 3).
- F.- (Compuesto del ejemplo 4).



CUADRO I

	Compuesto utilizado	en los 10 minutos de observación	después de 5 minutos al aire libre	Intensidad de la secreción nasofaríngea	Intensidad de la alveolita		
5.-		Intensidad total	Número de toses fuertes	Intensidad total	Número de toses fuertes		
	Testigo	57	10	15	4	2,8	5
10.-	Compuesto del ejemplo 2	30	7,5	6	1,5	2,0	2
	Compuesto del ejemplo 3	32	7,5	8	4	2,8	-
	Compuesto del ejemplo 4	22	7,2	10	5	2,8	-
15.-	Compuesto del ejemplo 5	28	7	7	1,2	2,0	1,7
	Compuesto del ejemplo 8	26	8	11	3	2,2	4,4
	Compuesto del ejemplo 9	53	10	15	4	2,5	4,1
	Prilon	38	8	5	4	-	3,5
20.-	Salicilato de Na	-	-	-	-	-	4,5
	Hidrocortisona	-	-	-	-	-	3

25.- La actividad antitusiva de estos tipos de compuestos ha sido comparada igualmente con la de la codeína y del Prilon en el test siguiente.

30.- Se ha provocado la tos de acuerdo con una técnica derivada de la de Winter y Flataker. Las cobayas se disponen individualmente en un recinto de vidrio, cilíndrico, provisto de un tapón atravesado por dos canalizaciones que permiten la llegada y la salida de vapores de amoníaco; sobre la canalización de



salida está conectada en derivación una capsula de Marey cuya sensibilidad permite registrar las variaciones de presión del recinto durante los accesos de tos del animal, estando ajustada esta sensibilidad por la corriente gaseosa de salida.

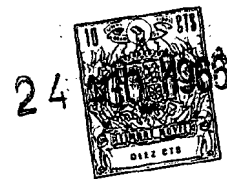
5.- Los vapores irritantes se obtienen por burbuja de una corriente de oxígeno a través de una solución que contiene 10 ml de amoniaco de 22° Bé por 100 ml de agua. La exposición del animal a los vapores dura siempre 5 minutos. Cada animal es sometido a un ensayo testigo; una hora después recibe la substancia a estudiar luego se dispone nuevamente en el recinto 30 minutos después de la administración de la droga.

10.- En comparación con un grupo de cobayas que no han recibido más que suero salado isotónico, 4 lotes de 5 cobayas han recibido Prilon y los compuestos de acuerdo con la invención por vía intraperitoneal, en solución acuosa, a una dosis de 40 mg/kg; la codeína ha sido administrada por la misma vía en dosis de 30 y 5 mg/kg.

15.- Los resultados figuran en los cuadros II a IV adjuntos; la significación estadística de la inhibición porcentual ha sido calculado siguiendo el método de los pares.

20.- Aparece en el examen de los cuadros II a IV que el compuesto del ejemplo 4 posee una acción antitusiva semejante a la de la codeína para dosis "absolutas" comparables.

25.- En el cuadro IV se ha tratado la acción de los productos sobre el número de toses de expectoración; el compuesto del ejemplo 4 lo reduce de manera considerable.



CUADRO II

INFLUENCIA SOBRE EL NUMERO DE ACCESOS DE TOS

5.- núm.	Cobayas	controles		prilon		compuesto del ejm. núm2		compuesto del ejm. 4	
		antes	después	antes	después	antes	después	antes	después
	1	17	20	30	12	57	32	11	4
	2	70	25	32	37	14	31	44	15
10.-	3	24	15	20	27	22	32	36	28
	4	27	15	31	16	44	23	34	26
	5	16	20	74	34	31	15	48	12
	6	24	23	-	-	-	-	-	-
=====									
15.-	Total	178	118	187	126	168	133	173	85
	Inhibición								
	procentual	- 33 p.100	- 32 p. 100	- 20 p. 100	- 50 p. 100				
	Significa-								
	ción esta-								
20.-	dística.	0,2 < P < 0,3				0,02 < P < 0,05			



CUADRO III

INFLUENCIA DE LA CODEINA SOBRE EL NUMERO DE ACCESOS DE TOS

5.-	Cobaya núm.	Codeína 30 mg/kg		Codeína 5 mg/kg.	
		antes	después	antes	después
	1	26	9	38	13
10.-	2	14	13	36	30
	3	12	3	42	17
	4	17	4	47	32
	5	34	16	39	13
	6	55	13	60	20
15.-	=====				
	Total	158	58	262	125
	Inhibición porcentual	- 60 p. 100		- 50 p. 100	
20.-	Significación estadística	0,02 < P < 0,05		0,001 < P < 0,01	



CUADRO IV

INFLUENCIA SOBRE EL NUMERO DE LAS TOSES DE EXPECTORACION

5.-	Cobayas nº.	controles		prilon		compuesto del ejemplo 2		compuesto del ejemplo 4	
		antes	después	antes	después	antes	después	antes	después
	1	9	13	20	4	29	16	0	0
	2	29	21	0	27	0	9	22	12
10.-	3	16	12	7	13	10	18	21	20
	4	15	7	12	9	25	18	20	18
	5	4	11	28	23	11	0	17	0
	6	12	8	-	-	-	-	-	-
=====									
15.-	Total	85	72	67	76	75	61	80	50
Inhibición									
procentual		- 15 p. 100	+ 13 p. 100	- 18 p. 100	- 13 p. 100				
Significación									
20.-	estadística	0,10 < P < 0,20							



Igualmente, se ha observado una actividad no despreciable del salicilato de 3-(beta-piridil)-5- dietilaminometil-1,2,4-oxadiazol (B) (compuesto del ejemplo 2) y del triclorhidrato monohidratado de 3-(beta-piridil)-5-N-metilpiperacino-
 5.- metil-1,2,4-oxadiazol (C) (compuesto del ejemplo 5) sobre la ascitis experimental de la rata. Se utiliza como test la ascitis al formol provocada, en la rata, por inyección intraperitoneal de 1 ml de formol de 1%. 19 horas más tarde, se sacrifican las ratas se recoge el líquido peritoneal después de la
 10.- parotomía central y se mide cuidadosamente su volumen. Se practica un determinado número de exámenes a la vez del líquido de ascitis y del suero sanguíneo.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

15.-	Relación albúmina/globulina en la ascitis	Volumen de la ascitis en ml.		Número de glóbulos blancos para el volumen total de ascitis (x 10 ⁵)	
	testigos (tratados al formol)	1,06 ± 0,1	2,2 ± 0,4	309 ± 115	
20.-	Compuesto del ejemplo 2:				
	40 mg/kg =	0,75 ± 0,06	1,7 ± 0,23	285 ± 66	
	200 mg/kg =	0,79 ± 0,06	1,8 ± 0,3	323 ± 10	
	Compuesto del ejemplo 5:				
	40 mg/kg =	0,74 ± 0,06	1,8 ± 0,29	249 ± 77	
	200 mg/kg =	0,78 ± 0,09	1,8 ± 0,25	188 ± 42	

25.- Finalmente se ha comprobado que el triclorhidrato monohidratado de 3-(beta-piridil)-5-N-metil-piperacino-
 2,4-oxadiazol presenta una acción sobre el sistema cardiovascular del conejo testigo; si a la dosis de 40 mg/kg (por vía intraperitoneal ó intramuscular) no se ha observado prácticamente
 30.- ninguna incidencia sobre el sistema cardiovascular, por el



24

contrario a la dosis de 200 mg/kg (administración por vía intravenosa) se observa una bradicardia, una apnea refleja y sobre todo unas colonias que traducen el efecto central del producto, la incidencia cardiovascular se objetiva entonces por una hipotensión arterial importante y progresiva.

5.-

En terapéutica humana, el monoclorhidrato del compuesto del ejemplo 5 es la sal que parece ser mejor tolerada; ha sido utilizado dando excelentes resultados a dosis diarias comprendidas entre 400 mg y 2 gr. por vía oral y por vía parenteral.

10.-

De una manera general, los nuevos derivados de acuerdo con la invención se pueden administrar al hombre: en forma de comprimidos grageificados, dosificados en 0,1 a 0,2 gr. a razón de 1 comprimido 3 a 4 veces por día, ó bien en forma de supositorios para adultos dosificados en 0,5 gr, a razón de 2 a

15.-

3 supositorios por día ó bien en forma de supositorios para niños dosificados en 0,25 gr. a razón de 2 a 3 supositorios por día

Igualmente se pueden administrar los compuestos protegidos por la presente invención en forma de ampollas de 500 mg. de compuesto activo.

20.-

Seguidamente se indican los ejemplos 10 y 11 consagrados a la preparación de formas farmacéuticas apropiadas por medio de los compuestos de la presente invención .

EJEMPLO 10

Preparación de los comprimidos grageificados.

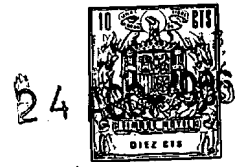
25.-

Se preparan los comprimidos grageificados utilizando un compuesto de acuerdo con la invención en las siguientes proporciones para realizar el núcleo según los métodos clásicos.

Compuesto de la invención 100 mg.

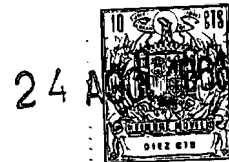
30.-

polividona 5 mg.



lactosa	73 mg.
almidón de maíz	20 mg.
estearato de magnesio	2 mg.
	<hr/>
Total	200 mg.

- 5.- Para la realización del recubrimiento se utilizan los siguientes ingredientes: barníz, goma laca, talco, gelatina, óxido de titanio, azúcar blanca, cera de Carnauba. El comprimido grageificado terminado pesa 350 mg.
- 10.- EJEMPLO 11
Preparación de las ampollas.
Se realizan las ampollas de acuerdo con los métodos clásicos utilizando 500 mg. de compuesto activo de la invención en 5 cm³ de agua destilada. Se eleva el pH a 5 añadiendo ácido cítrico, por ejemplo.
- 15.- Se procede al estudio clínico de los compuestos de la presente invención, la tolerancia ha demostrado ser perfecta en todos los casos.
A título de ejemplo, se indican a continuación algunos resultados de un estudio clínico llevado a cabo en -- unos 30 casos, empleando el monoclóridato de 3-(beta-piridil)-5-N-metilpiperacinoetil-1,2,4-oxadiazol (compuesto del ejemplo 5).
Señor BA.... 63 años.
- 20.- El enfermo es asmático, en plena crisis de insuficiencia respiratoria con disnea, cianosis, y expectoraciones fluidas muy importantes.
Se puso en tratamiento el enfermo con el compuesto del ejemplo 5 por vía intramuscular a una dosis de 1 --
- 30.- gr/día en 2 inyecciones, en asociación con la oxigenoterapia



y antibioticos. La disnea mejora más rápidamente que la expectoración que sigue siendo todavía muy abundante después de 8 días de tratamiento. Es en el curso de la semana siguiente cuando se observa una disminución importante de la expectoración.

5.- El enfermo queda curado al cabo de los 20 días de tratamiento. La tolerancia del producto ha sido excelente en todo momento. Señor CRA.... 60 años.

10.- El enfermo es bronquítico crónico en estado de insuficiencia respiratoria grave con un foco de estertores crepitantes de la base del pulmón izquierdo.

15.- Después del comienzo del tratamiento clásico, se le inyecta, por día, 0,50 gr. del compuesto del ejemplo 5, por vía parenteral; se observa una mejora importante de la disnea y la desaparición de las expectoraciones al cabo de los 7 días de tratamiento.

Señor PIT.... 42 años.

20.- El enfermo presenta una rinoфаринgitis. El tratamiento consiste en la administración de 6 comprimidos del compuesto del ejemplo 5 dosificados en 0,100 gr. por día, durante 4 días. Mejora rápida del estado general y recuperación de la actividad del enfermo.

Señor RAB.....

25.- El enfermo se halla en estado de insuficiencia respiratoria grave por lo que se ha practicado una traqueotomía. El tratamiento consiste en la administración de 0,5 gr. del compuesto del ejemplo 5 por día por vía parenteral. Al cabo de los 11 días de tratamiento se observa una disminución muy importante de la disnea y del volumen de las expectoraciones.

N O T A

30.-

La Patente de Invención que se solicita para Es-



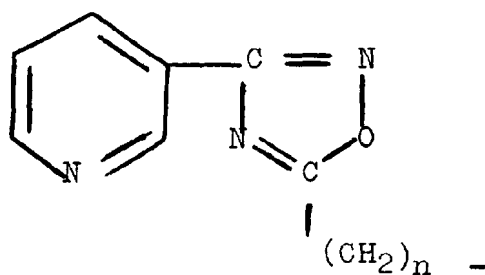
pañá por veinte años, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS 3-(BETA-PIRIDIL)-5-AMINOALQUIL-1,2,4-OXADIAZOLES N(AMINO)-SUBSTITUIDOS" con prioridad de las demandas de Patentes en Inglaterra núm. 35.424, de 18 de Agosto de 1.965 y núm. 30.793, de 8 de Julio de 1.966, según las características esenciales de las siguientes:

5.-

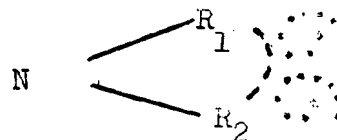
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos 3-(beta-piridil)-5-aminoalquil-1,2,4-oxadiazoles N(amino)-substituidos, de la siguiente fórmula:

10.-



15.-



(I)

20.-

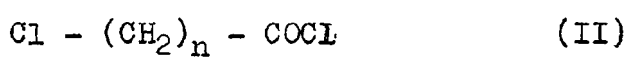
en la que:

R_1 y R_2 pueden ser idénticos o diferentes y representar cada uno un radical alquilo inferior que tiene como máximo dos átomos de carbono, ó bien R_1 y R_2 pueden participar, cerrándose como indica la línea de puntos, con el átomo de nitrógeno, con el que están ligados, en un heterociclo eventualmente sustituido, tal como la piperidina, piperacina y análogo, y en la que "n" es un número entero comprendido entre 1 y 4, inclusive, la cadena alquilo representada por $(CH_2)_n$ puede ser lineal ó ramificada y sus sales de adición de ácidos, de una manera en sí conocida por A) la ciclización de una halogeneacilamidoxima,

30.-



a su vez obtenida por (a) reacción de una cianopiridina sobre el clorhidrato de hidroxilamina con formación de una amidoxima, seguido de (b) reacción de la amidoxima obtenida con un cloruro de halogeneacilo para formar la halogenoacilamidoxima, la ciclización da lugar a la obtención de un 3(piridil)-5-cloroalquil-1,2,4-oxadiazol, seguido de (B) la substitución del átomo de cloro del grupo 5-cloro-alquilo del compuesto ciclizado así obtenido según (A) por un grupo amino, estando caracterizado dicho procedimiento porque se introduce en reacción como cianopiridina inicial la 3-cianopiridina, con el clorhidrato de hidroxilamina, se hace reaccionar la beta-picolilamidoxima resultante con un cloruro de cloroacilo de fórmula:



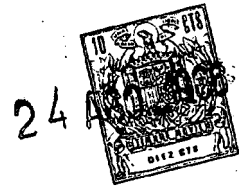
en la que "n" está definido como anteriormente para la fórmula (I), se añade carbonato de sodio y se recoge la beta-picolil-N-(cloro-acil)-amidoxima, se somete el compuesto así obtenido a una ciclización de acuerdo con la fase (A) antes mencionada con formación de 3-(beta-piridil)-5-cloroalquil-1,2,4-oxadiazol y se hace reaccionar el compuesto así formado, poniéndolo en reacción en la fase (B) antes mencionada, con una amina de fórmula:



en la que R₁ y R₂ están definidos como se ha especificado más arriba para la fórmula (I), y se obtienen los compuestos de la fórmula (I), antes mencionada, que se hacen reaccionar eventualmente con ácidos para obtener sus sales de adición de ácidos.

2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos 3-(beta-

piridil)-5-aminoalquil-1,2,4-oxadiazoles N(amino)-substituidos,



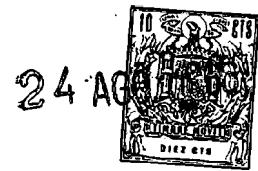
según la reivindicación 1ª de acuerdo con el cual se utilizan dos moles de una monoamina de fórmula (III) por mol de compuesto 5-cloroalquilo, en la fase (B) obteniendo una mono-amina -- substituida de fórmula (I).

5.- 3ª.- Procedimiento de preparación de nuevos 3-(beta-piridil)-5-aminoalquil-1,2,4-oxadiazoles N(amino)-substituidos, según la reivindicación 1ª, de acuerdo con el cual se utiliza un mol de una diamina de fórmula (III) por mol de compuesto 5-cloroalquilo, en la fase (B), obteniendo una diamina N,N'-bis-substituidas de fórmula (I).

10.- 4ª.- Procedimiento de preparación de nuevos 3-(beta-piridil)-5-aminoalquil-1,2,4-oxadiazoles N(amino)-substituidos, según la reivindicación 3ª, en la que la diamina utilizada es la piperacina.

15.- 5ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS 3- (BETA-PIRIDIL)-5-AMINOALQUIL-1,2,4-OXADIAZOLES N (AMINO)-SUBSTITUIDOS.

.... /....



Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara y dos dibujos correspondientes.

Madrid, 24 AGO. 1966

LABORATOIRE TORAUDE

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRENZO
P. P.

Firmado: M.^a Dolores Jorquera



24

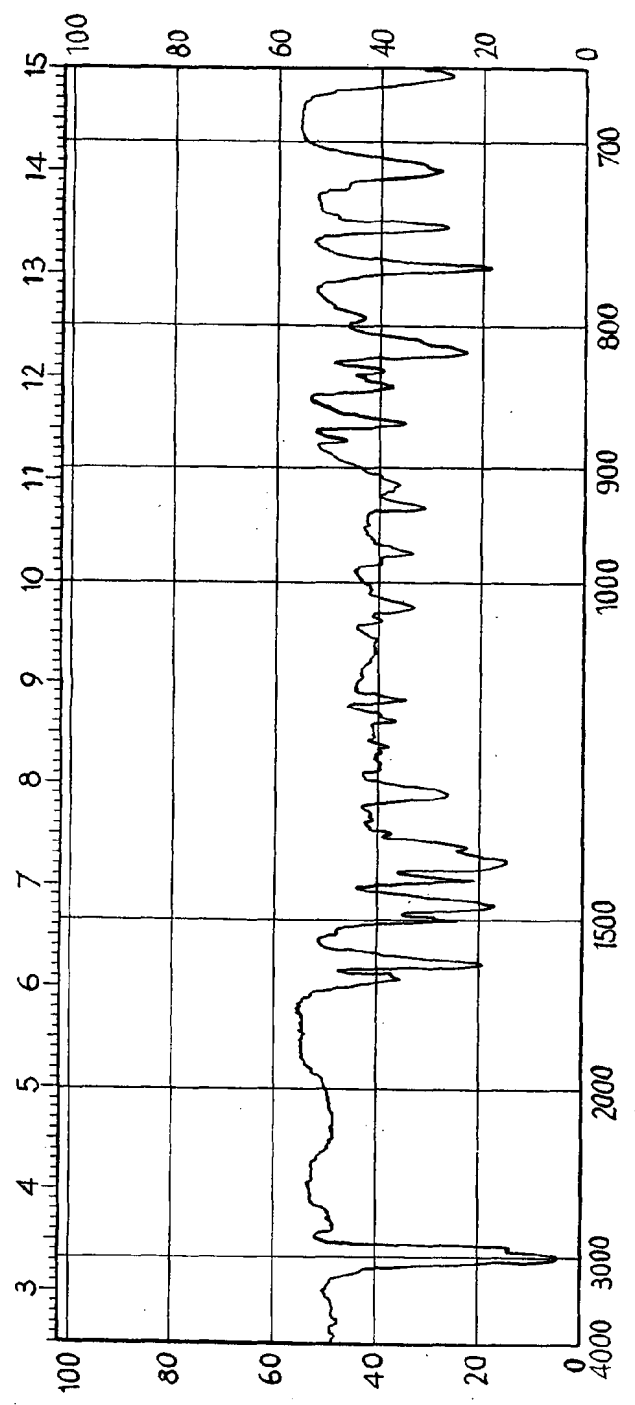


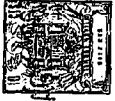
Fig. 1

Madrid 18 AGO 1966
 LABORATOIRE TORAUDE
 P. R.
 FRANCISCO GARCIA CABRERO
 P. R.

[Handwritten signature]
 FRANCISCO GARCIA CABRERO
 P. R.

Escala variable

Escala: M³ COLEMAN PORTER



24

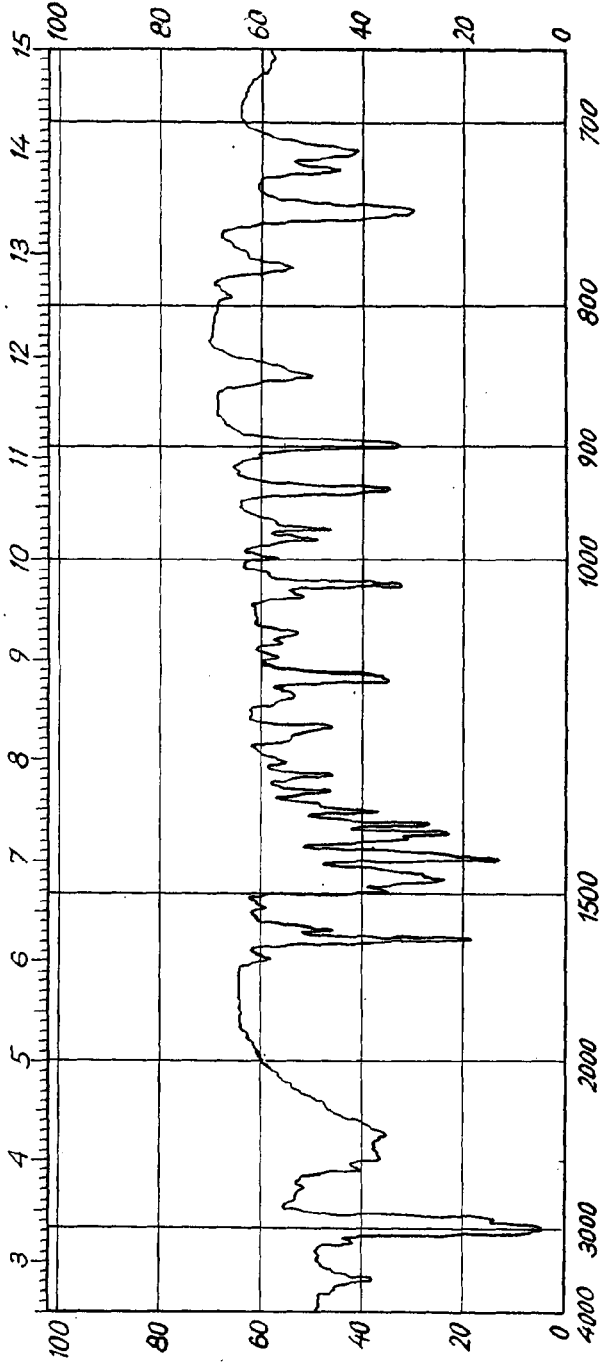


Fig. 3

Madrid, 18 AGO 1966

LABORATOIRE TORAUDE
P. R.

FRANCISCO GARCIA CABRERO
P. R.

Atestado: M. Toraude

Escala variable



24 AGO 1966

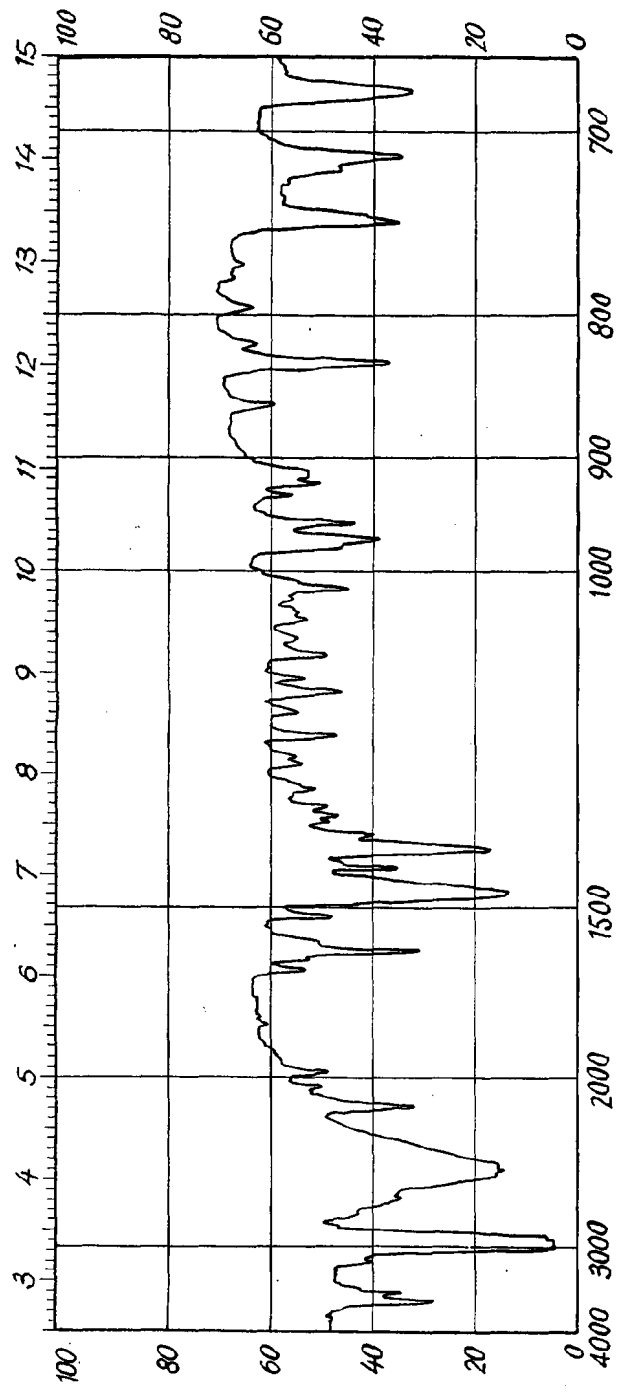


Fig. 2

Madrid, 18 AGO 1966
 LABORATOIRE TORAUDE
 P. C.
 FRANCISCO GARCIA CABRIZO
 P. P.

Francisco Garcia Cabrizo
 Firmado: M.ª Dolores Jovera

Escala variable

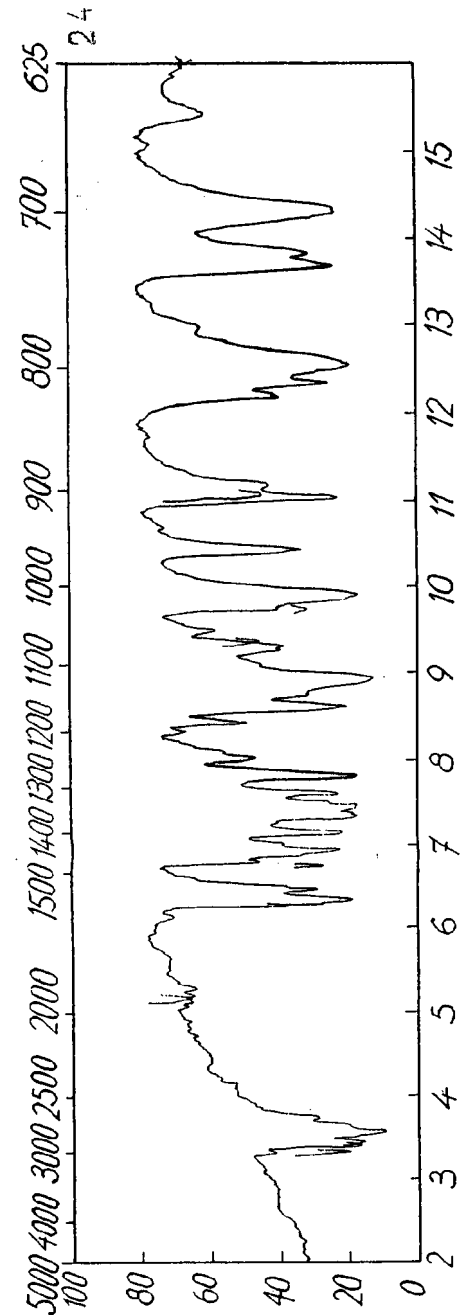


Fig. 4

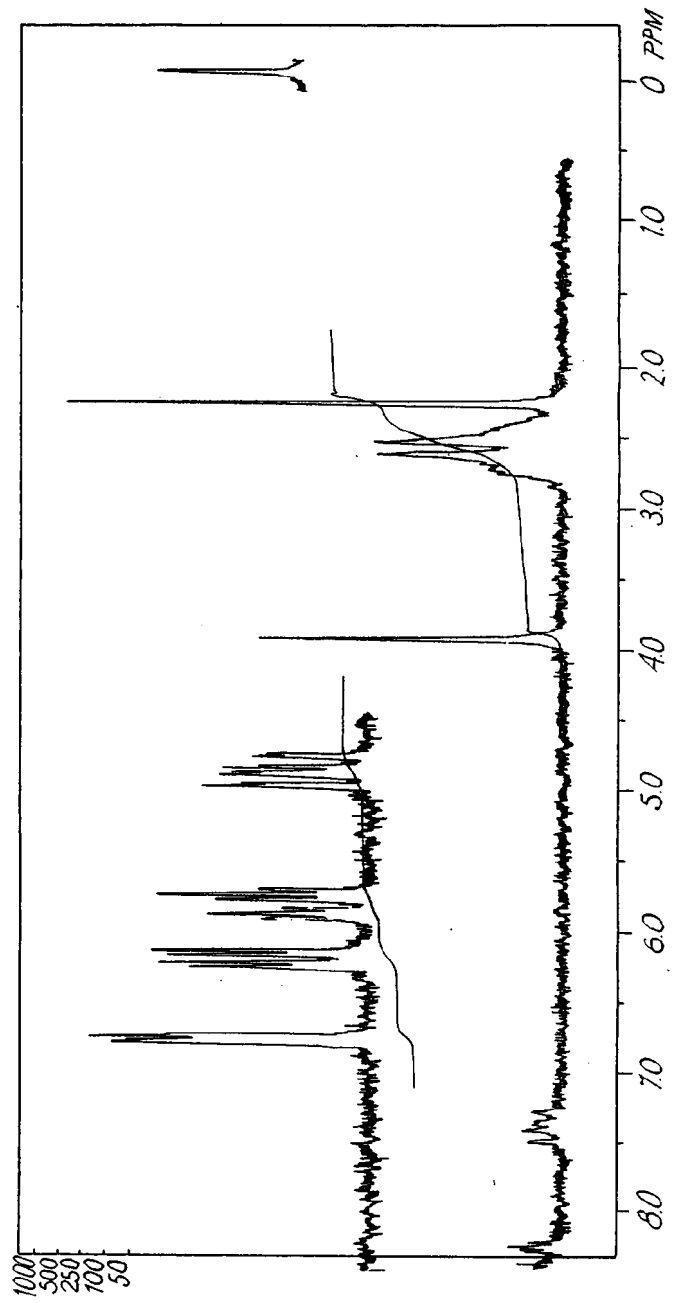


Fig. 5

Madrid, 18 AGO. 1968
 LABORATOIRE TORAUDE
 P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERO
 P. P.
F. G. C.
 Firmado: M.ª Dolores Jorquera

Escala variable