

387410¹

P. 46.740

PC cas 44

387410



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>B</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SOCIÉTÉ D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

~~entidad y de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

con domicilio en 16 rue Kléber, Issy-les-Moulineaux,

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS SALES DE MONOESTERES DE PIRIDOXINA"

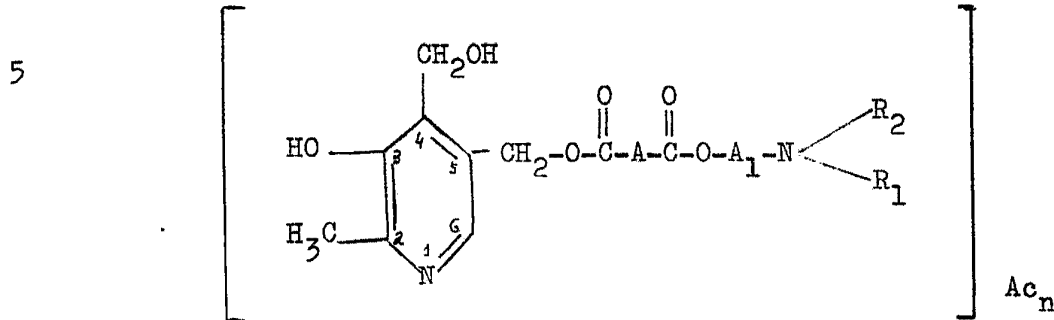
(Clase Internacional CO7d)

387410



Esta invención se refiere al procedimiento de

preparación de nuevas sales de monoésteres de piridoxina que tienen la fórmula general:



en la que:

- A y A₁ representan cada uno un radical alcohileno con una cadena de hasta 16 átomos de carbono, o un radical amino-hidrocarburo, por ejemplo un radical amino-alcohileno tal como

$$\begin{array}{c} \text{-CH-(CH}_2\text{)}_p\text{-} \\ | \\ \text{NHR} \end{array} \quad \text{ó} \quad \begin{array}{c} \text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-CH-} \\ | \\ \text{NHR} \end{array}$$

15

el que

- R representa un átomo de hidrógeno o un grupo CH₃CO,

- siendo p 1 ó 2.

20 - R₁ y R₂ o bien representan cada uno un radical alcohilo que contiene hasta 5 átomos de carbono, estando dichos radicales separados, o bien formando con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico.

- Ac representa un ácido farmacéuticamente aceptable,

25 - n es un número entero que toma el valor 1, 2 ó 3

Las sales de los ésteres según esta invención tienen actividad terapéutica, y pueden prepararse según esta invención haciendo reaccionar piridoxina, que tiene bloqueados sus grupos -OH y -CH₂OH de las posiciones 3- y 4-, con un compuesto que tiene la fórmula general ClCO-A-COO-

30

387410



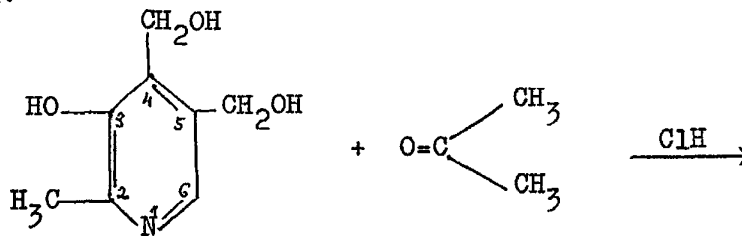
-A₁-NH₁R₂, en la que los símbolos son como se han definido anteriormente, y liberando después el bloqueo de los grupos -OH y -CH₂OH en las posiciones 3- y 4- del anillo de piridoxina. Los ésteres así obtenidos son tratados después con un ácido farmacéuticamente aceptable, para obtener una sal aceptable. La secuencia de reacción se ilustra a continuación como ejemplo:

5

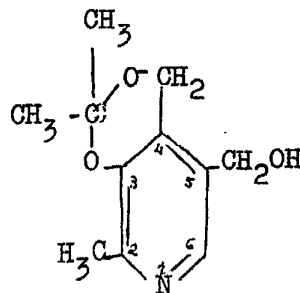
a/- Bloqueo de las dos funciones de alcohol de la piridoxina:

na:

10



15



20

(I)

El compuesto I resultante se obtiene en forma de su clorhidrato y se trata con CO₃Na₂ para obtener la base libre.

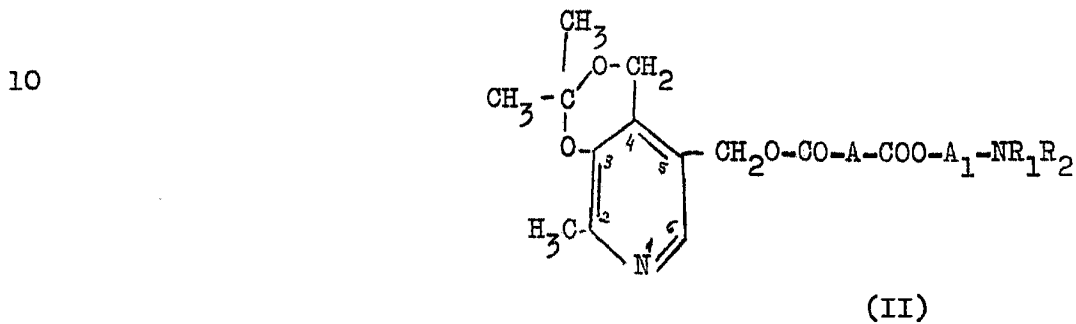
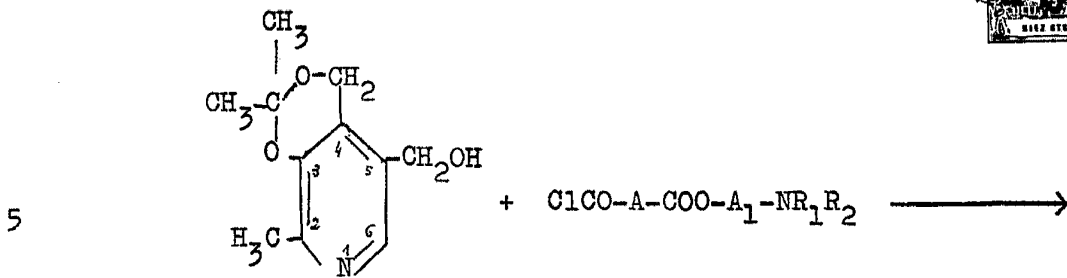
25

La elección de acetona no es crítica: podría usarse alternativamente cualquier agente usual de bloqueo.

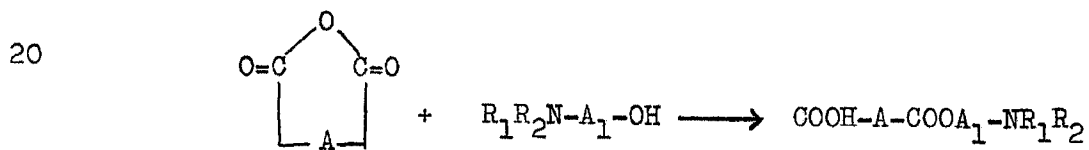
b/- Tratamiento del compuesto obtenido en (a) con el cloruro de ácido apropiado:

30

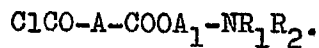
387410



15 El cloruro anterior puede obtenerse por reacción del anhídrido del ácido correspondiente con el amino alcohol sustituido, para formar el monoéster de amino alcohol sustituido según el esquema de reacción

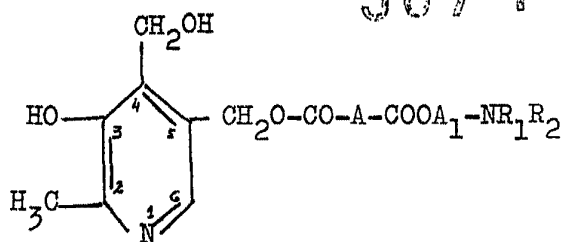


y este monoéster, tratado con Cl_2SO , da el cloruro:



25 c/ - Liberación del OH y CH_2OH en las posiciones 3- y 4- tratando el compuesto (II) con un ácido, para formar un compuesto según la invención.

387410



5 Podría usarse otro procedimiento al sustituir la acetona por un agente de bloqueo diferente.

/ - El compuesto (III) puede hacerse reaccionar opcionalmente con un ácido para dar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

/ - DIMETILAMINOETANOL Y 5-alfa-PIRIDOXINA-SUCCINATO

/ - Bloqueo de las dos funciones de alcohol de la piridoxina:

15 En un matraz de cuatro litros, provisto de un agitador, se vertieron 2'1 litros de acetona pura y anhídrida, y se añadieron bajo agitación 100 g. de clorhidrato de piridoxina seco. La mezcla se enfrió a 0°C, agitando al mismo tiempo, y después se hizo burbujear ClH gaseoso a través de la disolución durante 6 horas. Pasada otra hora, se dejó aumentar la temperatura hasta la temperatura ambiente, y la agitación se mantuvo durante una hora más. La mezcla se enfrió después a -15°C, y se obtuvo la correspondiente 3,4-isopropilideno piridoxina en forma de su clorhidrato (100 g). La base libre se obtuvo por tratamiento con una disolución de CO_3Na_2 .

25 Se obtuvieron 82 g. de base (compuesto A), que fundía a 111°C.

30 - Preparación y reacción del cloruro de monosuccinato de dimetil-aminoetanol.

387410



100 g. de anhídrido succínico, 100 g. de dimetilamino etanol, y 100 ml. de acetona anhidra se colocaron en un matraz de dos litros, y se sometieron a reflujo durante 3 horas. La disolución fué concentrada después a un tercio de su volumen original por evaporación, y enfriada. Se formó un precipitado, que se separó y recristalizó a partir de acetona.

Se obtuvieron 140 g. de producto, con un punto de fusión de 78°C. El cloruro se preparó a partir de este compuesto por tratamiento de 420 g. del compuesto con Cl₂SO recientemente destilado (1'85 litros). Después de eliminar el Cl₂SO que no había reaccionado, el producto obtenido se trató con benceno y se secó, produciendo 620 g. del clorhidrato del cloruro de ácido.

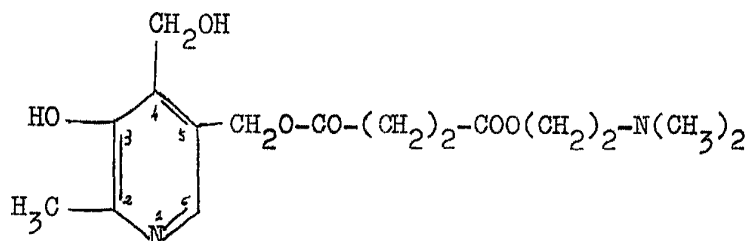
120 g. del compuesto de la operación (a) anterior (0'57 moles) se disolvieron en 0'5 litros de piridina. Después de enfriar se añadieron lentamente durante 90 minutos, a aproximadamente 5°C, 170 g. (0'69 moles) del clorhidrato anteriormente obtenido, disueltos en 0'2 litros de cloroformo. La disolución se agitó durante 10 horas, y después se evaporó hasta sequedad (350 g.). El residuo fué disuelto en 0'3 litros de agua, y se neutralizó con una disolución acuosa de NH₃ saturada con CO₃K₂. Se obtuvo una sustancia aceitosa que fué sometida a extracción con cloroformo. El extracto fué concentrado hasta sequedad (170 g).

c/ - Liberación del OH y CH₂OH en las posiciones 3- y 4-
tratando el compuesto (II) con un ácido, para formar
el compuesto según la invención:

En esta operación el grupo de bloqueo que unía el OH



de la posición 3 al CH_2OH en posición 4 del anillo de piridoxina se rompió por hidrólisis con ácido fórmico. 52 g. del producto de la operación (b) anterior se trataron con 1'650 litros de una disolución de ácido fórmico al 1% y 0'250 litros de alcohol etílico. La mezcla se hizo hervir durante 30 minutos, evaporada, tratada de nuevo con alcohol etílico y evaporada. Se obtuvieron 37 g. de una sustancia aceitosa que tenía la fórmula



(III)

d/ - Formación de sales:

1. Maleato

Se obtuvo el maleato haciendo reaccionar 37 g. (0'115 moles) del producto anterior de la operación (c), disueltos en 120 ml. de acetona, con 27 g. (0'230 moles) de ácido maleico disueltos en 130 ml. de acetona.

Producción: 51 g.

Punto de fusión 134°C.

El fumarato se preparó por un procedimiento perfectamente análogo.

2. N-acetil aspartato

El N-acetil aspartato se obtuvo de una manera análoga a la preparación del maleato, haciendo reaccionar 22 g. (0'64 moles) de la sustancia de la operación (c)

387410



disueltos en 0'1 litro de alcohol etílico, con 22'4 g. de ácido N-acetil-aspartico (1'28 moles) disueltos en 0'3 litros de alcohol etílico. El compuesto era muy higroscópico.

5 Producción: 31'5 g.

II/ GLUTARATO DE DIMETILAMINOETANOL Y 5-ALFA-PIRIDOXINA

La operación (a) es idéntica a la operación (a) del Ejemplo (I). En la operación (b) se usa anhídrido glutárico en lugar de anhídrido succínico.

10 La operación (c) es similar a la operación (c) del Ejemplo (I).

Se obtiene así una sustancia aceitosa que se trata con ácido maleico como en la operación (d) del Ejemplo (I).

15 Se obtiene un producto cristalino de color ocre-blanco que funde a 100-102°C.

III/ SUCCINATO DE N-METIL-N'-ETANOL PIPERAZINA Y 5-ALFA-PIRIDOXINA

La operación (a) es la misma que en el ejemplo (I).

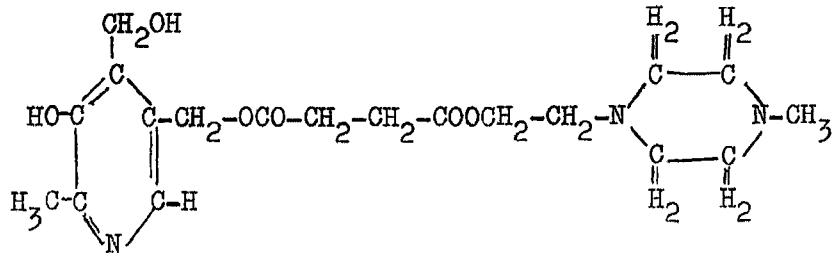
20 El monoclóruo del monosuccinato de N-metil-N'-etanol piperazina se prepara de la misma forma descrita en el Ejemplo (I), operación (b), a partir del anhídrido succínico y N-metil-N'-etanol piperazina, en proporciones estequiométricas, sometidos a reflujo en acetona (lo que conduce al mono-succinato de N-metil-N'-etanol piperazina; punto de fusión: 80-82°C) y el tratamiento posterior de este compuesto con Cl₂SO.

25 La operación (c) se efectúa como en el ejemplo (I) operación (c), y se obtiene una sustancia aceitosa
30 con un rendimiento de 73%. El análisis corresponde a



la fórmula

5



10

Operación (d)- El compuesto de la operación (c) se transforma en una sal por medio de ácido maleico (como en la operación (d) del ejemplo I). Con 3 moléculas de ácido maleico se obtiene el correspondiente tri-maleato, un producto blanco con un sabor amargo y salado, que funde a aproximadamente 142°C.

15

Estos compuestos tienen interesantes propiedades psicoestimulantes, como ilustra el maleato de succinato de dimetilaminoetanol y 5-alfa-piridoxina. El compuesto muestra a dosis de desde 10 mg/kg, por boca, una acción antagonista contra la acción hipotérmica y ptósica de la reserpina. Además, se ha observado una acción muy favorable sobre el mal funcionamiento de la memoria en la rata, y se ha observado una alta actividad sobre la corteza del gato con dosis de un nivel de 25 mg/kg, por vía intravenosa.

20

25

Estos compuestos presentan también una baja actividad: en el caso del compuesto antes citado es LD₅₀ en ratones 1'55 g/kg por boca ó 1'0 g/kg. por vía intrap.)

30

En terapéutica humana se han obtenido muy buenos resultados con pacientes que sufren sicoastenia, síndrome depresivo neurotónico, síndrome traumático craneal subjetivo, por medio de un tratamiento que comprende la administración, per diem, de 4 a 6 cápsulas de gelatina que

387410



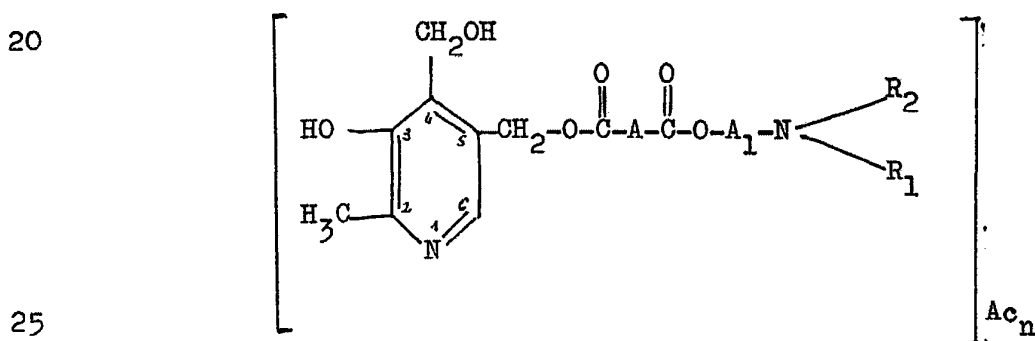
contienen, cada una, 0'250 g. del mismo compuesto. En todos los casos de administración, la tolerancia ha sido perfecta.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 21 de Enero de 1.970, bajo el Nº 2899/70, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10 REIVINDICACIONES

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:

15 1. Un procedimiento de preparación de nuevas sales de monoésteres de piridoxina que tienen la fórmula general



en la que A y A₁ representan cada uno un radical de alcoholeno con una cadena de hasta 16 átomos de carbono o un radical de amino-hidrocarburo, por ejemplo un radical de amino-alcoholeno tal como

$$-\underset{\text{NHR}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_p- \quad \text{ó} \quad -(\text{CH}_2)_p-\underset{\text{NHR}}{\text{CH}}-$$

30

epi

387410



5 donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo CH_3CO ,
siendo p 1 ó 2; R_1 y R_2 o bien representan cada uno un ra-
dical de alcohol que contiene hasta 5 átomos de carbono,
estando separados dichos radicales, o bien formando con el
átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico; Ac representa
un ácido farmacéuticamente aceptable, y n es un número en-
tero que toma el valor 1, 2 ó 3, que consiste en bloquear
las dos funciones de alcohol en las posiciones 3- y 4-, ha-
cer reaccionar después el compuesto así obtenido con el
10 compuesto de la fórmula $\text{ClCO-A-COO-A}_1\text{-NR}_1\text{R}_2$, en la que A,
 A_1 , R_1 y R_2 tienen los mismos significados dados anterior-
mente, deshacer después, en el nuevo compuesto así obteni-
do, el bloqueo de las dos funciones de alcohol en las posi-
ciones 3- y 4-, y tratarlo finalmente con el ácido seleccio-
15 nado para obtener la correspondiente sal de adición de áci-
do farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento de preparación de nuevas sa-
les de monoesteres de piridoxina.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid,

P.A.

10 FEB 1971

25

Alberio de...
Por Poder...

30

JQ

5.2.71