

402285

PATENTE DE INVENCION

Br. 98.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____



402285

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS
CON ACTIVIDAD FIBRINOLITICA O ANTIFIBRINOLITICA.

Solicitante LABAZ, entidad francesa, residente en 39, avenue
Pierre 1er. de Serbie, Paris 8e, Francia.

Int. Cl.²: A61K

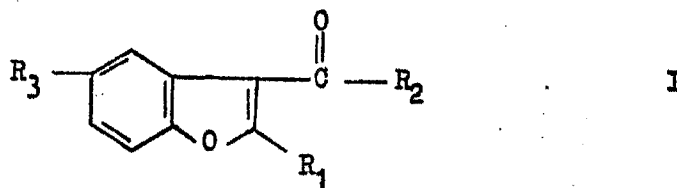
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas a base de derivados de benzofurano farmacológicamente activos y, más particularmente, para preparar composiciones farmacéuticas que poseen propiedades fibrinolíticas o anti-fibrinolíticas.

Se ha descubierto que existe una clase de derivados de benzofurano cuyos miembros individuales exhiben propiedades fibrinolíticas o antifibrinolíticas.

- 2 402285



Por consiguiente, se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica o veterinaria que comprende mezclar, como ingrediente activo esencial, un derivado de benzofurano representado por la fórmula general:



10. en la que R_1 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, ciclohexilo o fenilo, 4-metil-fenilo ó 4-cloro-fenilo; R_2 representa 4-piridilo o el derivado N-óxido del mismo; y R_3 representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, cloro o bromo, o una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, de dicho derivado de benzofurano; con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Se cree que la mayor parte de los derivados de benzofurano de fórmula I son nuevos compuestos y que a pesar de que algunos de dichos compuestos han sido anteriormente mencionados en la literatura no ha sido atribuida a los mismos ninguna actividad farmacológica.

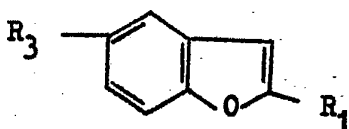
20. Por consiguiente, se proporcionan, como ingredientes activos, útiles en el procedimiento de la presente in-



vención, una nueva clase de derivados de benzofurano consisten-
tentes en los derivados de benzofurano representados por la
fórmula I y las sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables de los mismos, siendo elegidos los valores de

5. R_1 , R_2 y R_3 de tal forma que cuando R_2 es 4-piridilo y R_3
es hidrógeno, R_1 no es un grupo alquilo que contiene de 1 a
3 átomos de carbono, n-butilo o fenilo, y cuando R_2 es 4-piri-
dilo y R_3 es hidróxi, metilo, metoxi, cloro o bromo, R_1 no
es un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono
10. o n-butilo.

Los derivados de benzofurano representados por la
fórmula I pueden prepararse mediante el empleo de un proce-
dimiento conocido, tal como mediante reacción, en presencia
de cloruro de aluminio y preferiblemente en un medio inerte,
15. por ejemplo disulfuro de carbono o dicloroetano, del hidro-
cloruro de cloruro de isonicotinoilo o del cloruro de iso-
nicotineil-N-óxido, con un benzofurano apropiadamente sus-
tituido, representado por la fórmula general:



II

20. en la que R_1 y R_3 se definen como anteriormente en conexión
con la fórmula I. Este procedimiento se describe en *Chimie
Therapeutique* 2, 113 (1967).

POOR
QUALITY

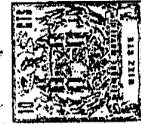
- 4 - 402285



Los materiales de partidas representados por la fórmula II son productos conocidos o por el contrario pueden prepararse mediante procedimientos conocidos, tal y como se describen en J. Chem. Soc. 3688 (1955).

5. Las sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante tratamiento de la base libre con un ácido apropiado, normalmente en presencia de un medio orgánico tal como, por ejemplo, benceno o tetrahidrofurano.
10. Como anteriormente se ha indicado, los derivados de benzofurano de la invención han resultado poseer propiedades fibrinolíticas o antifibrinolíticas que son particularmente eficaces. Su acción no solo se ejerce al nivel de la pared vascular sino también del plasma sanguíneo, un hecho que
15. los diferencia de las numerosas sustancias conocidas que poseen propiedades fibrinolíticas o antifibrinolíticas tales como, por ejemplo, ácido nicotínico, o-(β -hidroxi-etil)-rutosido, etil-tri-O-bencil-3,5,6-D-glucofuranósido y ácido ϵ -aminocaproico.
20. Estas propiedades hacen posiblemente que los compuestos fibrinolíticos de la invención sean valiosos para el tratamiento de desordenes venosos y de estados tromboembólicos (los cuales pueden estar acompañados por lipidemia) y que los compuestos antifibrinolíticos sean valiosos para
25. el tratamiento de síndromes fibrinolíticos agudos, subagu-

402285



dos, latentes y locales.

A continuación se proporciona una lista de casos en donde pueden presentarse síndromes fibrinolíticos:

Agudo: Cirugía general, obstetricia.

5. Subagudo: Enfermedades sanguíneas, cáncer, shock, infecciones agudas, desordenes cianogénicos del corazón, aneurismo, cirrosis.

Latente: Poliglobulismo, trombocitemia, insuficiencia hepática.

10. Local: Cirugía torácica, urología, cirugía ortopédica.

Con respecto en particular al tratamiento de los estados trombo-embólicos, la técnica empleada hasta el presente está basada en los anticoagulantes. Este tipo de medicación, aunque satisfactorio en un cierto grado, no

15. se efectúa sin embargo en ausencia de cierto peligro. A la hora de describir el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, C. RABY realza este hecho en su libro "Biologie des Hemorragies et des Thromboses" (Masson & Cie, 1966).

20. En relación con los anticoagulantes, dicho señor establece: "Cuando dichos compuestos se administran en dosis insuficientes, los mismos no tienen efecto y su protección es puramente ilusoria. Cuando se administran con exceso pueden llegar a ser peligrosos y causar complicaciones hemorrágicas que a veces son fatales. Cuando dichos anticoagulantes son mal elegidos, pueden ser inútiles y peligrosos".



En adición, este mismo autor recomienda que con el fin de combatir estados incipientes o existentes de trombosis, la terapia más lógica debería emplear sustancias que o bien son por sí mismas trombolíticas o bien capaces de intensificar los procesos líticos propios del cuerpo.

5.

A partir de esto, puede llegarse a la conclusión de forma razonable que el agente ideal para combatir los estados trombo-embólicos, independientemente de que constituyan unos estados latentes, incipientes o ya establecidos, deberá ser una sustancia capaz de ejercer una doble acción, en especial:

10.

- disolución completa in situ de trombos
- prevención de la formación de nuevos trombos sin influenciar la coagulabilidad de la sangre.

15.

Diversos ensayos realizados con los compuestos de la invención, indican que los mismos pertenecen a la categoría fibrinolítica que poseen dichas propiedades.

20.

De hecho, se ha observado que los compuestos fibrinolíticos de la invención ejercen un efecto de disolución directo sobre los trombos al nivel de la pared vascular y, en un grado más pequeño, a través del medio del plasma sanguíneo mismo. Adicionalmente, se ha encontrado que dichos compuestos no ejercen ninguna acción anticoagulante o efectos anticoagulantes potenciados, mientras que

25.

al mismo tiempo se crean en las condiciones de la corriente



sanguínea que tiende a evitar la formación de trombos. También se ha encontrado que la acción de los compuestos de la invención, tanto la acción fibrinolítica como la acción antifibrinolítica, es rápida, intensa y prolongada. Finalmente, incluso después de una administración durante un largo periodo de tiempo, no han sido observados signos de habituación.

5. Se han realizado experimentos farmacológicos con vistas a determinar las actividades fibrinolíticas o antifibrinolíticas de los compuestos de fórmula I. El procedimiento seguido fue el de Todd (J. Pathol. Bacter. 78, 281, 1959) adaptado a la vena cava inferior de la rata, como se describe en Arzn. Forschung, 20, 358, 1970.

10. En estos experimentos, se utilizó una sola dosis de 100 mg/kg de cada compuesto estudiado, administrada intraperitonealmente.

15. Se dividieron en dos grupos ratas machos que pesaban 150 - 200 g y que habían permanecido sin recibir alimento alguno durante 24 horas. Los animales de un grupo fueron suministrados con la dosis antes indicada del compuesto a ensayar. Los animales del otro grupo, que constituía el grupo de control, fueron tratados del mismo modo exactamente que los animales del ensayo con la excepción de que el compuesto activo presente en la dosis administrada a los animales del ensayo fue reemplazado por una can-

20.

25.

- 8 402285



tividad equivalente del diluyente o excipiente empleado en la dosis.

- Transcurridos 40 minutos, los animales tratados fueron sacrificados simultaneamente con los animales de control, extrayéndose inmediatamente las venas, las cuales se enjuagaron con una solución salina fisiológica, se congelaron y se cortaron en piezas que tenían un espesor de 20 micras. Sobre cada pieza, se formó una película de fibrina mediante la aplicación de una solución fibrinógena bovina, rica en plasminógeno, y de una solución de trombina.

- Los preparados fueron incubados a 37°C durante 30 minutos, tiempo que los experimentos preliminares habían demostrado ser el periodo de incubación más adecuado. La totalidad de los preparados fueron fijados entonces con una solución al 10 % de formol neutro, manchados con hematoxilina de Harris y cubiertos con gelatina. El examen microscópico reveló tres grados de reacción especialmente:

- Valor = 0 : La película de fibrina permaneció intacta.
- Valor = 1 : Las zonas de lisis en el endotelio estaban diseminadas.
- Valor = 2 : Las zonas de lisis eran más grandes y más o menos unidas.
- Valor = 3 : La fibrina en contacto con el endotelio estaba casi completamente descompuesta.

- El índice fibrinolítico representa la media de los



valores de las reacciones obtenidos para cada incubación.

Se registraron los siguientes resultados. Estos resultados expresan en tanto por ciento las variaciones del índice fibrinolítico de los grupos tratados en comparación con el índice de los animales de control. Una cifra positiva indica un grado de actividad fibrinolítica mientras que una cifra negativa indica un grado de actividad antifibrinolítica.

	R ₁	R ₂	R ₃	Actividad (%)
10.	etilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 110
	<u>n</u> -butilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 61
	etilo	4-piridilo	cloro	- 12
	etilo	4-piridil-N-óxido	hidrógeno	+ 72
15.	<u>n</u> -propilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 83
	etilo	4-piridilo	metilo	+ 67
	etilo	4-piridilo	bromo	+ 13
	isopropilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 176
	2-metil-1-propilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 51
20.	2,2-dimetil-1-propilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 14
	3-metil-1-butilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 48
	fenilo	4-piridilo	hidrógeno	- 35

- 10 - 402285



R ₁	R ₂	R ₃	Actividad (%)
4-cloro-fenilo	4-piridilo	hidrógeno	- 42
2-butilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 21
4-metil-fenilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 21
5. 2-pentilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 8
3-pentilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 66
4-heptilo	4-piridilo	hidrógeno	- 8
<u>n</u> -hexilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 115
<u>n</u> -octilo	4-piridilo	hidrógeno	+ 37
10. ciclohexilo	4-piridilo	hidrogeno	+ 112
metilo	4-piridilo	metoxi	- 40

La tabla anterior demuestra que el compuesto más activo con respecto a la fibrinólisis es la 4-piridil-3-(2-isopropil)-benzofuril-cetona, denominada de aquí en adelante como compuesto A, mientras que la 4-piridil-3-(2-p-clorofenil)-benzofuril-cetona es el compuesto más activo con respecto a las propiedades antifibrinolíticas.

15. Se realizaron ensayos farmacológicos adicionales de acuerdo con la técnica de Todd con el fin de determinar el grado de actividad ejercido en diferentes momentos después de la administración.

20. Una sola dosis intraperitoneal de 100 mg/kg de com-



5. puesto A fue administrada a un grupo de ratas las cuales fueron sacrificadas en diferentes momentos después de la administración. Este ensayo demostró que la actividad del compuesto A era significativa después de 15 minutos, tenía su máximo después de 40 minutos y había desaparecido después de 90 minutos.

10. La misma dosis única fue también administrada a un grupo de ratas, por vía intragástrica, y se adoptó un procedimiento similar. Este ensayo demostró que, mediante esta vía, la actividad del compuesto A era significativa 2 horas después de la administración, alcanzaba su máximo después de 5 horas y había desaparecido después de 15 horas.

15. El mismo ensayo, realizado en ratas, por vía intramuscular, empleando una dosis de 50 mg/kg, demostró que la actividad del compuesto A era significativa después de 1 hora y media, alcanzando su máximo después de 2 horas y media y desapareciendo después de 4 horas.

20. Con fines comparativos, se llevó a cabo un ensayo similar sobre ratas, por vía intraperitoneal, usando las siguientes sustancias, reconocidas por poseer propiedades fibrinolíticas en las personas, y en las dosis indicadas:

<u>Sustancia</u>	<u>Dosis única</u>
o-(β -hidroxi-etil)-rutosido	600 mg/kg
Etil-tri-O-bencil-3,5,6-D-glucofuranosido	500 mg/kg
25. ácido nicotínico	50 mg/kg (tóxico en dosis más elevadas)



5. Los animales fueron sacrificados en diferentes momentos hasta 60 minutos después de la administración y se encontró que ninguna de las sustancias citadas había producido incremento alguno en el índice fibrinolítico al término del periodo de 60 minutos, mientras que los derivados de la invención y en particular el compuesto A había mostrado un incremento apreciable en su índice fibrinolítico después de 40 minutos.

10. Fueron realizados también ensayos con el fin de estudiar la relación dosis/efecto de los compuestos de la invención con respecto a la actividad al nivel de la pared vascular. Aquí, los compuestos fueron administrados a ratas por las vías intraperitoneal e intragástrica.

15. Los animales fueron divididos en diversos grupos que recibieron diferentes dosis de los compuestos a estudiar. Aquellos animales que habían recibido los compuestos por vía intraperitoneal fueron sacrificados en su totalidad 40 minutos después de la administración y se encontró, en el caso del compuesto A, que la actividad era significativa a una dosis de 0,8 mg/kg e incrementaba progresivamente hasta obtener su máximo a una dosis de 10 mg/kg aproximadamente. Los animales que habían recibido los compuestos por vía intragástrica fueron sacrificados 5 horas después de la administración. Aquí, se encontró, en el caso del compuesto A, que la actividad era significativa a una dosis de 1 mg/kg e incrementaba progresivamente hasta obtener su máximo a una

20.

25.



dosis de 12,5 mg/kg.

- En otra serie de ensayos, se administraron 50 mg/kg de compuesto A a ratas, diariamente, durante 3 meses. Se encontró que el índice fibrinolítico que se elevó rápidamente a 170 %, permanecía en este nivel todo el periodo de 3 meses. Esto demuestra que la acción es continua y no tiende a desaparecer, al contrario de lo que ocurre con otras sustancias con propiedades fibrinolíticas, tal como ácido nicotínico, cuya acción desaparece después de 2 ó 3 días.
- 5.
10. La realización de varios ensayos, tal como el ensayo de tiempo Howell, el ensayo de tolerancia de heparina y el ensayo de tiempo de Quick, habían demostrado que los compuestos de la invención no ejercen influencia alguna sobre la coagulación sanguínea.
15. No se observó potencialización alguna de los efectos de anticoagulantes.
- Los compuestos de fórmula I ejercen también un efecto fibrinolítico sobre el plasma, el cual fué evidenciado, in vitro, sobre plasma humano, siguiendo la técnica de Von Kaula (J. Med. Chem. 8, 164, 1965).
20. Para esta finalidad, se prepararon paños de acuerdo con los procedimientos standard a partir de plasma humano recalcificado. Estos paños fueron introducidos en soluciones tamponadas, diluidas de forma incrementada, de compuesto A, mantenidas a 37°C. Los paños, de las diversas so-
- 25.



luciones, fueron examinados después de 24, 48 y 72 horas anotándose el grado de descomposición. A una concentración de 20 mmoles/ml, se presentó la lisis de los paños después de 48 horas. En el mismo ensayo, resultaron ser inactivos el ácido nicotínico, el etil-tri-O-bencil-3,5,6-D-glucofuranosido y el o-(β -hidroxi-etil)-rutosido.

5.

El ensayo de tiempo de lisis de euglobulina y el ensayo de la placa de Astrup, que fueron realizados in vivo sobre el perro no anestesiado, demostraron que los compuestos de la invención son particularmente activos sobre plasma de origen animal. Por ejemplo, se encontró que con el compuesto A, a una dosis diaria de 100 mg/kg, administrada por vía intragástrica a cinco perros no anestesiados, la actividad fibrinolítica se elevaba a 189,2 % en el ensayo de tiempo de lisis de euglobulina y a 113,2 % en el ensayo de la placa de Astrup, en comparación con los mismos ensayos realizados con la sangre de los mismos animales antes de haber recibido el compuesto.

10.

15.

20.

Estos descubrimientos fueron confirmados más tarde con otros perros mediante trombelastografía sobre la fracción euglobulínica del plasma.

Se realizaron otros ensayos farmacológicos de acuerdo con la técnica de Fearnley (Clin. Sci. 16, 645 (1957)) con el fin de determinar el grado de actividad fibrinolítica plasmática ejercida en diferentes momentos después de

25.

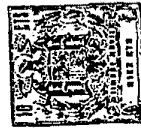


la administración.

5. Este ensayo fue realizado sobre ratas que habían recibido una sola dosis intraperitoneal de 50 mg/kg de compuesto A en forma de una suspensión al 1 % en goma arábiga. Este ensayo demostró que la actividad del compuesto A era significativa después de 20 minutos, alcanzando su máximo después de 40 minutos y desapareciendo después de 80 minutos.

10. Se realizaron también ensayos sobre ratas con el fin de estudiar la relación dosis/efecto de los compuestos de la invención con respecto al plasma. Los animales fueron divididos en grupos los cuales recibieron diferentes dosis intraperitoneales de los compuestos a ensayar. Los animales fueron sacrificados 40 minutos después de la administración y se encontró, en el caso del compuesto A, 15. que la actividad fibrinolítica sobre el plasma era significativa a una dosis de 6 mg/kg aproximadamente e incrementaba progresivamente hasta alcanzar su máximo a una dosis de 25 mg/kg.

20. Con respecto particularmente a la disolución de trombos in situ, se realizaron ensayos sobre perros en los cuales se había provocado artificialmente un trombo. La técnica empleada fue la descrita por Roschlau et al. en Canad. J. Biochem. Physiol., 40, 1919 (1962). De acuerdo 25. con esta técnica, se descubre la arteria femoral, bajo



- anestesia, y se reduce la corriente sanguínea en dos tercios aproximadamente mediante una ligadura. A continuación, se coloca una grapa sobre la arteria a una distancia de 25,4 mm aproximadamente por encima de la ligadura.
5. Se inserta una aguja en la arteria entre la grapa y la ligadura y se pasa un hilo tosco a través de la aguja. La totalidad del interior de la pared arterial se erosiona por medio del hilo el cual se extrae entonces con la aguja. Se quita la grapa y se sutura la herida. Transcurridas 48
10. horas, se anestesia de nuevo el animal y la presencia del trombo se verifica después de eliminar la ligadura. Solo aquellos animales que tenían un trombo ocluido son retenidos para el resto del experimento. El compuesto a ensayar se administra por vía oral tan pronto como se ha formado el
15. trombo. Después de un cierto número de días, el animal se sacrifica y se extrae inmediatamente el segmento de arteria en el cual se ha creado el trombo, sometién dose a una coloración histológica por medio de fuchsina-paraldehído que permite una apreciación exacta del estado del trombo a
20. crear.

En los ensayos experimentales del trombo realizados en apoyo de la invención, se encontró que el trombo fué completamente disuelto por una dosis oral diaria de 100 mg/kg de compuesto A, administrada durante un periodo

25. de 10 días, mientras que se obtuvo el mismo resultado con



25 mg/kg de compuesto A administrado oralmente durante un periodo de 20 días.

Los efectos de los compuestos de fórmula I sobre el nivel de lípidos en la circulación de ratas ovariectomizadas fueron también estudiados por vía intragástrica. Fueron realizados ensayos con el compuesto A a una dosis de 50 mg/kg. Se observó una disminución significativa de la concentración de los glicéridos en la sangre.

10. Se realizaron ensayos de toxicidad sobre ratas y ratones por vías intraperitoneal e intragástrica. Se encontró que el valor LD_{50} del compuesto A, en las ratas, fue de 950 mg/kg, por vía intraperitoneal, y de 1.100 mg/kg cuando se administró por vía intragástrica. Las cifras correspondientes para el compuesto A, en ratones, fueron de 550 mg/kg y de 1.500 mg/kg, respectivamente. Puesto que la
15. dosis normal farmacológicamente activa se encuentra en la región de 100 mg/kg, se observa que las dosis tóxicas se encuentran muy por encima de esta cantidad, lo cual significa que existe un margen de seguridad muy amplio.

20. Como antes se ha indicado, el procedimiento para preparar las composiciones farmacéuticas o veterinarias comprende mezclar, como un ingrediente activo esencial, como mínimo un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser



un diluyente o excipiente sólido o líquido del tipo normalmente empleado en la producción de medicamentos listos para utilizarse, por ejemplo, lactosa, talco, estearato de magnesio, sílice coloidal, ácido algínico, gelatina, polivinilpirrolidona, estearato de polioxietilenglicol o propilenglicol.

5.

La composición puede fabricarse en una forma adecuada al modo deseado de administración, el cual puede ser por vía oral o parenteral. Convenientemente para uso clínico, la composición se prepara en una forma de dosis unitaria adaptada al modo deseado de administración. La dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una tableta, píldora, polvo envasado, cápsula, o una cantidad medida de jarabe para administración oral, o una solución estéril envasada en un recipiente sellado, tal como una ampolla para administración parenteral. La cantidad

10.

de ingrediente activo en cada dosis unitaria será tal que son necesarias una o más unidades para cada administración terapéutica.

15.

La unidad de administración se prepara de manera que la cantidad del vehículo no sea inferior al 50 % en peso de la de materia activa. Preferentemente, no se sobrepasará de por cada parte de materia activa, 5 partes del vehículo, en peso.

20.

Ejemplo 1

Preparación de 4-piridil-3-(2-isopropil)-benzofuril-cetona y su hidrocloreuro

25.

En un matraz de tres cuellos, de 1 litro, acoplado con un condensador ascendente, un termómetro de inmersión, un embudo de goteo y un agitador mecánico, se intro-



- ducen 200 ml de dicloroetano seco, 45 g (0,253 moles) del hidrocioruro de cloruro de isonicotinoilo y 63,5 g de cloruro de aluminio anhidro. Mientras se agita vigorosamente, la temperatura se disminuye a 10°C por medio de un baño de hielo. A continuación, se introducen gota a gota, a través del embudo de goteo, mientras se mantiene en 10°C la temperatura del medio de reacción, 27,3 g (0,17 moles) de 2-isopropil-benzofurano. La solución se agita entonces durante 22 horas a temperatura ambiente. El complejo formado se rompe mediante la adición de 200 ml aproximadamente de una solución acuosa al 20 % de ácido clorhídrico. Durante esta operación, la temperatura del medio de reacción se mantiene por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se vierte entonces en un vaso de precipitado que contiene 500 g de hielo aproximadamente. Mientras se agita, el medio de reacción se alcaliniza con una solución al 50 % de sosa cáustica. Durante esta operación, la temperatura se mantiene por debajo de 30°C. El precipitado de hidróxido de aluminio así formado se redissuelve entonces por medio de una cantidad adicional de la solución de sosa cáustica al 50 %. A continuación, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extracta dos veces con dicloroetano. Las fases orgánicas se recogen, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora entonces bajo presión reducida y el residuo oleoso resultante se destila
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



402285

bajo un elevado vacío.

De este modo, se obtienen 25,7 g de un aceite muy viscoso, que hierve a 135-145°C bajo 0,001 mm de Hg, lo cual representa un rendimiento del 59,6 %. El producto, 4-piridil-3-(2-isopropil)-benzofuril-cetona, se cristaliza una vez en reposo; p.f. 108°C (cuando se recristaliza en isopropanol).

Para preparar el hidrocioruro, la base libre obtenida en la forma anterior se disuelve en éter. A la vez que se agita la solución resultante, se introduce en la solución ácido clorhídrico gaseoso, seguido por la adición de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter, hasta presentarse la precipitación completa del hidrocioruro. El producto así formado se filtra y se lava sobre el filtro con éter. Después de secar bajo vacío, el hidrocioruro producto se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo/isopropanol 50/50. De este modo, se obtienen 20,5 g de hidrocioruro de 4-piridil-3-(2-isopropil)-benzofuril-cetona, lo cual representa un rendimiento del 80 %. P.f. 165°C (descomposición).

Mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo anterior, se preparan los siguientes compuestos a partir de los compuestos iniciales indicados:

	P.F.
A partir de 2-metil-benzofurano 4-piridil-3-(2-metil)-benzofuril-cetona	80°C
A partir de 2-metil-5-metoxi-benzofurano 4-piridil-3-(2-metil-5-metoxi)-benzofuril-cetona	45°C

POOR QUALITY



- 21 - 402285

	A partir de 2-etil-benzofurano	P.F.
	4-piridil-3-(2-etil)-benzofuril-cetona	60°C.
	Hidrocloruro de 4-piridil-3-(2-etil)-benzofuril-cetona	145°C.
	A partir de 2-etil-5-metil-benzofurano	
	Hidrocloruro de 4-piridil-3-(2-etil-5-metil)-benzofuril-cetona	170°C.
	A partir de 2-etil-5-cloro-benzofurano	
	4-piridil-3-(2-etil-5-cloro)-benzofuril-cetona	98°C.
	A partir de 2-etil-5-bromo-benzofurano	
	4-piridil-3-(2-etil-5-bromo)-benzofuril-cetona	90°C.
	A partir de 2-n-propil-benzofurano	
	4-piridil-3-(2-n-propil)-benzofuril-cetona	P.E. 145-150°C. (0,005 mm.Hg)
	A partir de 2-n-butil-benzofurano	
	4-piridil-3-(2-n-butil)-benzofuril-cetona	52°C.
	A partir de 2-(2-butil)-benzofurano	
	Hidrocloruro de 4-piridil-3-[2-(2-butil)]-benzofuril-cetona	183°C.
10.	A partir de 2-(1-propil-2-metil)-benzofurano	
	Hidrocloruro de 4-piridil-3-[2-(1-propil-2-metil)]-benzofuril-cetona	132°C.
	A partir de 2-(2-pentil)-benzofurano	
	Hidrocloruro de 4-piridil-3-[2-(2-pentil)]-benzofuril-cetona	142°C.
	A partir de 2-(3-pentil)-benzofurano	
	4-piridil-3-[2-(3-pentil)]-benzofuril-cetona	P.E. 185-200°C. (0,01 mm.Hg)
	A partir de 2-(1-butil-3-metil)-benzofurano	
	4-piridil-3-[2-(1-butil-3-metil)]-benzofuril-cetona	P.E. 160-170°C. (0,001 mm.Hg)
	A partir de 2-(1-propil-2,2-dimetil)-benzofurano	
	4-piridil-3-[2-(1-propil-2,2-dimetil)]-benzofuril-cetona	P.E. 175-180°C. (0,001 mm.Hg)
15.	A partir de 2-(4-heptil)-benzofurano	
	4-piridil-3-[2-(4-heptil)]-benzofuril-cetona	P.E. 165-170°C. (0,001 mm.Hg)



A partir de 2-ciclohexil-benzofurano 4-piridil-3-(2-ciclohexil)-benzofuril- cetona(hidrocloruro)	P.F. 195°C.
A partir de 2-fenil-benzofurano 4-piridil-3-(2-fenil)-benzofuril-cetona	112°C.
A partir de 2-(4-metil-fenil)-benzofurano 4-piridil-3-(2-(4-metil-fenil))-benzofuril- cetona	120°C.
A partir de 2-(4-cloro-fenil)-benzofurano 4-piridil-3-(2-(4-cloro-fenil))-benzofuril- cetona	120°C.
A partir de 2-n-hexil-benzofurano Hidrocloruro de 4-piridil-3-(2-n-hexil)-benzo- furil-cetona	120°C
A partir de 2-n-octil-benzofurano Hidrocloruro de 4-piridil-3-(2-n-octil)-benzo- furil-cetona	120°C

Ejemplo 2

Preparación del N-óxido de 4-piridil-3-(2-etil)-benzo-
furil-cetona

10. En un matraz de tres cuellos, de 500 ml, equipado con un condensador vertical, un termómetro de inmersión, un embudo de goteo y un agitador mecánico, se introducen 175 ml de dicloroetano seco, 14,6 g (0,10 moles) de 2-etil-benzofurano y 24,5 g (0,15 moles) del cloruro de isonicotil-
15. noil-N-óxido. La mezcla se agita y enfría en un baño de hielo a una temperatura de 5°C. Se añaden a la mezcla, en pequeñas cantidades, 37,5 g de cloruro de aluminio, tomándose la precaución de mantener la temperatura de la mezcla entre 10 y 15°C. La agitación se continúa durante 24 horas
20. a una temperatura de 20°C. La mezcla se enfría en un baño



de hielo y el complejo de reacción resultante se hidroliza con una solución al 20 % de ácido clorhídrico. La fase orgánica se extracta con tricloroetano, se lava con agua y se se ca sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo sólido obtenido se recristaliza en isopropanol. De este modo, se obtienen 5,1 g del N-óxido de 4-piridil-3-(2-etil)-benzofuril-cetona, lo cual representa un rendimiento del 19,1 %.

P.f. 135°C.

10. Ejemplo 3

Se preparan tabletas comprimiendo polvos sin granular de los siguientes ingredientes, de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

	<u>Tableta A</u>	<u>mg por tableta</u>
15.	4-piridil-3-(2-isopropil)-benzofuril-cetona	100
	Celulosa microcristalina	65
	Lactosa	145
	Polivinilpirrolidona	15
	Sílice coloidal	2
20.	Talco	7
	Estearato de magnesio	5
	Acido algínico	11
		350 mg.



<u>Tableta B</u>		<u>mg por tableta</u>
	4-piridil-3-(2-isopropil)-benzofuril-cetona	100
	Lactosa	134
	Almidón de maíz	54
5.	Gelatina	4
	Acido algínico	6
	Estearato de magnesio	2
		<hr/>
		300 mg

<u>Tableta C</u>		<u>mg por tableta</u>
10.	4-piridil-3-(2-isopropil)-benzofuril-cetona	200
	Lactosa	110
	Almidón de maíz	50
	Polivinilpirrolidona	12
	Almidón de carboximetil-sodio	16
15.	Talco	8
	Sílice coloidal	1
	Estearato de magnesio	3
		<hr/>
		400 mg

NOTA

20. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto

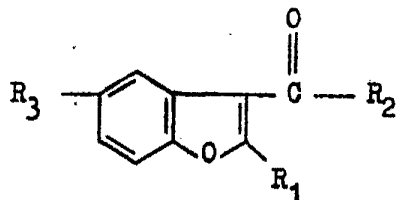


no alteren su principio fundamental. También se hace constatar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 12.277 de 29 de abril de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que

5. conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CON ACTIVIDAD FIBRINOLITICA O ANTIFIBRINOLITICA; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

1.- Procedimiento para la obtención de composiciones farmacéuticas con actividad fibrinolítica o antifibrinolítica, caracterizado porque comprende mezclar como mínimo un compuesto de fórmula general:

15.



I

- en la que R_1 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, ciclohexilo o fenilo, 4-metil-fenilo ó 4-cloro-fenilo; R_2 representa 4-piridilo o el derivado N-óxido del mismo; y R_3 representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, cloro o bromo; o una sal
- 20.

29 ABR 1972

- 26 -

402285

de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo; con un vehículo para dicho compuesto que sea farmacéuticamente aceptable; mezclándose el citado vehículo en una cantidad no inferior al 50 % en peso con respecto al compuesto activo.

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se mezclan, en peso, una parte de materia activa con cinco partes de vehículo.

10.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como compuesto activo se mezcla 4-piridil-3-(2-isopropil)-benzofuril-cetona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

15.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como compuesto activo se mezcla 4-piridil-3-(2-p-cloro-fenil)-benzofuril-cetona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

20.

5.- Procedimiento para la obtención de composiciones farmacéuticas con actividad fibrinolítica o antifibrinolítica, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 ABR. 1972

LABAZ.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
S. G. Estudios S. G. G. Estudios S. G. G. Estudios