

Int. Cl.: C07D//A61K

1º CERTIFICADO DE ADICION

415633

VALIDADO
9 MAYO 1975
**PROHIBIDA LA REPRODUCCION
Y LA EXPEDICION DE COPIAS
DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA
Sobre el Certificado**

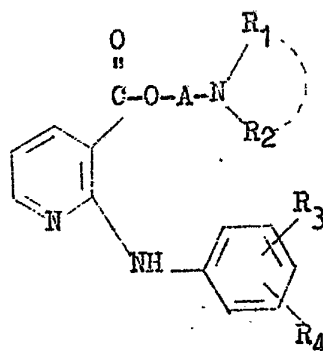
" MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
Nº 359.454 POR: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ESTERES
AMINOALCOHILADOS DE ACIDOS ANILINO-2 NICOTINICOS "

Solicitante: La Sociedad Anónima francesa: HEXACHIMIE S. A.,
domiciliada en 128, rue Danton, 92504 RUEIL-
MALMAISON, Francia.

Inventor: Don Charles Hoffmann.

En la Patente principal, se ha descrito unos ésteres amino alcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos que responden a la fórmula general siguiente, así como las sales de adición de ácido no tóxicas de dichos ésteres.

5.
E



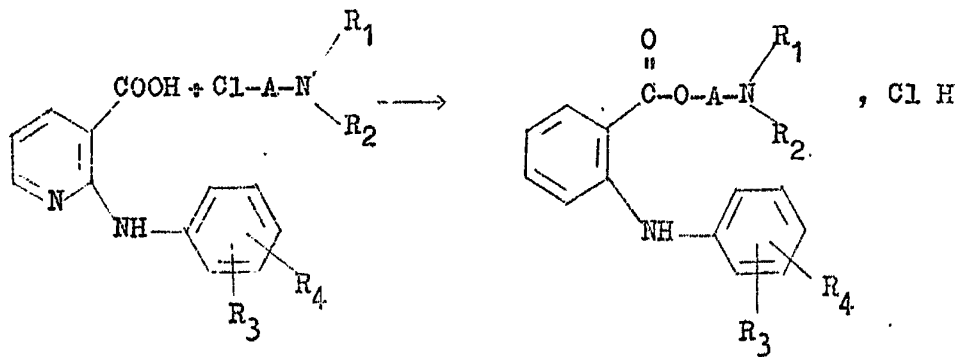
10.
15.

fórmula en la que A representa un radical alcoholeno inferior de cadena lineal o ramificada; R₁ y R₂ tomados por separado pueden representar cada uno un radical alcohol inferior, o bien R₁ y R₂ tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden representar un heterociclo nitrogenado penta o hexacíclico pudiendo contener otro heteroátomo, principalmente pirrolidino, piperacino, piperidino o morfolino; R₃, R₄ pueden ser idénticos o diferentes y representar cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alcohol inferior, alcoholoxi inferior, halógeno-alcohol inferior.

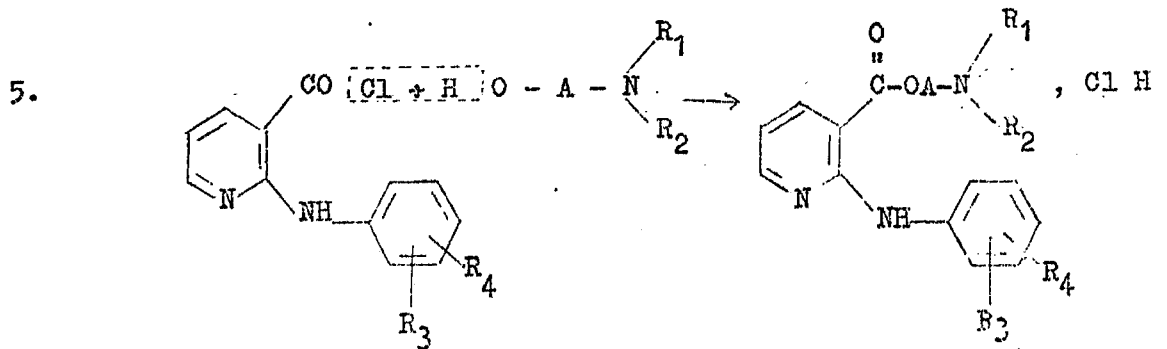
En la misma patente se indica igualmente dos métodos A y B de preparación de dichos ésteres y sales.

20.

Según el método A, se calienta en reflujo durante 3 a 8 horas, en un disolvente conveniente y con preferencia el isopropanol una mezcla equimolecular del ácido anilino-2 nicotínico considerado y de cloruro del amino alcohol deseado según el siguiente esquema:

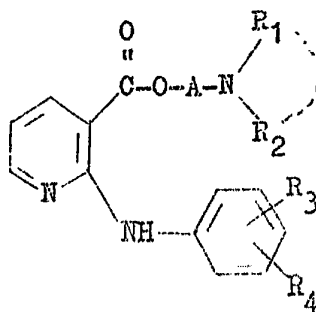


Según el método B, se condensa un cloruro de ácido anilino-2 nicotínico con un amino alcohol según el siguiente esquema:



Por ambos métodos, se obtiene los clorhidratos de los ésteres amino alcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos pero no directamente estos ésteres.

10. La presente adición se refiere a un nuevo método que permite obtener directamente, bajo forma libre, los ésteres amino alcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos de fórmula general:



en la que:

A es el radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$,

R_1, R_2 son, ambos, radicales metilos, o bien tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo nitrogenado elegido del grupo siguiente:

5. piperidino, morfolino, N-metilpiperacino,

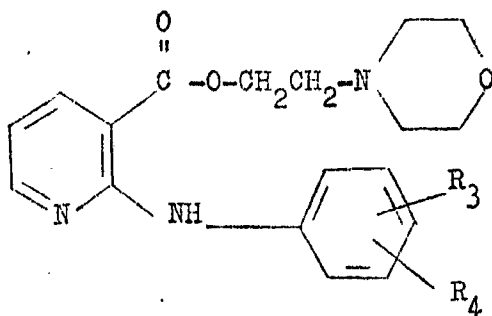
R_3, R_4 representan, ambos, átomos de hidrógeno, o bien, ambos, radicales metilos en posición 2, 3 ó 2, 6 del núcleo fenilo, o bien R_3 es un átomo de cloro en posición 2, 3 ó 5 y R_4 un radical metilo, en posición 2, 4 ó 6 del núcleo fenilo, así como las sales de adición de ácidos no tóxicas de estos ésteres.

10. Este método se caracteriza porque se condensa una sal alcalina (Na o K) del ácido anilino-2 nicotínico correspondiente con el cloruro del amino-alcohol deseado, con preferencia en un disolvente no polar para evitar todo riesgo de transesterificación, luego se recupera el éster obtenido y se transforma eventualmente en una sal de adición de ácido de un modo en sí conocido. Más particularmente se condensa una sal alcalina del ácido anilino-2 nicotínico correspondiente con el cloruro del amino alcohol deseado,

15. en un disolvente no polar, con preferencia el tolueno, con reflujo de disolvente, seguidamente se enfría, se separa el precipitado de cloruro alcalino y se elimina el disolvente con preferencia por evaporación bajo presión reducida.

20. La invención es particularmente ventajosa para la preparación de los ésteres que responden a la fórmula general:

25.



en la que R_3 , R_4 representan:

ambos, átomos de hidrógeno,

o bien, ambos, radicales metilo en posición 2, 3 ó 2, 6 del núcleo fenilo,

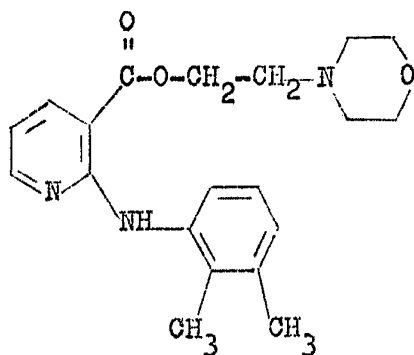
5.

o bien R_3 es un átomo de cloro en posición 2, 3 ó 5 y R_4 un radical metilo en posición 2, 4 ó 6 del núcleo fenilo, así como las sales de adición de ácidos no tóxicas de estos ésteres.

10.

EJEMPLO 1

Ester β -morfolino etílico del ácido nixílico (nombre genérico del ácido 2,3-xilídino nicotínico).



a) Preparación del éster bajo forma libre:

15.

Se transforma 28 g. de sodio en étilato de sodio por introducción en 350 ml de etanol absoluto. Se le añade con agitación 295 g. de ácido nixílico que se disuelve poco a poco. Se evapora seguidamente el alcohol absoluto a fondo y se recupera la sal de sodio del ácido nixílico con

- tolueno anhidro. Luego, mientras se continua la agitación, se introduce 191 g. de cloruro de β -morfolino etilo. Se calienta durante 3 horas y 30 minutos en reflujo con tolueno. Se separa por filtración el Na Cl después del enfriamiento y se evapora el tolueno bajo presión reducida.
5. Se obtiene un aceite que se cristaliza por enfriamiento dando 366 g. de producto amarillo que funde a 61-62°C.

- Este producto se recristaliza en el éter de petróleo en escamas amarillas brillantes. Punto de fusión instantáneo: 66-68°C.
- 10.

Análisis para $C_{20}H_{25}N_3O_3$:

N % calculado 11,82

N % hallado 12,0

- Da un monoclóridato poco soluble en el agua y un diclorhidrato muy soluble. El diclorhidrato se descompone a 230°C.
- 15.

Diclorhidrato, análisis para $C_{20}H_{25}N_3O_3, 2 Cl H$

N % calculado 9,80 hallado 9,78

Cl% calculado 16,55 hallado 16,52

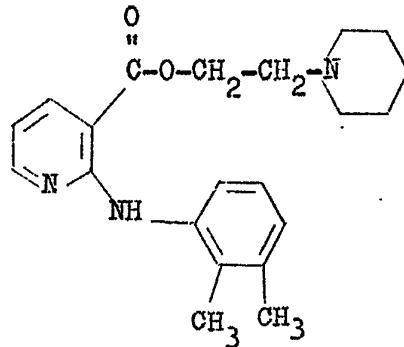
20. Se prepara el citrato o el succinato disolviendo cantidades equimoleculares del éster obtenido más arriba y de ácido cítrico anhidro o de ácido succínico en una cantidad mínima de metanol, evaporando después este último bajo vacío, a una temperatura inferior a +45°C.

25. Para el citrato, la dosificación por potenciometría al ácido perclórico da una pureza del 99%.

Ocorre lo mismo con el succinato. Punto de fusión instantáneo: 128°C.

EJEMPLO 2

Ester β -piperidina etílico del ácido nixílico.



, (fórmula bruta
 $C_{21}H_{27}N_3O_2$)

Operando como en el ejemplo 1, pero utilizando la

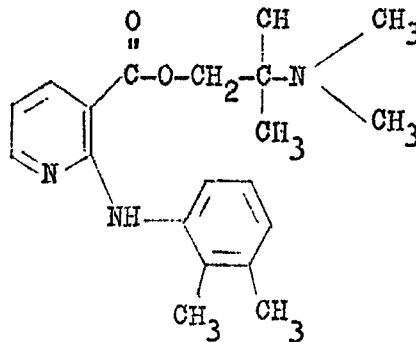
5. β -cloroetilpiperidina en lugar del cloruro de β -merfolino etilo, se obtiene una base que funde a 60,5°C en tubo capilar después de la recrystalización en el éter de petróleo.

Análisis para $C_{21}H_{27}N_3O_2$

N % calculado 11,88 hallado 12,07

10. EJEMPLO 3

Ester dimetilamino-2 metil-2 propílico del ácido nixílico.



Operando como en el ejemplo 1, pero utilizando

15. el cloruro de dimetilamino-2 metil-2 propilo en lugar del cloruro de β -merfolino etilo, se obtiene el éster correspondiente bajo forma de aceite. Por la acción del ácido clorhídrico en solución en el éter, se pasa al monoclóridato, soluble en el agua y que funde hacia los 185°C.

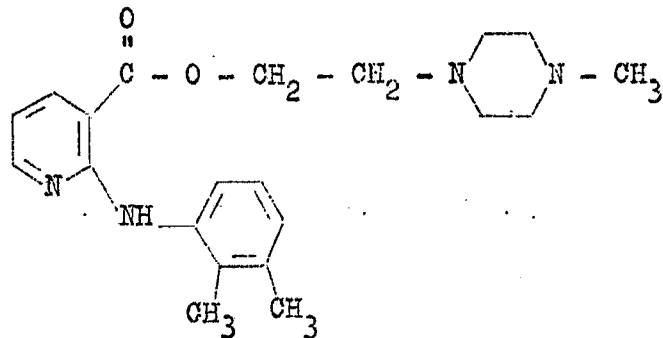
Análisis para $C_{20}H_{27}N_3O_2$, Cl H

N % calculado 11,11 hallado 11,28

Cl % calculado 9,38 hallado 9,27

EJEMPLO 4.

5. Ester N-metilpiperacino etílico del ácido nixílico.



Operando como en el ejemplo 1, precedente, pero utilizando la 1-(β -cloroetil) 4-metilpiperacina, en lugar del cloruro de β -morfolino-etilo, se obtiene un aceite que se transforma en diclorhidrato por medio de ácido clorhídrico acuoso normal. Se destila el agua bajo vacío, se recupera por medio de alcohol absoluto y se destila una vez más. El producto sólido amarillo pálido obtenido se recristaliza en el metanol. Funde a 231-232°C en tubo capilar.

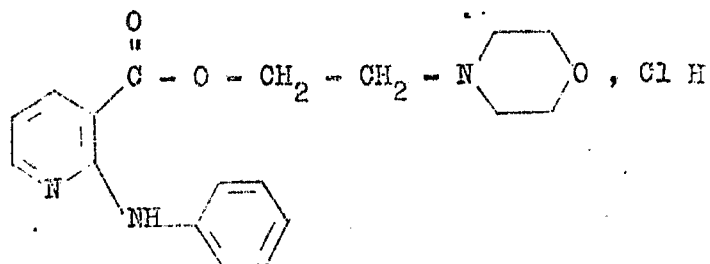
15. Análisis para $C_{21}H_{28}N_4O_2$, 2Cl H

Cl % calculado 16,08 hallado 16,17

N % calculado 12,72 hallado 12,88

Ejemplo 5

Ester β -morfolino etílico del ácido anilino-2 nicotínico.



Este compuesto ha sido preparado por el método anteriormente descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando el ácido anilino-2 nicotínico en lugar del ácido nixílico.

El clorhidrato del éster obtenido funde a 165-168°C.

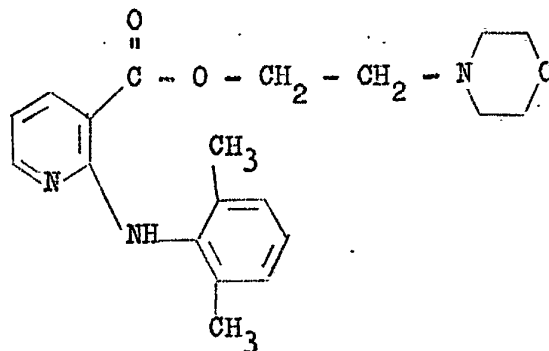
5. Dosificación de Cl :

Cl % calculado 9,74 hallado 9,70 ; 9,74

EJEMPLO 6.

Ester β -morfolino etílico del ácido (dimetil-2,6) anilino-2 nicotínico.

10.

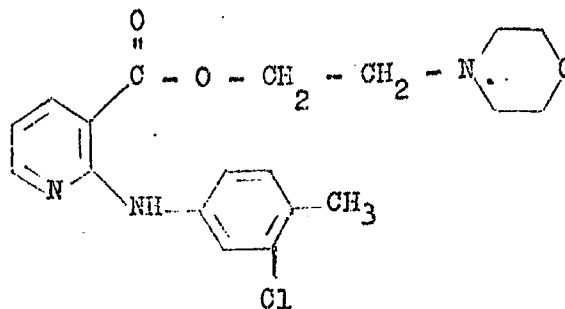


Operando como en el ejemplo 1, pero utilizando el ácido 2,6-xilidino nicotínico en lugar del ácido nixílico, se obtiene una base que funde a 98°C. Una valoración potenciométrica por el ácido peroclórico da una pureza del 100% para la base.

15.

EJEMPLO 7.

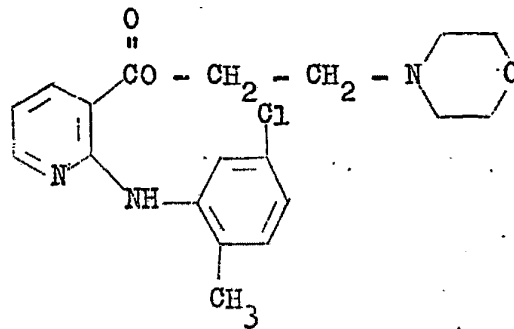
Ester β -morfolino etílico del ácido (cloro-3 metil-4) anilino-2 nicotínico.



Operando como en el ejemplo 1, pero utilizando el ácido (cloro-3 metil-4) anilino-2 nicotínico en lugar del ácido níxílico, se obtiene una base que funde a 70°C.

EJEMPLO 8

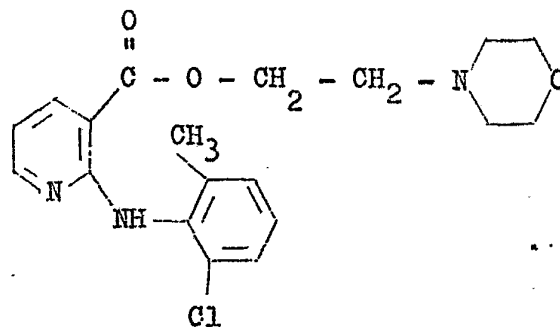
5. Ester β -morfolino etílico del ácido (metil-2 cloro-5) anilino-2 nicotínico.



10. Operando como en el ejemplo 1, pero utilizando el ácido (metil-2 cloro-5) anilino-2 nicotínico en lugar del ácido níxílico, se obtiene la base que funde a 86°C. Valorado potenciométricamente con el ácido perclórico, es puro al 100%.

EJEMPLO 9.

15. Ester β -morfolino etílico del ácido (cloro-2 metil-6) anilino-2 nicotínico.



Operando como en el ejemplo 1, pero utilizando el ácido (cloro-2 metil-6) anilino-2 nicotínico, se obtie-

ne la base de punto de fusión 126°C. El monoclórhidrato soluble en el agua se descompone hacia los 205°C.

Análisis para $C_{19}H_{22}N_3O_3Cl$, Cl H

	% Cl ionizable	calculado	8,59	hallado	8,6
5.	% Cl total	calculado	17,19	hallado	17,0

Los nuevos ésteres aminoalcoholados son útiles principalmente como agentes antálgicos, anti-inflamatorios y sicotropos, sus propiedades farmacológicas son puestas de manifiesto en los ensayos que siguen:

10. Propiedades farmacológicas

I - Actividad anti-inflamatoria

El método utilizado es el siguiente:

Se investiga la actividad anti-inflamatoria sobre el edema provocado por la carragenina en la rata.

15. Lotes de 6 ratas machos que pesan 120-130 g. reciben los productos a ensayar por vía oral, en suspensión por el "tween 80", 1/2 dosis 2 horas, y 1/2 dosis 30 minutos antes de la inyección, por vía subcutánea plantar, de 0,05 ml de una solución de carragenina al 1%.

20. Se mide el volumen de la pata por fletismografía a intervalos regulares.

La Tabla I que sigue da el porcentaje de inhibición del edema al soné de los testigos.

Sigue Tabla I....

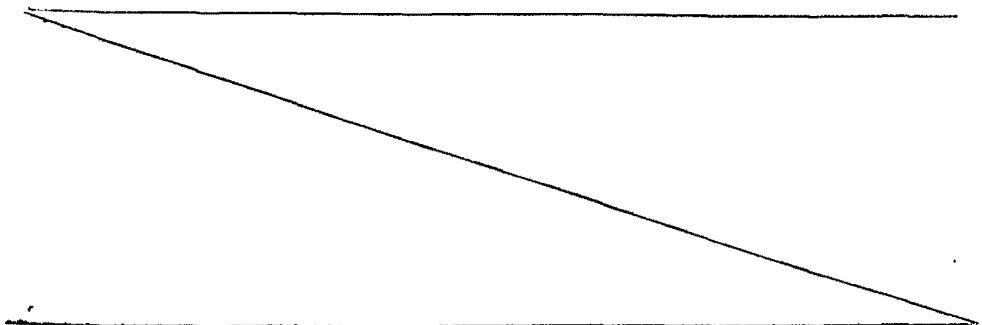


TABLA I

mg/kg	% de inhibición del edema									
	V.O.	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.6	Ej.7	Ej.8	Ej.9
16	16	-	-	-	-	-	-	-	-	7
32	20	-	-	-	-	-	-	-	-	7
64	34	6	-	0	-	0	-	0	0	20
128	45	42	0	50	0	13	2	-	-	-
256	61	70	72	62	17	36	29	36	36	39
512	-	-	67	-	71	80	53	-	-	-

10. II - Actividad antálgica

Se investiga esta actividad por el ensayo de Siegmund en el ratón y por el ensayo de Randall y Selitto en la rata.

1) Ensayo de Sigmund

15. a) Metodología

Lotes de 6 ratones reciben los productos a ensayar por vía oral, 1 hora antes de la inyección intraperitoneal de 0,20 ml de una solución de fenilbenzoquinona a 0,02 %.

20. Se cuenta el número de reacciones dolorosas del 5º al 10º minuto después de la inyección de fenilbenzoquinona.

La Tabla II siguiente da el porcentaje de inhibición de las reacciones con relación a los testigos.

25. Sigue Tabla II

b) Resultado.

TABLA II

mg/kg	% de inhibición de las reacciones									
	V.O.	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.6	Ej.7	Ej.8	Ej.9
5.	4	10	-	-	-	-	-	-	-	-
	8	24	-	-	-	-	-	-	-	-
	16	26	-	-	-	-	-	-	-	14
	32	45	24	-	8	16	-	14	-	8
	64	64	48	31	33	38	23	33	-	8
10.	128	83	69	49	69	57	39	55	-	37
	256	95	-	75	84	83	69	55	18	66
	512	-	-	-	-	-	100	77	74	-

2) Ensayo de Randall y Selitto

a) Metodología.

15. Lotes de 10 ratas machos que pesan 120-140 g. reciben, por vía subcutánea plantar, 0,05 ml de una solución acuosa al 5% de levadura de cerveza. Dos horas después de este tratamiento, reciben el producto a ensayar por vía oral, y 1 hora después de la administración del producto, se somete
20. la pata que ha recibido la levadura de cerveza y la pata contralateral, a una presión creciente. Se observa la aparición del umbral algíco.

Este método ha sido practicado con los productos que han dado los mejores resultados en el ensayo de Siegmund.

25. b) Resultado.

La Tabla III siguiente da el porcentaje de aumento del umbral algíco en función de la dosis administrada.

TABLA III

mg/kg V.O.	% de aumento del umbral álgico							
	Ej. 1		Ej. 2		Ej. 3		Ej. 4	
	con levadura	sin levadura	con levadura	sin levadura	con levadura	sin levadura	con levadura	sin levadura
5. 8	15	37	-	-	-	-	-	-
16	68	29	-	-	33	-	0	8
32	90	51	-	-	42	0	31	30
64	83	72	5	0	66	2	27	46
128	120	101	30	52	41	11	61	38
10. 256	161	126	87	33	-	0	16	10

3) Laparatomía

Las ratas (110-130 g.) reciben el clorhidrato del éster β -morfolino etílico del ácido 2,3-xilidino nicotínico (Ej. 1) por vía intraperitoneal.

15. 10 ó 30 minutos después del tratamiento (T-10 minutos o T-30 minutos), se observa:

- 1) si el animal se deja atar en decúbito dorsal,
- 2) si no se debate,
- 3) si soporta una incisión del plano cutáneo,
- 4) si soporta una incisión del plano muscular.

20. Se da el valor 0 si el animal no experimenta reacción y el valor 1 si reacciona.

Se hace la suma de los valores.

25. La Tabla siguiente da el porcentaje de protección y el número de ratas que duermen.

Producto ensayado mg/kg IP	T - 30 minutos			T - 10 minutos		
	Número de ratas	% de protección	Número de ratas que duermen	Número de ratas	% de protección	Número de ratas que duermen
16	6	0	0	12	6	0
32	6	0	0	12	34	0
5. 64	24	34	0	24	62	0
128	12	62	8	12	96	8
256	6	92	6	-	-	-
DE ₅₀	100 mg/kg IP			44 mg/kg IP		

4) Estimulación de la pulpa dental del conejo

10.

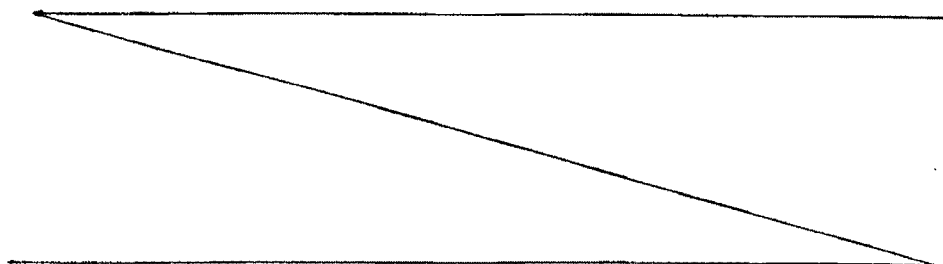
24 horas antes del ensayo, se fresa cada incisivo de los conejos 1 mm. por debajo de las encías, aproximadamente a 1 mm. de profundidad. Al día siguiente, se coloca los animales en cajas de contención y se fija los electrodos de estimulación. Se mide el umbral de reacción a la estimulación eléctrica (30 Hz; 10 ms; durante 1 s) objetivado por una reacción de mascullamiento.

15.

El producto del Ejemplo 1 es administrado por vía intravenosa y se mide el umbral algico a intervalos regulares después del tratamiento.

20.

sigue Tabla....



Número de conejos	Producto ensayado mg/kg IV	Umbral en voltios						
		T-1h y T-30mn.	15 mn.	30 mn.	1 h	1 h 30'	2 h	2h30'
15	2,5	2,26	3,12	3,02	3,20	3,61	3,54	3,33
		%	<u>38</u>	<u>33</u>	<u>41</u>	<u>59</u>	<u>56</u>	<u>47</u>
15	5	2,54	4,97	4,80	4,02	4,05	3,31	2,94
		%	<u>95</u>	<u>88</u>	<u>58</u>	<u>59</u>	<u>30</u>	<u>15</u>
15	10	2,65	4,62	5,80	4,49	4,05	3,72	3,29
		%	<u>74</u>	<u>118</u>	<u>69</u>	<u>52</u>	<u>40</u>	<u>24</u>

5. III - Actividad sicotropa

1) Actividad hipnótica

a) Metodología.

10. Las ratas y ratones reciben, por vía intraperitoneal, los productos estudiados. Se observa la pérdida del reflejo de enderezamiento y la duración del sueño objetivo por el reflejo de enderezamiento negativo. Los perros reciben, en perfusión lenta, los productos a ensayar. Se observa el momento en que se duerme el animal y la duración del sueño.

15. b) Resultado.

Solamente el producto del ejemplo 1 provoca sueño en los animales. Los resultados, que figuran en la Tabla IV siguiente, se refieren, pues, solamente a este producto.

Sigue Tabla IV....

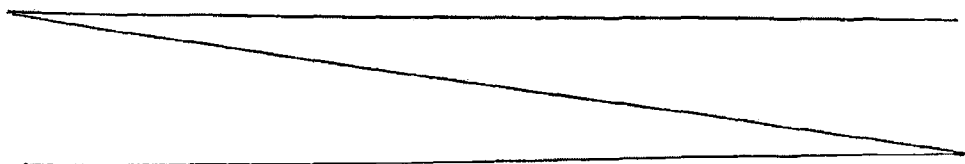


TABLA IV

Número de animales (ratones)	mg/kg I.P.	% de animales que duermen (ratones)
24	50	0
24	75	46
30	100	57
18	125	84
24	200	92
6	250	100

5.

10. Dos perros que pesan 11 kg han recibido, por vía intravenosa, 48 mg/kg de producto del ejemplo 1 en perfusión a la velocidad de 1 mg/kg/min. El sueño aparece al cabo de 25 minutos y dura 15 minutos. Los animales están soñolientos 1 hora después de interrumpir la perfusión. Seguidamente, se recuperan y están completamente normales al día siguiente.

15.

2) Ensayo de la evasión

a) Metodología

Se coloca lotes de 8 ratones por grupos de 4 en un recinto de donde pueden escapar por un plano inclinado. Se cuenta el número de intentos de salida durante 5 minutos y ello 1/2 hora después del tratamiento por vía intraperitoneal con los productos a ensayar.

20.

b) Resultado.

La Tabla V siguiente indica los porcentajes de inhibición de las reacciones de fuga en función de las dosis administradas.

25.

TABLA V

mg/kg I.P.	% de inhibición								
	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.6	Ej.7	Ej.8	Ej.9
8	+ 6	+ 6	- 16	+ 2	-	-	-	-	-
5. 16	+ 3	- 21	- 15	- 11	- 12	- 13	- 48	-	- 19
32	- 8	- 43	- 30	- 37	- 5	- 20	-	- 25	- 22
64	- 51	- 80	- 67	- 61	- 23	- 35	- 62	- 52	- 59
128	- 100	- 100	- 95	- 95	- 20	- 74	-	- 62	-100
256	-	-	-	-	- 78	- 100	- 96	- 83	-

10. 3) Antagonismo de las convulsiones provocadas por el cardiazol.

a) Metodología

15. Lotes de 6 ratones reciben los productos a ensayar 30 minutos antes de la inyección intraperitoneal de 160 mg/kg de cardiazol. Se observa la acción del producto sobre la fase de convulsiones tónicas.

b) Resultado

20. La Tabla VI siguiente da los porcentajes de inhibición de las convulsiones tónicas en función de las dosis administradas.

Sigue Tabla VI....

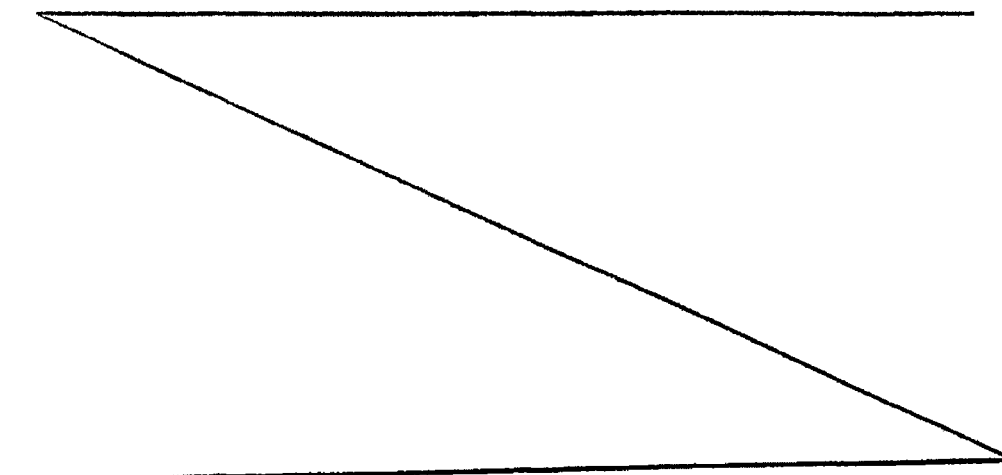


TABLA VI

mg/kg	% de inhibición de las convulsiones tónicas								
	I.P.	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.7	Ej.8	Ej.9
5.	4	-	0	-	-	0	-	-	-
	8	0	16	0	-	16	-	-	-
	16	12	5	5	0	33	-	-	-
	32	21	22	16	0	33	-	0	-
	64	62	72	83	58	16	0	17	0
10.	128	95	100	100	91	33	9	33	100
	256	-	-	-	-	100	59	67	-
	512	-	-	-	-	-	-	100	-

4) Potencialización de las estereotipias por la anfetamina.

a) Metodología

15. Lotes de 5 ratas reciben los productos a ensayar por vía intraperitoneal. Treinta minutos después, se inyecta, por vía intraperitoneal, 5 mg/kg de sulfato de dexanfetamina. Se valora a intervalos regulares de 0 a 4 en el curso de la duración del fenómeno y se efectúa la suma de las valoraciones,

20.

b) Resultados

Los resultados dados en la Tabla VII no se refieren más que a los productos que han potencializado las estereotipias por la anfetamina.

25.

Sigue Tabla VII...

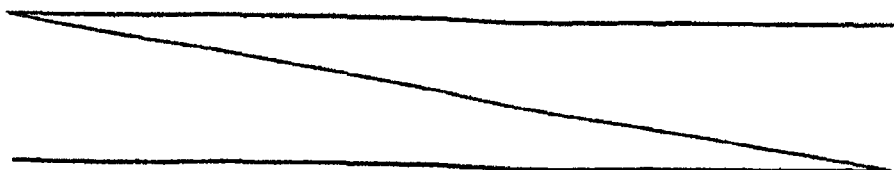


TABLA VII

mg/kg	Suma de las valoraciones			
	I.P.	Ej. 1	Ej. 5	Ej. 8
8	14	-	-	45
16	18	14	-	70
32	21	-	89	76
64	33	22	87	92
128	43	-	161	121
256	-	44	195	-

5.

10.

Los ensayos farmacológicos descritos más arriba han puesto de manifiesto, con estos productos, unas actividades antálgicas, anti-inflamatorias, sicotropas en el sentido general del término y, más precisamente, hipnóticas, tranquilizantes, anticonvulsivas y antidepresoras, según lo demuestran los resultados obtenidos en los ensayos clásicamente utilizados para poner de manifiesto tales propiedades.

15.

El producto del Ejemplo 1 se ha revelado como el más activo de acuerdo con los resultados obtenidos.

IV - Actividad sobre parámetros cardiovasculares en el perro.

20.

Perros sin escoger, de uno u otro sexo, pesando de 8 a 17 kg, anestesiados con cloralosa en solución en el PEG 300 (0,12 g/kg I.V.) son ventilados artificialmente con ayuda de una bomba Bird (Mark 7).

25.

Se registra la presión arterial carotídea con ayuda de un captador de presión Statham P 23 dB; la presión ventricular izquierda es medida por medio de un mismo captador conectado con un catéter flexible, introducido por la arteria

femoral y empujado dentro del ventrículo izquierdo.

Se mide el ritmo cardíaco a partir de las señales de presión carotídea.

5. La fuerza contráctil miocárdica es registrada con ayuda de un calibre de esfuerzo (Apelab) cosido sobre el ventrículo derecho. Todos los parámetros son registrados sobre un polígrafo Beckman.

Se utiliza dos series de perros para ensayar la actividad cardiovascular.

10. A - una serie de 5 perros, atropinados (1 mg/kg I.V.) y bivagotomizados;

B - Una serie de 4 perros intactos.

15. Se realiza las inyecciones de producto del ejemplo 1 en la vena safena. La duración de la inyección es de dos minutos.

1) Perros atropinados y bivagotomizados

Durante la inyección o uno o dos minutos después de la inyección, se observa:

20. - un ligero aumento del ritmo cardíaco (2 a 16 latidos/minuto según la dosis);

- un ligero aumento de la fuerza contráctil (la fuerza contráctil ha sido registrada en 2 perros solamente);

25. - la presión arterial, a las dosis de 1 y 2 mg/kg, aumenta ligeramente (DPA media = + 6%), a las dosis de 4 mg/kg, y por encima, se observa únicamente una hipotensión.

Dos minutos después de la inyección, se observa una hipotensión proporcional a la dosis inyectada.

30. La Tabla VIII da las variaciones de los parámetros registrados y su significado según el ensayo t ($\ast p < 0,05$; $\ast\ast p < 0,01$).

TABLA VIII

Número de perros por dosis	Producto ensayado mg/kg I.V.	Presión sistólica %	Presión diastólica %	Presión media %	Tiempo necesario para el establecimiento del acné de la hipotensión minutos	Duración de la acción de la hipotensión minutos	Ritmo cardíaco latidos/minuto.
5	1	-3,3±3	-4±2	-4±2	4 a 8	10 a 30	0 a -10
2	2	-12	-12	-12	8 a 11	30	0 a -14
5.	5	-13±3*	-15±4*	-14±3**	5 a 13	15 a 60	-8 a -20
5	8	-24±5***	-27±5***	-26±5***	5 a 18	no se espera el retorno > 30	-8 a -20
2	16	-30	-32	-31	4 a 10		-18 a -24

Las variaciones de la presión ventricular izquierda (registradas en dos perros solamente) siguen las variaciones de la presión arterial.

10.

2) Perros intactos

No se observa acción bifásica sobre los parámetros registrados, después de la inyección del producto del ejemplo 1 a las diferentes dosis en los perros intactos.

15.

La Tabla IX da las variaciones de los parámetros registrados y su significado según el ensayo t (* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001).

Sigue Tabla IX....

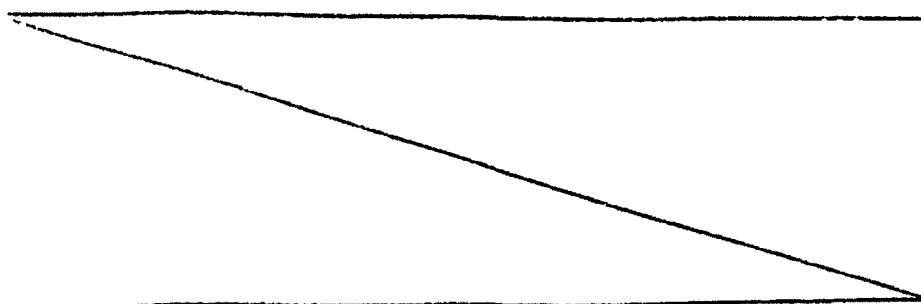


TABLA IX

Número de perros por dosis	Producto ensayado mg/kg I.V.	Presión sistólica %	Presión diastólica %	Presión media %	Tiempo necesario para el establecimiento del acné de la hipotensión minutos	Duración de la hipotensión minutos	Ritmo cardíaco Latidos/minuto.
4	1	-8±4,6	-10±5,7	-9±5,2		30	-1
4	4	-15±5,3	-18±5,5	-16±5,4	5	60	-15
2	8	-34	-41	-38	a	no se espera el retorno > 50	-22
5. 4	16	-45±7 ^{***}	-57±3,8 ^{***}	-54±4,3 ^{***}	8		-37

El producto no tiene acción sobre la actividad de la noradrelina. Potencializa la acción de la isoprenalina (en 3/5 perros) únicamente si los animales son atropinados y bivagotomizados.

10. V - Toxicidad aguda

Se determina la mortalidad, 7 días después de la administración a lotes de 10 ratas y 10 ratones. La tabla X da las dosis letales 50 del producto del ejemplo 1 en mg/kg.

15.

Sigue Tabla X...

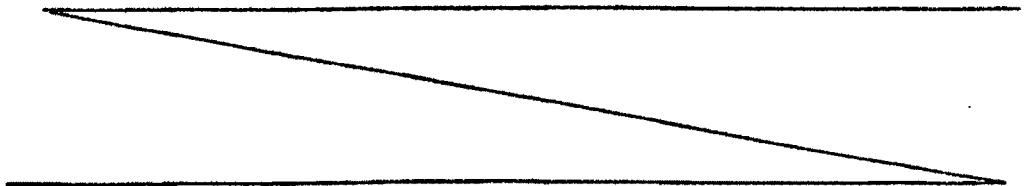


TABLA X

	Vía		
	Oral	Intraperitoneal	Intravenosa
5. Rata	> 2350	875	-
Ratón	1600	700	110

VI - Toxicidad después de la perfusión intravenosa

Se administra el producto del ejemplo 1 en perfusión al perro a la dosis de 50 mg/minuto por la vena safena. La dosis que provoca el paro cardíaco es de 344 mg/kg.

10. VII - Toxicidad a medio plazo

1) Ferros

Seis perros Beagle (3 machos y 3 hembras) reciben cada día, durante 3 meses, 150 mg/kg de producto del ejemplo 1. No se observa ninguna mortalidad; la evolución ponderal permanece normal. No se observa ninguna modificación atribuible al tratamiento tanto sobre los parámetros bioquímicos como hematológicos. La histología de los órganos es normal.

2) Rata

Lotes de quince ratas machos y quince ratas hembras reciben cada día, durante 3 meses, por vía oral, 800 mg/kg de producto del ejemplo 1. La mortalidad es de cuatro ratas durante los 3 meses de la experimentación.

Estudio clínico

Se ha administrado el producto del ejemplo 1 a enfermos que sufren dolores post-operatorios en cirugía ósea.

Por vía oral, a la posología de 150 mg., el producto ha dado, sobre 10 enfermos, una analgesia completa o parcial en 5 sujetos, más ligera en 4 sujetos.

Por vía intramuscular, administrado a la posología de 20 a 100 mg. a 9 enfermos, el producto ha inducido una analgesia completa en 5 enfermos, parcial en 2 sujetos, débil en 2 sujetos.

5. Por vía intravenosa, a la posología de 50 a 100 mg. en inyección lenta, en 13 enfermos, el producto ha inducido una analgesia completa en 9 sujetos, media en 3 sujetos, nula en un sujeto.

10. Por vía rectal, administrado a la posología de 300 mg. a 8 enfermos, el producto ha inducido una analgesia clara en 6 enfermos, media en uno y nula en un enfermo.

Formas galénicas

15. El producto del ejemplo 1 se presenta bajo forma de base o citrato; las dosificaciones son expresadas en base.

Las cápsulas contienen 150 mg. de base.

La solución bebible es dosificada a 30 mg. por mililitro (bajo forma de citrato).

20. Las ampollas contienen 100 y 300 mg. de principio activo bajo forma de citrato liofilizado.

Los supositorios son dosificados a 300 mg. de base.

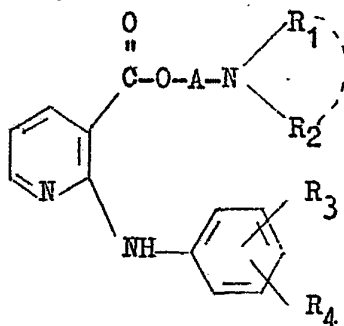
N O T A

25. El Certificado de Adición, que se solicita, para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 359.454 POR: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ESTERES AMINOALCOHILADOS DE ACIDOS ANILINO-2 NICOTINICOS", con Prioridad de la solicitud de Patente en Francia núm. 72.20490, de fecha 7 de Junio de 1972, según las características esenciales de las siguientes:
- 30.

REIVINDICACIONES

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 359.454 por: Procedimiento de preparación de nuevos ésteres aminoalcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos, de fórmula general:

5.



en la que

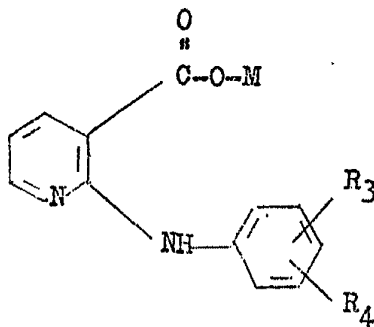
A es un radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$,

10. R_1, R_2 son, ambos, radicales metilo, o bien tomados junto con el átomo de nitrógeno, con el que está unidos, forman un heterociclo nitrogenado elegido dentro del grupo siguiente:

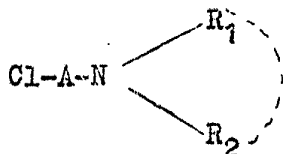
piperidino, morfolino, N-metilpiperacino,

15. R_3, R_4 representan, ambos, átomos de hidrógeno, o bien, ambos, radicales metilo en posición 2, 3 ó 2, 6 del núcleo fenilo, o bien R_3 es un átomo de cloro en posición 2, 3 ó 5 y R_4 un radical metilo, en posición 2, 4 ó 6 del núcleo fenilo,

20. así como las sales de adición de ácidos no tóxicas de estos ésteres, caracterizado porque se condensa una sal alcalina del ácido anilino-2 nicotínico correspondiente de fórmula:



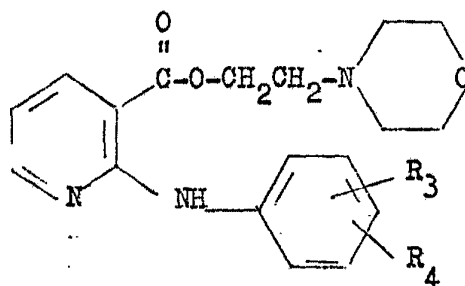
(donde M designa un metal alcalino) con el cloruro del aminoalcohol deseado de fórmula:



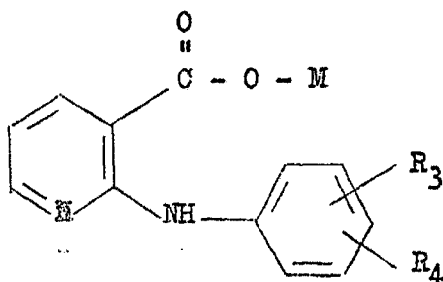
5. con preferencia en un disolvente no polar, y luego se recupera el éster obtenido y se transforma eventualmente en una sal de adición de ácido de manera en sí conocida.

10. 2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 359.454 por: Procedimiento de preparación de nuevos ésteres aminoalcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se condensa una sal alcalina del ácido anilino-2 nicotínico correspondiente con el cloruro del aminoalcohol deseado, en un disolvente no polar, con preferencia el tolueno, con reflujo de disolvente, a continuación se refrigera, se separa el precipitado de cloruro alcalino, se elimina el disolvente con preferencia por evaporación a presión reducida.

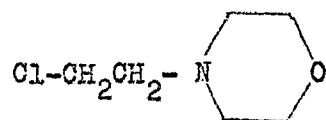
20. 3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 359.454 por: Procedimiento de preparación de nuevos ésteres aminoalcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos, según reivindicaciones 1ª ó 2ª, que responden a la fórmula general:



- en la que R_3 y R_4 representan, ambos, átomos de hidrógeno, o bien, ambos, radicales metilo en posición 2, 3 ó 2, 6 del núcleo fenilo, o bien R_3 es un átomo de cloro en posición 2, 3 ó 5 y R_4 un radical metilo en posición 2, 4 ó 6 del núcleo fenilo, así como las sales de adición de ácidos no tóxicas de estos ésteres, caracterizado porque se condensa una sal alcalina del ácido anilino-2 nicotínico de fórmula:
- 5.



10. donde M designa un metal alcalino, con el cloruro de aminoalcohol de fórmula:



- con preferencia en un disolvente no polar, luego se recupera el éster obtenido y se transforma eventualmente en una sal de adición de ácido de manera en sí conocida.
- 15.

4ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal n.º 359.454 por: Procedimiento de preparación de

- nuevos ésteres aminoalcoholados de ácidos anilino-2 nicotínicos, según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado por que se condensa la sal de sodio del ácido nixílico con el cloruro de β -morfolino etilo en un disolvente no polar, con preferencia tolueno, con reflujo de disolvente, se separa el precipitado de cloruro de sodio después del enfriamiento, y se evapora el disolvente a presión reducida para obtener el éster β -morfolinoetílico del ácido nixílico que se transforma eventualmente en una sal de adición de ácido de manera en sí conocida.
- 5.
- 10.

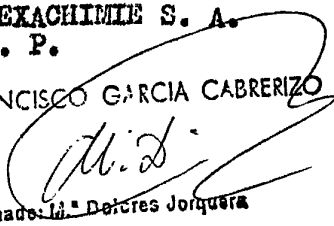
5ª.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 359.454 POR: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ESTERES AMINOALCOHILADOS DE ACIDOS ANILINO-2 NICOTINICOS.

15. Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veintinueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 de Junio de 1973

HEXACHIMIE S. A.
P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.


Firmado: M. Jorquera