



19 ES	11	NUMERO	A1
	21	445356	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

445356

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
---	---	---

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	---

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparaci3n de derivados de la piridina"

71 SOLICITANTE (ES)

RORER ITALIANA S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6 Via Andreani, 20122 Mil3n, Italia

72 INVENTOR (ES)

Aldo Bertelli

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

N/Dossier No. (19/76)
EX-FR

**POOR
QUALITY**

N/Dossier
No. (19/76)
EX-FR

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

RORER ITALIANA S.p.A.

entidad italiana, domiciliada en 6 Via
Andreani, 20122 Milán, Italia, relativa
a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVA-
DOS DE LA PIRIDINA"

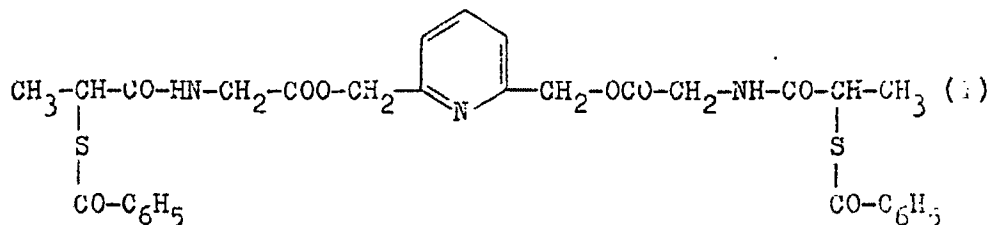
= = = = =

Inventor: Aldo Bertelli

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de un nuevo derivado de piridina que presenta en particular una actividad protectora, sobre todo a nivel del hígado, frente a lesiones provocadas por agentes tóxicos o infecciosos y, en general, frente a agentes que provoquen molestias hepáticas y circulatorias, así como frente a lesiones arterioescleróticas o inflamatorias. - -

El compuesto preparado según la invención responde a la fórmula: - - - - -



La invención comprende también la preparación de las sales de adición del compuesto (I) con ácidos minerales (como el clorhidrato, el sulfato, etc.) u orgánicos (como el fumarato, el citrato, el tartrato, el pamoato, etc.). -

El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I), según la invención, está caracterizado porque se hace reaccionar un halogenuro de N-(α -benzoil-tiopropio-

nil)-glicina (II) sobre la 2,6-dihidroximetil-piridina (III). - - - - -

5. El compuesto (III) es un compuesto conocido, y el compuesto (II) puede ser preparado por procedimientos clásicos bien conocidos. - - - - -

El ejemplo no limitativo siguiente se da a título de ilustración de la invención. - - - - -

EJEMPLO

10. a) Preparación del cloruro de N-(α -benzoiltiopropionil)-glicina:

15. Se adicionan a 5,4 g de N-(α -benzoiltiopropionil)-glicina en suspensión en 25 cm³ de benceno, bajo agitación, 10 g de cloruro de tionilo. Se mantiene el producto de reacción a la temperatura ambiente hasta que todo el sólido pasa en solución. La solución amarilla así formada es evaporada bajo vacío, tomada de nuevo con benceno y evaporada de nuevo hasta que todo el cloruro de tionilo restante se ha eliminado. Se disuelve el aceite residual en 15 cm³ de cloroformo anhidro. - - - - -

20. b) Preparación de la bis- \sqrt{N} -(α -benzoiltiopropionil)-gliciloxi-metil-2,6-piridina:

A la solución obtenida en (a) y mantenida a 10°C, se adicionan bajo agitación y bajo nitrógeno 1,3 g de 2,6-

- dihidroximetil-piridina disueltos en 10 cm³ de piridina anhidra. La adición se realiza sin sobrepasar 0°C. Terminada la adición, se deja reposar a la temperatura ambiente durante 48 h, después se evapora el solvente bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo es tratado por una solución saturada de bicarbonato de sodio y extraída varias veces con cloroformo. Los extractos se secan sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentran hasta 25 cm³. Esta solución es cromatografiada sobre una columna de sílice (150 g) eluyendo con cloroformo. La fracción principal, que consiste en el diéster de seado de 2,6-dihidroximetilpiridina que contiene aún algunas impurezas, es cromatografiada de nuevo sobre una corta columna de sílice, y después eluída con cloroformo. El producto, que funde a 86°C, presenta un análisis espectroscópico (I.R. y R.M.N.) y un análisis elemental de acuerdo con la estructura de la fórmula (I) precitada. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

El compuesto de fórmula (I) presenta una actividad antitóxica, hepatoprotectora, y antiarteriosclerótica que le hace particularmente interesante en terapéutica. - -

20. A título de ejemplo, se dan a continuación los resultados de estudios toxicológico y farmacológico efectuados sobre el compuesto de fórmula (I). - - - - -

1. Estudio toxicológico

25. El producto revela una baja toxicidad. Por los ensayos, la DL₅₀ del producto ha sido evaluada a 1,45 g y

1,75 g por vía oral, en la rata y el ratón respectivamente.
En el cobayo, la DL₅₀ por vía oral es de 1,05 g. - - - - -

Por vía intraperitoneal, la DL₅₀ en el ratón es
de 625 mg/kg. - - - - -

5. La toxicidad crónica del producto es también muy favorable. Una administración cotidiana en la rata, durante dos meses de 200 mg/kg de producto por vía oral ha sido bien tolerada. - - - - -

10. El examen del peso de los animales, de la fórmula sanguínea, de la glicemia, de la azotemia y de la excreción urinaria no ha mostrado ninguna alteración. - - - - -

No se ha observado tampoco ninguna alteración en el examen histológico a nivel de los principales órganos. -

2. Estudio farmacológico

15. a) Acción protectora antitóxica en la intoxicación por los metales pesados

20. Se ha evaluado la protección desarrollada por el compuesto de fórmula (I) en las intoxicaciones experimentales provocadas por la administración en el ratón de cloruro de mercurio o de etilmercurio-tiosalicilato de sodio. - - -

La administración previa de 200 mg/kg del compuesto por vía intraperitoneal protege casi al 100% de los animales que reciben por vía intraperitoneal 20 mg/kg de cloru

ro de mercurio o 100 mg/kg de etilmercurio-tiosalicilato de sodio. - - - - -

5. El mismo efecto de protección del producto ha sido observado a la dosis de 250 mg/kg frente a la mortalidad provocada en el ratón por 50 mg/kg, por vía intraperitoneal, de sulfato de cobre o 200 mg/kg de fosfato de cobre. - - -

b) Acción protectora en la intoxicación experimental por el tetracloruro de carbono

10. La administración en la rata de tetracloruro de carbono (CCl_4) provoca una alteración precoz del metabolismo del hígado que se manifiesta, en principio, por una fuerte infiltración lipídica de este órgano. - - - - -

15. En las experiencias, la administración previa del compuesto de fórmula (I) a una dosis de 100 ó 200 mg/kg por vía intraperitoneal u oral impide la infiltración lipídica a nivel del hígado provocada por la administración oral de 100 cm^3 /kg de una solución de CCl_4 al 10% en aceite de oliva. - - - - -

20. c) Acción protectora en la intoxicación experimental por la etionina

La infiltración lipídica hepática en la rata, inducida por la administración por vía intraperitoneal de 1 g/kg de etionina fraccionado en tres dosis en un solo día, se inhibe por la administración en los ocho días preceden-

tes de 200 mg/kg por vía oral del compuesto de la invención. - - - - -

d) Acción protectora en la intoxicación por oxígeno hiperbárico

5. El compuesto de fórmula (I) a una dosis de 300 mg/kg por vía oral, impide en el ratón la aparición del estado convulsivo y la muerte del ratón encerrado en una cámara hiperbárica bajo 4 atmósferas de oxígeno. - - - - -

10. e) Acción protectora frente a las lesiones vasculares provocadas por el β -aminopropionitrilo

El angiolatirismo inducido por la administración en la rata, puesta a régimen, de 0,4% de β -aminopropionitrilo durante 30 días se inhibe por la administración durante el mismo período de tiempo de 4% del compuesto de fórmula (I). En los animales tratados por el producto, las lesiones vasculares son mucho menos evidentes, incluso al examen microscópico. - - - - -

15. f) Acción antiarteriosclerótica

20. La administración en el conejo de un régimen hipercolesterolemizante (1% de colesterol en el régimen alimenticio) durante 10 semanas y, al mismo tiempo, de 20 mg/kg por día del compuesto de fórmula (I) impide la hipercolesterolemia y la formación de lesiones arterioscleróticas a nivel de la aorta y de las arterias. - - - - -

g) Acción antibradiquinina

La acción flogógena de la bradiquinina se halla reducida por la administración del compuesto de fórmula (I). 200 a 400 mg/kg del compuesto por vía oral impiden, en efecto, el edema de la pata de rata producida por la inyección en ésta de 0,5 cm³ de una solución de bradiquinina. -

h) Acción sobre la agregación de las plaquetas

La presencia del compuesto de fórmula (I) inhibe "in vitro" y "in vivo" la agregación de las plaquetas inducidas por la ADP (adenosina difosfato). - - - - -

El compuesto de fórmula (I) es utilizable en terapéutica humana por sus actividades antitóxica, antihipercolesterolemizante y antiinflamatoria, en la terapia y la prevención de las lesiones hepáticas de origen tóxico, reactivo o metabólico, así como en la terapia y la prevención de la arteriosclerosis y en todas las enfermedades que necesitan una aportación azufrada. - - - - -

Puede ser administrado por vía oral, parenteral, rectal o tópica. Para estos diversos modos de administración, se presenta en forma de comprimidos, de cápsulas, de píldoras, de supositorios o de pomada, en los cuales el principio activo está asociado a los vehículos o excipientes apropiados a estas presentaciones farmacéuticas. - - -

Cada dosis unitaria puede contener de 0,1 a 1 g

de principio activo. - - - - -

Se dan a continuación, a título no limitativo, algunas formulaciones farmacéuticas: - - - - -

- 5. a) comprimidos, cápsulas o píldoras que contienen 0,25 g de principio activo en un excipiente apropiado; - - - - -
- b) solución inyectable, que contiene 0,1 g de principio activo/cm³, en un solvente apropiado; - - - - -
- c) supositorios, que contienen 0,5 g de principio activo en una base para supositorios; - - - - -
- 10. d) pomada, que contiene 10% de principio activo en una base apropiada a este tipo de preparación farmacéutica. - - -

Las dosis susceptibles de ser administradas en 24 h varían según la aplicación prevista. - - - - -

- 15. La dosis media es de 1-2 comprimidos, cápsulas o píldoras, 2,3 veces por día por administración oral; una inyección intramuscular o intravenosa 1 ó 2 veces por día; uno o dos supositorios por día por vía rectal; una aplicación tópica de la pomada 3-4 veces por día. - - - - -

N O T A

- 20. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

