

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	II	NUMERO	AI
	21	43.129	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		24-7-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.485
France Nos. 75.23715
et 75.33893

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75/23715	25-7-75	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FLUORHIDRATO DE 3-PIRIDIL-METANOL"		
71 SOLICITANTE (S)		
PIERRE FABRE S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
125, rue de la Faisanderie, Paris 16ème, Francia		
75 INVENTOR (ES)		
Henri COUSSE, Gilbert MOUZIN, Jean-Claude VEZIN, Jacques DUBOIS y Lucien DUSSOURD D'HINTERLAND		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1

El presente invento, realizado en el Centro de Recherche Pierre Fabre, se refiere a nuevos compuestos químicos y su aplicación en terapéutica. Principalmente son útiles en la prevención y tratamiento de parodontopatías. En particular se refiere a la obtención del fluorhidrato de 3-piridil-metanol.

5

10

Después de la publicación de los trabajos de MUEHLEMAN y colaboradores, (Helv. Odontol. Acta, 1957) que se refieren al papel de los fluoruros en la prevención de la caries dental, son numerosos los autores que han experimentado fluoruros de aminas o fluoruros inorgánicos.

15

En general, los complejos preconizados son inestables y se desactivan por hidrólisis rápida; es el caso del fluoruro de estaño. Los fluoruros orgánicos son a menudo poco activos pues la constante de ionización es débil.

20

Los nuevos compuestos objeto del invento presentan la ventaja de ser buenos transportadores de flúor poseyendo las características siguientes:

25

- fluoruros estables en solución acuosa,
- constante de ionización elevada,
- molécula orgánica no tóxica,

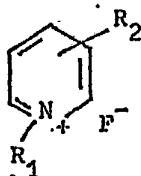
y sobretodo de asociar la acción del flúor en la prevención de la caries dental con un efecto tonificante de las encías y un poder de inhibición frente a la formación de la placa dental.

30

Es la primera vez que estas tres acciones benéficas se encuentran combinadas en una misma molécula.

Estos compuestos químicos nuevos responden a la fórmula general

1



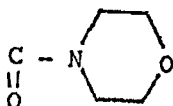
5

en la que:

$R_1 = \text{H}$, alcoholo

10

$R_2 = \text{CH}_2\text{-OH}$, carboxilato de alcoholo, $\text{C}(\text{O})\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$,



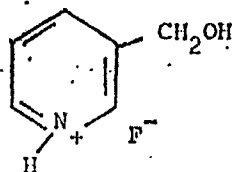
15

R_2 se encuentra en la posición 2 ó 3.

Los compuestos químicos siguientes y su modo de preparación están citados como ejemplos no limitativos.

20

Fluorhidrato de 3-piridil-metanol (producto I)



25

A una solución metanólica de 3-piridil-metanol, se añade la cantidad estequiométrica de ácido fluorhídrico en solución acuosa al 40%. La mezcla reaccionante se calienta a 60°C. Se obtiene una solución homogénea. Los disolventes se evaporan hasta sequedad; el fluorhidrato de 3-piridil-metanol se obtiene cuantitativamente.

30

1

Fórmula bruta: C_6H_8FNO

Peso molecular: 129,13

Aceite translúcido

5

Contenido en flúor: 14,71

Índice de refracción: $n_D^{21} = 1,5010$

Muy soluble en agua

pH de la solución acuosa al 20%: 3,7

10

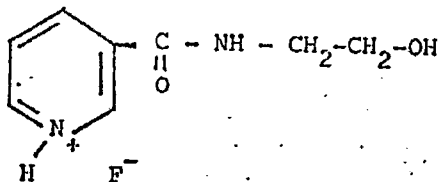
Fluorhidrato del N-hidroxi-etil-nicotinamida (producto II)

El nicotinato de metilo se trata con un exceso de etanolamina, se calienta la mezcla reaccionante de forma que se destile el metanol a medida que se forma.

15

La N-hidroxi-etil-nicotinamida así obtenida se trata con una solución acuosa al 40% de ácido fluorhídrico para conducir al derivado:

20



25

Fórmula bruta: $C_8H_{11}NF_2O_2$

Peso molecular: 186,19

Caracteres organolépticos: aceite amarillo espeso.

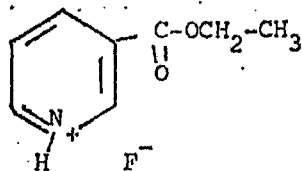
Caracteres de solubilidad: soluble en agua

Contenido en flúor: 10,20%

pH de la solución acuosa al 20%: 3,1

30

Fluorhidrato de 3-nicotinato de etilo (Producto III)



Fórmula bruta: $C_8H_{10}FNO_2$

Peso molecular: 171,17

Caracteres organolépticos: aceite translúcido

Indice de refracción: $n_D^{22} = 1,4811$

Caracteres de solubilidad: soluble en agua

Contenido en flúor: 11,10%

pH de la solución acuosa al 20%: 2,5

Banda de absorción: $\nu_{C=O}$ a 1.730 cm^{-1}

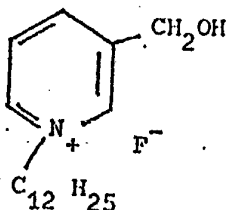
Banda de salificación a 2.500 cm^{-1}

Fluoruro de N-dodecil-piridil-3-metanol

A una solución etanólica de piridil-3-metanol se añade la cantidad estequiométrica de fluoruro de dodecilo.

La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8 horas.

Después de la evaporación del disolvente hasta sequedad se recupera cuantitativamente el compuesto:



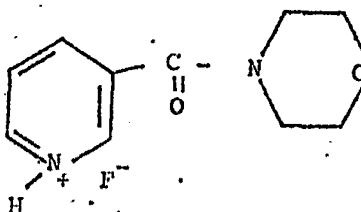
1

Fórmula bruta: $C_{18}H_{32}NOF$

Igualmente se ha obtenido:

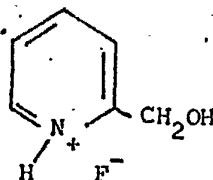
- el fluorhidrato de 3-nicotinoil-morfolina:

5



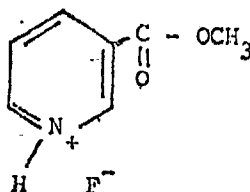
- el fluorhidrato de piridil-2-metanol

10



- el fluorhidrato de 3-nicotinato de metilo.

15



20

EXPERIMENTACIONESA - Farmacologíaa) Acción protectora del esmalte dental

25

Las propiedades han sido estudiadas in vitro según el ensayo ESR (Enamel Solubility Reduction).

Se tratan lotes de dientes humanos sanos, después de protección de las raíces con ayuda de barniz resistente a los ácidos, por soluciones acuosas de fluoruros y fluorhidratos de aminas objetos del invento, a 37°C. Los

30

1 dientes testigo se tratan con soluciones de cloruro de sodio. Los dientes se descalcifican a continuación con una solución tampón de ftalato de pH 4.

5 Los resultados se aprecian por valoración complejométrica del calcio según SCHWARZENBACH, dosificación colorimétrica del fósforo según FISKE y SUBVAROW.

Se han hecho variar por turno la concentración de fluoruros activos, el tiempo de contacto y el pH.

10 La comparación de las cantidades de calcio y de fósforo extraídas para los dientes tratados y para los dientes testigos permite apreciar la acción protectora frente al esmalte (Tablas I y II) siguientes:

TABLA I

15 Dosificación de calcio

	Cantidad de Ca extraída *	% de protección
20 Producto I	0,18 mg	95,5
Producto II	0,19 mg	95,3
Producto III	0,11 mg	97,2
25 Testigo	4,03 mg	0

30 * Media de 14 medidas en diversos lotes de dientes.

TABLA II

Dosificación de fósforo	Cantidad de P. extraída *	% de protección
Producto I	0,17	93,3
Producto II	0,20	92,1
Producto III	0,14	94,5
Testigos	2,55	0

* Media de 14 medidas en diversos lotes de dientes.

b) Acción inhibidora sobre la placa dental in vitro

La actividad in vitro se ha medido por adaptación del método de OLSON, BLEI WEIS y SMALL (Infection and Immunity 1972, 5, 419) en la que la placa se obtiene sobre la pared de tubos de ensayo y su importancia apreciada espectrométricamente en densidad óptica 10^{-2} a 540 manómetros.

La lectura se efectúa después del lavado de los tubos con agua, despegue de las placas con 20 ml de sosa 0,5 N; los resultados se comparan con los tubos testigos (T) cultivados en un medio de Jordan con sacarosa al 5% sin sustancia inhibidora.

1

5

10

	15 μ g/ml		7 μ g/ml	
	DO	% de inhibición	DO	% de inhibición
Testigos	105	0	105	0
Producto I	0	100 %	0	80 %
Producto II	15	85 %	70	30 %
Producto III	0	100 %	30	70 %

c) Actividad bactericida

15

Las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) se han determinado para diversas cepas microbianas, expresándose los resultados en μ g/ml.

20

Cepas CMB					
Producto I	15	15	30	15	7
Producto II	30	30	60	30	30
Producto III	30	15	30	15	15

25

30

Las concentraciones mínimas inhibitorias de la placa son del mismo orden que las bactericidas para el estreptococo mutante es decir 15 μ g/ml para los productos

1 I y III; el derivado II es en el conjunto menos activo.

d) Tolerancia in vivo.

Tolerancia cutánea

5

La tolerancia ha sido investigada para cada derivado sobre 5 cobayas albinos adultos. La aplicación del -- producto no diluido tres veces por semana durante dos semanas, sobre el lado previamente afectado del animal, no provoca ninguna reacción cutánea apreciable.

10

Tolerancia ocular

15

La tolerancia ocular se ha efectuado sobre conejos albinos y sobre ratones. Después de la instilación en la bolsa ocular conjuntiva de dos gotas de solución (concentración variante de 1 a 5%) se observa el comportamiento del animal durante 3 minutos, para todos los compuestos ensayados, no observándose ninguna diferencia con relación a un lote de animales testigos.

20

Tolerancia epicutánea

Los ensayos epicutáneos se han realizado sobre -- conejos de raza neozelandesa. Después de haber afeitado -- los dorsos del animal, se procede a rasguños del estrato -- córneo. Los resultados evaluados según la escala de Draize han mostrado que para la mayor parte de los productos, el índice de irritación es muy débil.

25

Tolerancia intradérmica

30

Los ensayos intradérmicos se han efectuado por -- inyección de 0,1 ml de solución al 1% de producto en aceite de oliva. Las inyecciones se repiten todos los días sobre los dorsos de cobayas previamente afeitados. Después -- de dos semanas de reposo, se hace una inyección semejante

1 por encima de la zona de inyección precedente, se compara
la altura, el diámetro y el color de las reacciones. To--
das las observaciones efectuadas muestran que no hay irri-
tación primera, ni sensibilización.

5

B - Aplicaciones terapéuticas y cosméticas

Teniendo en cuenta la perfecta tolerancia de es-
tos nuevos compuestos químicos, se ha procedido a ensayos
clínicos, sobre voluntarios. Los resultados han sido muy
10 alentadores y estas experimentaciones han permitido obje-
tivar la eficacia de estos nuevos principios activos.

Están dotados de propiedades inhibitoras frente
a la placa dental in vitro, actuando al nivel de la pro--
tección del esmalte y tonificando la encía con una mejora
15 de la circulación sanguínea. Se han aplicado pues en el -
campo dental, en particular en el tratamiento preventivo
y curativo de las parodontopatías. Los principios activos
han estado presentes en formas farmacéuticas apropiadas,
tales como dentífricos, pastas gingivales, gomas de mas--
20 car, pastillas para chupar, enjuagues de boca, etc.

A pesar de su gran espectro de actividad y su -
acción a todos los niveles (placa, esmalte, encías), es--
tos principios activos pueden utilizarse unidos.

Las experimentaciones se han practicado igual--
25 mente en vista de la utilización de nuevos compuestos quí-
micos objeto del invento en preparaciones dentífricas, --
ejerciendo una acción inhibitora sobre la placa dental y
en las preparaciones dentífricas útiles en la prevención
de enfermedades dentales, en particular las caries.

30

1

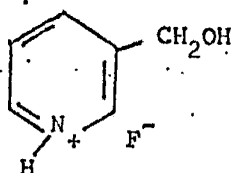
REIVINDICACIONES

5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de preparación de fluorhidrato de 3-piridil-metanol de fórmula:

10



15

caracterizado porque se hace reaccionar en el seno de un disolvente el 3-piridil-metanol con ácido fluorhídrico en una solución acuosa.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque, como disolvente, se emplea un alcohol alifático inferior.

25

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 40°C y 80°C.

30

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los componentes de la --

1 reacción se emplean en una relación sustancialmente molar.

5ª.- Procedimiento para la preparación de fluor-
hidrato de 3-piridil-metanol.

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

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

Madrid, 20.ENE.1977

10

P.A.

Fernando de Elzaburu
Per Poder.



15

F C M

20

25

30