

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	456.048	⑩ A1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	18 FEBRERO 1.977	

PATENTE DE INVENCION

18 FEB 1977

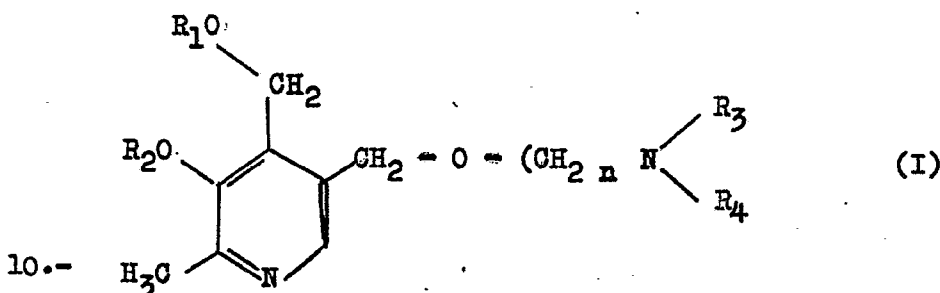
③① PRIORIDADES:		
③② NUMERO	③② FECHA	③③ PAIS
76/04825	20 FEBRERO 1.976	FRANCIA
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K, C07D	
⑤④ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA PIRIDOXINA".		
⑦① SOLICITANTE (S)		
PARCOR.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
PARIS (Francia), 40, Avenue George V.		
⑦② INVENTOR (ES)		
Don Jean-Pierre MAFFRAND, y Don Jean-Marie PEREILLO.		
⑦③ TITULAR (ES)		
⑦④ REPRESENTANTE		
JULIO DE PABLOS ARRIBAS.		
(P. 3.683, A-R). (Ref. 34 144).		

18 FEB 1977

El presente invento se refiere a nuevos derivados de la piridoxina, a un procedimiento de preparación de los mismos y a sus aplicaciones en medicina humana y veterinaria.

Los nuevo compuestos del invento responden a la fórmula

5.- la general siguiente:



15.- en la cual R_1 y R_2 representan hidrógeno, o forman conjuntamente el radical isopropilideno, R_3 y R_4 representan un radical alcoholo, aralcoholo, o forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo saturado de 4 a 8 cadenas laterales incluyendo eventualmente un segundo heteroátomo, tal como oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo este último estar sustituido por un radical, en particular un fenilo, él mismo portador eventualmente de un halógeno, un trifluorometilo o un radical alcoholo o alcoxi

20.- inferior, n puede tomar los valores 2 o 3.

25.- De preferencia, el aralcoholo es un fenilalcoholo y los alcoholo y alcoxi son inferiores, con hasta 12 y, mejor, hasta 6, especialmente hasta 4, átomos de carbono. El halógeno es, ventajosamente, cloro o bromo. Los heterociclos preferidos son los núcleos morfolino, piperazino, pirrolidino y pi-

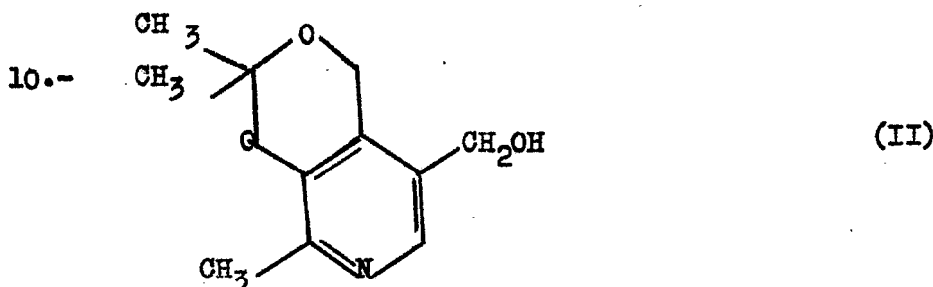


peridino.

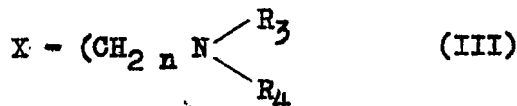
El invento comprende también las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente aceptables y los derivados de amonio cuaternario de los compuestos de fórmula I.

5.-

El invento se refiere también a un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se condensa un derivado de la piridoxina de fórmula:

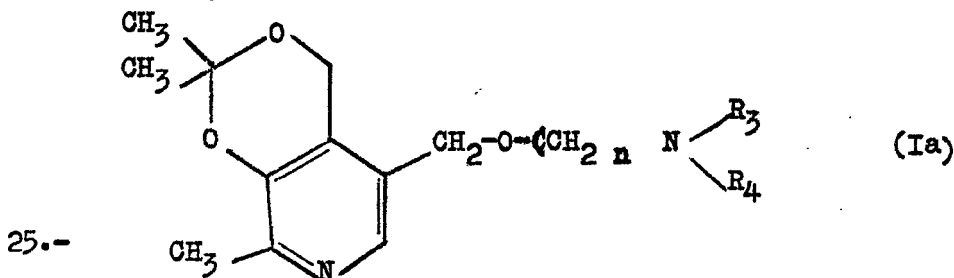


15.- y una haloalcoholamina de fórmula



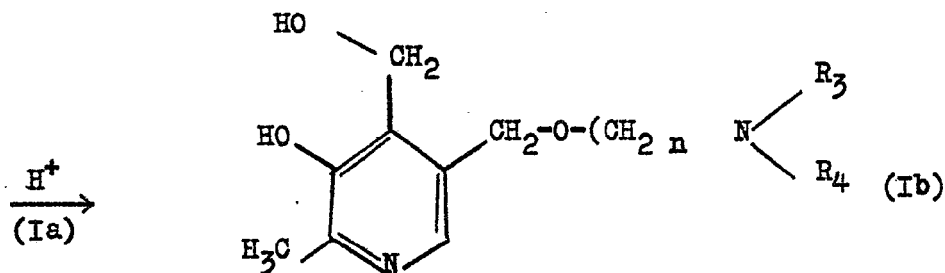
en la cual X representa un halógeno, tal como cloro, y R₃ y R₄ tienen los mismos significados que antes, obteniendo así

20. el compuesto de fórmula (Ia)



que es transformado en compuesto de fórmula (Ib) por tratamiento ácido

18 FEB 1977



5.- El compuesto de fórmula (II) es un compuesto conocido y su preparación ha sido descrita por W. KORYTNIK y W. VIEDMAN (J. Chem. Soc., 1962, 2531).

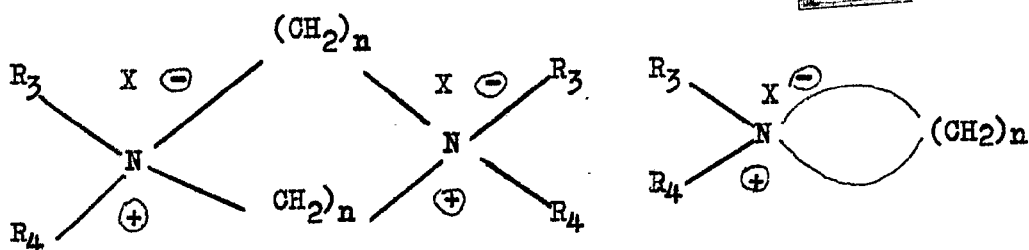
Las halo-alcohol-aminas de fórmula (III) son compuestos conocidos; pueden prepararse según los procedimientos descritos por Douglas C. KRIESEL y Ole GISVOLD (J. Pharm. Sci., 1967, 56, 327) y J. BOURDAIS (Bull. Soc. Chim, Fr. 1968, (8), 3246).

15.- La condensación que permite obtener el compuesto (Ia) se efectúa en presencia de una solución acuosa concentrada de hidróxido, en especial de metal alcalino, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio de 10 a 60 por 100 y, de preferencia, al 50 por 100 en peso.

20.- Los reactivos de fórmula II y III son utilizados de preferencia en esta reacción en cantidades estequiométricas, pero también puede utilizarse uno de los dos reactivos en exceso. La temperatura del medio de reacción se mantiene, de preferencia, a valores comprendidos entre 50 y 100°.

25.- Este procedimiento de preparación hace uso de una reacción original en medio heterogéneo con catalizador de transferencia de fase. La catálisis es asegurada por las sales de amonio cuaternario de las fórmulas:

18 FEB 1977



5.- que proceden, respectivamente, de la dimerización y de la ciclización intramolecular de las haloalcoholaminas de fórmula III.

La transformación de los compuestos de fórmula (Ia) en (Ib) se efectúa por tratamiento de estos compuestos por un ácido mineral u orgánico, en medio acuoso o anhidro, a una temperatura comprendida entre 20 y 100°.

Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a título de ilustración de la preparación de los compuestos según el invento.

15.- Ejemplo 1 - preparación de la $[\beta\text{-morfolinoetil) oxil}]$ metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina (derivado 1);

$R_1 + R_2 = \text{isopropilideno}$, NR_3 , $R_4 = \text{morfolino}$, $n = 2$.

Se calienta a 100° durante 5 horas, bajo fuerte agitación, una mezcla de 23 g de clorhidrato de N-(cloro-2 etil) morfolina en 60 c.c. de sosa al 50 por 100 y 20 g de clorhidrato de hidroximetil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,4-c) piridina. La mezcla es diluida luego con agua y extraída con éter. Los extractos etéricos son lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio y evaporados a sequedad. La solución obtenida por disolución del residuo en cloroformo se filtra sobre capa de sílice y se concentra bajo vacío.

El aceite obtenido es transformado en diclorhidrato, hidrato. La recristalización, en una mezcla de etanol y de acetato de etilo, da 6,20 g de cristales blancos (Rdo, . 65,5%) cuyo punto de fusión determinado en el bloque de

18 FEB 1977

Köfler es de 216^o.

Ejemplo 2 - preparación de la $\left\{ \left[\text{(p. clorofenil-4 piperazini-1) -3 propil} \right] \text{oxi} \right\}^{\circ}$ metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo [4,5-c] piridina (derivado 2), $R_1 + R_2 = \text{isopropilideno}$,

5.- $\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{p. clorofenil-4 piperazini-1}$, $n = 3$.

Se calienta a 100^o, durante 6 horas, con buena agitación, una mezcla de 10 g de clorhidrato de hidroximetil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina y 14,1 g de p. clorofenil-1 (cloro-3 propil)-4 piperazina en 50 c.c. de sosa

10.- al 50 por 100. El medio de reacción es luego diluido con agua y extraído con cloroformo. Los extractos cloroformicos son secados sobre sulfato de sodio y filtrados sobre capa de sílice. Después de evaporación bajo vacío del disolvente, se recogen 14 g de un producto oleoso que es transformado en di-
15.- clorhidrato, hidrato. La recristalización en etanol da 12 g de cristales blancos (Rdto. 56%) cuyo punto de fusión determinado en el bloque de Köfler es de 188^o.

Ejemplo 3 - preparación de la hidroxil-3 hidroximetil-4 metil-2 [β -morfolinoetil) oxil] metil-5 piridina (derivado 3)

20.- $R_1 = R_2 = \text{H}$; $\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{morfolino}$, $n = 2$.

Se calienta a 100^o durante 3 horas una solución de 11,4 g de [β -morfolinoetil) oxil] metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina en 500 c.c. de ácido fórmico al 9 por 100 en agua. Después de enfriamiento y evaporación a

25.- sequedad, el residuo es recogido por una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, basificado por adición de carbonato de sodio y extraído con cloroformo. Los extractos cloroformicos se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre capa de sílice y se evaporan a sequedad. Se obtiene un pro-
30.- ducto sólido cuya recristalización en acetato de etilo da

18 FEB 1977

- 7 -

5,5 g de cristales blancos (Rdto. 56%). El punto de fusión, determinado en el bloque de Küfler, es de 98º.

Ejemplo 4 - preparación de la { [(p. clorofenil-4 piperazinil-1) -3 propil] oxil } metil-5 hidroxil-3 hidroximetil-4

5.- metil-2 piridina (derivado 4) $R_1 = R_2 = H$, $NR_3R_4 = p.$ clorofenil-4 piperazinilo, $n = 3$.

Se calienta a 90º durante 6 horas una solución de 6 g de diclorhidrato, hidrato de { [(p. clorofenil-4 piperazinil-1)-3 propil] oxil } metil-5 trimetil 2,2,8 4H-m-dioxolo

10.- (4, 5-c) piridina en 100 cc. de ácido acético al 70 por 100. La evaporación bajo vacío del disolvente deja un residuo sólido cuya recristalización en etanol a 90º de 2,60 g de cristales blancos de diclorhidrato, hidrato (Rdto. 50%) cuyo punto de fusión es de 186º.

15.- Derivado 5 - [(β -dimetilaminoetil)oxil] metil-5 trimetil-2, 2,8 4H-m-diosolo (4,5-c) piridina; $R_1 + R_2 =$ isopropilideno, $R_3 = R_4 =$ metilo, $n = 2$.

diclorhidrato, hidrato; cristales blancos F = 192º (etanol) preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1;

20.- rendimiento 20%.

Derivado 6 - [(β -diethylaminoetil)oxil] metil-5 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina, $R_1 + R_2 =$ isopropilideno; $R_3 = R_4 =$ etilo; $n = 2$.

diclorhidrato: cristales blancos - F = 200º (acetato de etilo-etanol)

25.- preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1; rendimiento 62%.

Derivado 7 - { [(pirrolidinil-1)-2 etil] oxil } metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4.5-c) piridina; $R_1 + R_2 =$ isopropilideno; NR_3R_4 : pirrolidinilo, $n = 2$.

30.- diclorhidrato, hidrato: cristales blancos - F = 170º (iso-

18 FEB 1977

- 8 -

propanol) preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, rendimiento 65 por 100.

Derivado 8 - $\left[(\beta\text{-piperidinoetil}) \text{oxi} \right]$ metil-5 trimetil-2, 2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina; $R_1 + R_2 =$ isopropilideno,

5.- $NR_3R_4 =$ piperidino, $n = 2$.

diclorhidrato, hidrato: cristales blancos - F = 1432 (etanol) preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1, rendimiento 25 por 100.

Derivado 9 - $\left\{ \left[(\text{fenil-4 piperazinil-1})\text{-2 etil} \right] \text{oxi} \right\}$ metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina; $R_1 + R_2 =$ isopropilideno, $NR_3R_4 =$ fenil-4 piperazinilo, $n = 2$.

diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 2062 (etanol) preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 2, rendimiento 42%.

15.- Derivado 10 - $\left\{ \left[(\text{o.clorofenil-4 piperazinil-1})\text{-2 etil} \right] \text{oxi} \right\}$ metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina, $R_1 + R_2 =$ isopropilideno, $NR_3R_4 =$ o. clorofenil-4 piperazinilo; $n = 2$.

diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 1902 (etanol) preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 2 - rendimiento 36%.

Derivado 11 - $\left\{ \left[(\text{m. clorofenil-4 piperazinil-1})\text{-2 etil} \right] \text{oxi} \right\}$ metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina; $R_1 + R_2 =$ isopropilideno, $NR_3R_4 =$ m. clorofenil-4 piperazinilo; $n = 2$

25.- diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 2082 (etanol) preparado según el método operatorio descrito en el ejemplo 2, rendimiento 57,5%.

Derivado 12 - $\left\{ \left[(\text{p.clorofenil-4 piperazinil-1})\text{-2 etil} \right] \text{oxi} \right\}$ metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina; $R_1 + R_2 =$ isopropilideno, $NR_3R_4 =$ p.clorofenil-4 piperazini-

30.-



lo; n = 2

diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 2142 (etanol), preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 2, rendimiento 52%.

5.- Derivado 13 - { [(m. trifluorometilfenil-4 piperazinil-1)-2 etil] oxi } metil 5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina, R₁ = R₂ = H, NR₃R₄ = m.trifluorometilfenil-4 piperazinilo; n = 2

diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 1682 (acetanol de etilo-etanol) preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 2, rendimiento 31%.

Derivado 14 - { [(p.tolil-4 piperazinil-1)-2 etil] oxi } metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina R₁ + R₂ = isopropilideno; NR₃R₄ = p.tolil-4 piperazinilo; n = 2

15.- diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 1772 (etanol) preparado según el modo operatorio descrito en el ejemplo 2, rendimiento 44%.

Derivado 15 - { [(o. metoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etil] oxi } metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina;

20.- R₁ + R₂ = isopropilideno, NR₃R₄ = o.metoxifenil-4 piperazinilo, n = 2

diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 2162 (etanol) preparado según el modo operatorio del ejemplo 2, rendimiento 16%.

25.- Derivado 16 - mezcla de [(dimetilaminometil-1 etil) oxi] metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina y de [(dimetilamino-2 propil) oxi] metil-5 trimetil-2,2,8 4H-m-dioxolo (4,5-c) piridina

diclorhidrato - cristales blancos - (acetato de etilo-eta-

30.- nol) preparado según el modo operatorio del ejemplo 1, ren-



dimiento 29%.

Derivado 18 - $[(\beta\text{-dimetilaminoetil})\text{oxi metil-5 hidroxi-3 hidroximetil-4 metil-2 piridina}; R_1 = R_2 = H; R_3 = R_4 = \text{metilo}; n = 2$

5.- diclorhidrato, hemihidrato - cristales amarillos pálido - F = 170° (etanol) preparado según el modo operatorio del ejemplo 4, rendimiento 76%.

Derivado 19 - $\text{hidroxi-3 hidroximetil-4 metil-2 } \left\{ [(\text{pirrolidinil-1})\text{-2 etil}] \text{oxi} \right\} \text{ metil-5 piridina}; R_1 = R_2 = H; NR_3R_4 =$

10.- pirrolidinilo; n = 2

diclorhidrato, hidrato - cristales marfil - F = 152° (isopropanol) preparado según el modo operatorio del ejemplo 4, rendimiento 40%.

15.- Derivado 20 - $\text{hidroxi-3 hidroximetil-4 metil-2 } [(\beta\text{-piperidino-etil})\text{oxi}] \text{ metil-5 piridina}; R_1 = R_2 = H; NR_3R_4 = \text{piperidino}, n = 2$

cristales marrón claro - F = 76° (éter etílico-metanol) preparado según el modo operatorio del ejemplo 3, rendimiento 50%.

20.- Derivado 21 - $\text{hidroxi-3 hidroximetil-4 metil-2 } \left\{ [(\text{fenil-4 piperazinil-1})\text{-2 etil}] \text{oxi} \right\} \text{ metil-5 piridina}; R_1 = R_2 = H; NR_3R_4 = \text{fenil-4 piperazinilo}; n = 2$

25.- diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 169° (etanol) preparado según el modo operatorio del ejemplo 4, rendimiento 35%.

Derivado 22 - $\left\{ [(o\text{-clorofenil-4 piperazinil-1})\text{-2 etil}] \text{oxi} \right\} \text{ metil-5 hidroxi-3 hidroximetil-4 metil-piridina}; R_1 = R_2 = H; NR_3R_4 = o\text{-clorofenil-4 piperazinilo}, n = 2$

30.- diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 176° (etanol 95°) preparado según el modo operatorio del ejemplo 4, ren-



dimiento 40%.

Derivado 23 - $\left\{ \left[\text{(m. clorofenil-4 piperazinil-1)-2 etil} \right] \text{oxi} \right\}$
metil-5 hidroxil-3 hidroximetil-4 metil-2 piridina; $R_1 = R_2 =$
H; $\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{m. clorofenil-4 piperazinilo}$; $n = 2$

5.- cristales crema pálido - F = 110° (éter isopropílico-acetato de etilo) preparado según el modo operatorio del ejemplo 3, rendimiento 69%.

Derivado 24 - $\left\{ \left[\text{(p. clorofenil-4 piperazinil-1)-2 etil} \right] \text{oxi} \right\}$
metil-5 hidroxil-3 hidroximetil-4 metil-2 piridina, $R_1 = R_2 =$

10.- H; $\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{p. clorofenil-4 piperazinilo}$; $n = 2$

diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 186° (etanol), preparado según el modo operatorio del ejemplo 4, rendimiento 65%.

Derivado 25 - hidroxil-3 hidroximetil-4 metil-2 $\left\{ \left[\text{(m. trifluorometil-fenil-4 piperazinil-1)-2 etil} \right] \text{oxi} \right\}$ metil-5 piridina; $R_1 = R_2 =$ H; $\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{m. trifluorometilfenil-4 piperazinilo}$; $n = 2$

15.- diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 198° (etanol 95°) preparado según el modo operatorio del ejemplo 4, rendimiento 76%.

Derivado 26 - hidroxil-3 hidroximetil-4 metil-2 $\left\{ \left[\text{(p. tolil-4 piperazinil-1)-2 etil} \right] \text{oxi} \right\}$ metil-5 piridina; $R_1 = R_2 =$ H, $\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{p. tolil-4 piperazinilo}$; $n = 2$

20.- diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 156° (etanol) preparado según el modo operatorio del ejemplo 4, rendimiento 60%.

Derivado 27 - hidroxil-3 hidroximetil-4 $\left\{ \left[\text{(o. metoxifenil-4 piperazinil-1)-2 etil} \right] \text{oxi} \right\}$ metil-5 metil-2 piridina; $R_1 = R_2 =$ H, $\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{o. metoxifenil-4 piperazinilo}$, $n = 2$

30.- diclorhidrato, hidrato - cristales blancos - F = 188° (eta-



nol) preparado según el modo operatorio del ejemplo 4, rendimiento 45%.

- Derivado 28 - mezcla de [(dimetilaminometil-1 etil) oximetil-5 hidroximetil-3 hidroximetil-4 metil-2 piridina y de
- 5.- [(dimetilamino-2 propil) oximetil-5 hidroximetil-4 metil-2 piridina diclorhidrato, hemihidrato, cristales blancos (isopropanol) preparado según el modo operatorio del ejemplo 3, rendimiento 61%.

- 10.- Los resultados de los ensayos toxicológico y farmacológico que se dan a continuación ponen en evidencia las interesantes actividades de los derivados del invento, especialmente sedante y vasodilatadora periférica.

- El invento tiene todavía por objeto un medicamento que
- 15.- presenta en particular acciones sedante y vasodilatadora periférica, caracterizado porque contiene a título de principio activo un derivado de fórmula (I) o una sal de adición con ácido o un derivado de amonio cuaternario, farmacéuticamente aceptable, de este derivado.

20.- I - ESTUDIO TOXICOLOGICO

- Los compuestos del invento gozan de una excelente tolerancia y de escasa toxicidad. Así, la DL 50/24H/Kg de animal, determinada en el ratón según el método de Miller y Tainter, por la vía intravenosa, es de 250 mg para el derivado 1, 38 mg para el derivado 2, 310 mg para el derivado 3, 115 mg para el derivado 4, 74 mg para el derivado 5, 89 mg para el derivado 6, 79 mg para el derivado 7, 70 mg para el derivado 8, 42 mg para el derivado 9, 43 mg para el derivado 10, 61 mg para el derivado 11, 55 mg para el derivado 12,
- 30.- 49 mg para el derivado 13, 65 mg para el derivado 14, 74 mg

18 FEB 1977

- 13 -

para el derivado 15, 86 mg para el derivado 16, 78 mg para el derivado 17, 300 mg para el derivado 18, 125 mg para el derivado 19, 160 mg para el derivado 20, 120 mg para el derivado 21, 69 mg para el derivado 22, 31 mg para el derivado 23, 63 mg para el derivado 24, 74 mg para el derivado 25, 87 mg para el derivado 26, 55 mg para el derivado 27 y 266 mg para el derivado 28.

II - ESTUDIO FARMACOLOGICO

Este estudio ha puesto en evidencia las acciones de los compuestos que forman el principio activo del medicamento del invento.

1. acción sedante

a) estudio del comportamiento

Este estudio ha sido efectuado según el método de Samuel IRWIN (Ph. D. Animal and Clinical Pharmacology Technics in Drug Evaluation). Los derivados del invento son administrados, por entubado gástrico, en una dosis única de 30 mg/Kg, a ratones en ayunas desde 16 horas. El estudio de su comportamiento y de diferentes parámetros fisiológicos (temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria) pone en evidencia la neta acción sedante y mio-relajante de estos derivados: se comprueba, en efecto, en todos los animales, a partir del quinto minuto, una neta disminución de la actividad motriz espontánea, un descenso del tono muscular y del estado de alerta, una depresión respiratoria así como una menor reactividad a los ruidos y al ambiente.

b) acción frente a los hipnóticos

Los compuestos del invento son administrados por la vía oral, a diferentes lotes de ratones, a la dosis de 30 mg/Kg, treinta minutos antes de la inyección intraperitoneal

18 FEB 1977



de una dosis infrahipnótica de pentobarbital sódico. Se nota el número de animales dormidos, el tiempo de adormecimiento y la duración del sueño inducido. Los resultados recogidos en la siguiente Tabla I hacen resaltar la neta acción potenciadora de los compuestos ensayados comparativamente a los animales testigo.

TABLA I

Tratamiento	porcentaje de animales dormidos	tiempo medio de adormecimiento	duración media del sueño
10.- 0 (animales testigo)	0	0	0
Derivado 1	70	9 mn 15 s	1 h 38 mn
Derivado 2	80	8 mn 26 s	1 h 45 mn
Derivado 4	90	9 mn 24 s	1 h 40 mn
15.- Derivado 5	80	9 mn 38 s	1 h 55 mn
Derivado 6	80	9 mn 04 s	2 h 04 mn
Derivado 8	100	9 mn 51 s	2 h 15 mn
Derivado 11	90	8 mn 12 s	1 h 44 mn
Derivado 15	80	9 mn 45 s	1 h 38 mn
20.- Derivado 16	80	8 mn 33 s	1 h 50 mn
Derivado 20	100	9 mn 28 s	1 h 58 mn
Derivado 21	90	8 mn 50 s	1 h 45 mn
Derivado 22	90	9 mn 12 s	2 h 10 mn
Derivado 25	70	8 mn 45 s	1 h 46 mn
25.- Derivado 27	80	8 mn 52 s	1 h 42 mn
Derivado 28	90	9 mn 10 s	1 h 55 mn

c) ensayo de las 4 placas (BOISSIER, SIMON y ARON Eirop. J.of Pharmacol. 4, 1968, 145-151).

Un ratón, situado en un recinto que contiene 4 placas electrificadas, recibe a cada paso de una placa a otra un

30.-

18 FEB 1977

estímulo eléctrico que provoca una huida desordenada.

Al cabo de n choques eléctricos, el ratón no se mueve. Se considera que el grado de tranquilización obtenido es proporcional al número de n sacudidas eléctricas que el ratón

5.- tratado haya recibido antes de inmovilizarse en un rincón. Se determina así que, administrados por la vía oral, a la dosis de 30 mg/Kg. los derivados del invento producen, después de 15, 45 y 90 minutos, un porcentaje de aumento importante del número de sacudidas n.

10.- Los resultados están recogidos en la Tabla II siguiente:

TABLA II

I				
Tratamiento		Porcentaje de aumento de después de 15 mn	de aumento de después de 45 mn	de n después de 90 mn
15.-	Derivado 1	54	59	31
	Derivado 2	58	62	30
	Derivado 4	61	62	33
	Derivado 5	60	61	28
	Derivado 6	62	64	32
20.-	Derivado 8	57	61	34
	Derivado 11	59	63	30
	Derivado 15	62	62	31
	Derivado 16	56	58	29
	Derivado 20	61	60	26
25.-	Derivado 21	65	61	28
	Derivado 22	58	60	28
	Derivado 25	57	56	25
	Derivado 27	63	60	32
	Derivado 28	57	59	34

30.- 2. Acción vasodilatadora

18 FEB 1977



Esta acción ha sido estudiada según dos métodos:

a) Actividad sobre la gangrena por la ergotamina

- La administración de dosis elevadas de ergotamina produce un espasmo vascular prolongado del árbol arteriolar por
- 5.- una acción directa sobre la musculatura vascular lisa; este espasmo va seguido de fenómenos de arteriedad obliterante y de asfixia tisular que se manifiestan sobre todo el nivel de extremidades menos irrigadas (cola de la rata) y se traducen por una cianosis más o menos intensa y luego por una
- 10.- destrucción celular que puede llegar hasta la gangrena. La administración de las sustancias a ensayar, al poseer una actividad vasodilatadora, permite atenuar o suprimir los fenómenos de vaso-contricción provocados por la ergotamina. La experimentación se ha efectuado, sobre la rata, según el
- 15.- método de BEIGLBOCK (Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1962, 217, 430): los animales ~~gestigo~~ reciben al nivel de la raíz de la cola, todos los días durante 11, inyecciones de ergotamina-adrenalina. El lote tratado recibe además por la vía intramuscular 30 mg/Kg del derivado a ensayar durante 12 días.
- 20.- Los animales son vigilados diariamente y se evalúan las modificaciones debidas a la acción de la ergotamina: cianosis ligera (Cl), cianosis media (Cm), cianosis intensa (Ci) y gangrena (G).
- Los resultados se han resumido en la Tabla siguiente
- 25.- que representa al porcentaje de animales que han presentado los diferentes síntomas como se han definido antes en función del tiempo.

18 FEB 1977



Tratamiento	2º Día				6º Día				12º Día					
	Cl	Cm	Cl	G	Cl	Cm	Cl	G	Cl	Cm	Cl	Cm	Cl	G
0														
Testigo	40	0	40	20	0	0	80	20	0	0	60	0	60	40
Derivado 2	0	0	0	0	50	10	30	0	20	50	30	0	30	0
Derivado 4	0	0	0	0	60	0	40	0	40	10	40	0	40	0
Derivado 6	0	0	0	0	50	0	50	0	40	20	40	0	40	0
Derivado 7	0	0	0	0	50	10	30	0	60	10	30	0	30	0
Derivado 9	0	0	0	0	30	50	0	0	50	40	10	0	10	0
Derivado 10	0	0	0	0	60	0	40	0	60	20	10	0	10	0
Derivado 12	0	0	0	0	60	10	20	0	60	20	20	0	20	0
Derivado 13	0	0	0	0	40	40	20	0	50	30	10	0	10	0
Derivado 14	0	0	0	0	50	20	30	0	50	30	20	0	20	0
Derivado 17	0	0	0	0	60	30	10	0	50	30	10	0	10	0
Derivado 18	0	0	0	0	60	30	10	0	60	30	0	0	0	0

Tratamiento	2º día			6º día			12º día					
	Cl	Cm	Cl	G	Cl	Cm	Cl	G	Cl	Cm	Cl	G
Derivado 19	0	0	0	0	50	40	10	0	60	30	10	0
Derivado 21	0	0	0	0	50	10	40	0	30	30	30	0
Derivado 23	0	0	0	0	60	30	0	0	50	40	0	0
Derivado 24	0	0	00	0	50	30	20	0	50	40	10	0
Derivado 26	0	0	0	0	60	10	30	0	50	30	10	0



18 FEB 1977

b) perfusión del tren posterior de la rata

La experimentación es efectuada sobre la rata anestesiada por una inyección intraperitoneal de 1 g/Kg de etiluretano. La perfusión de líquido de Ringer es practiada por simple gravedad en la aorta abdominal del animal. El líquido

5.- es recogido por la vena cava inferior. El aumento de caudal es medido recogiendo con ayuda de un embudo cada gota que viene a caer sobre un estilete inscriptor, lo que permite un registro gráfico.

10.- Los productos ensayados son administrados por vía intraperitoneal a la dosis de 30 mg/Kg, Los resultados se han recogido en la Tabla siguiente que indica, para cada derivado ensayo, el porcentaje de vasodilatación obtenido, así como la duración de la actividad vasodilatadora producida.

15.-

Tratamiento	Porcentaje de vasodilatación	Duración de la actividad vasodilatadora
Derivado 2	160 por 100	90 mn
Derivado 4	210 por 100	95 mn
20.- Derivado 6	180 por 100	85 mn
Derivado 7	170 por 100	75 mn
Derivado 9	230 por 100	95 mn
Derivado 10	190 por 100	105 mn
Derivado 12	180 por 100	80 mn
25.- Derivado 13	220 por 100	75 mn
Derivado 14	240 por 100	80 mn
Derivado 17	220 por 100	100 mn
Derivado 18	180 por 100	110 mn
Derivado 19	200 por 100	95 mn
30.- Derivado 21	210 por 100	90 mn

18 FEB 1977



<u>Tratamiento</u>	<u>Porcentaje de vasodilatacion</u>	<u>Duracion de la actividad vaso dilatadora</u>
Derivado 23	160 por 100	80 mn
Derivado 24	190 por 100	90 mn
Derivado 26	220 por 100	95 mn

5.- Los estudios toxicológico y farmacológico que acaban de exponerse muestran que los compuestos del invento están dotados de una escasa toxicidad así como de buena tolerancia y que poseen importantes propiedades sedante y vasodilatadora.

10.- El medicamento del invento puede presentarse para la administración oral en forma de comprimidos, comprimidos grajeados, cápsulas, gotas o jarabe. Puede también presentarse para la administración rectal en forma de supositorios y, para la administración parenteral, en forma de soluto inyectable.

15.-

Cada dosis unitaria de 0,1 a 5 g contiene ventajosamente de 0,010 g a 0,250 g de principio activo, pudiendo variar las dosis administradas diariamente entre 0,010 g y 1 g de principio activo.

20.- A título de ejemplo no limitativo se darán a continuación algunas formulaciones farmacéuticas del medicamento del invento.

1. COMPRIMIDOS GRAJEADOS

Núcleo

25.- Derivado Nº. 60,075 g
Azúcar, lactosa, talco, estearato de magnesio, coalín, almidón.....

Revestimiento

30 Goma laca, colofonia, almidón, gelatina,

18 FEB 1977



sacarosa, amarillo de tartrazina.

2. COMPRIMIDOS

Derivado nº. 190,050 g

Excipiente: almidón, dextrina, sílice hidratada, gelatina

5.- oficinalm estearato de magnesio.

3. CAPSULAS

Derivado nº. 110,100 g

Excipiente: talco, lactosa, estearato de magnesio.

4. JARABE

10.- Derivado nº. 210,500 g

Excipiente: azúcar y aromatizado.....csp 100 ml

5. SUPOSITORIOS

Derivado nº. 150,100 g

Excipiente: triglicéridos semi-sintéticos.

15.- 6. SOLUTO INYECTABLE

Derivado nº. 260,050 g

Soluto isotónico.....csp 5 ml

20.- Gracias a sus importantes propiedades sedante y vasodilatadora, el medicamento del invento es utilizado con éxito en medicina humana y veterinaria.

25.- Puede administrarse útilmente como sedante para rebajar la tensión emocional en la práctica corriente cotidiana. Apacigua, tranquiliza y favorece un sueño fisiológico. Al tiempo que respeta la vigilancia y la integridad de las funciones intelectuales, está indicado en los estados de ansiedad y emotivos, la irritabilidad, los insomnios...

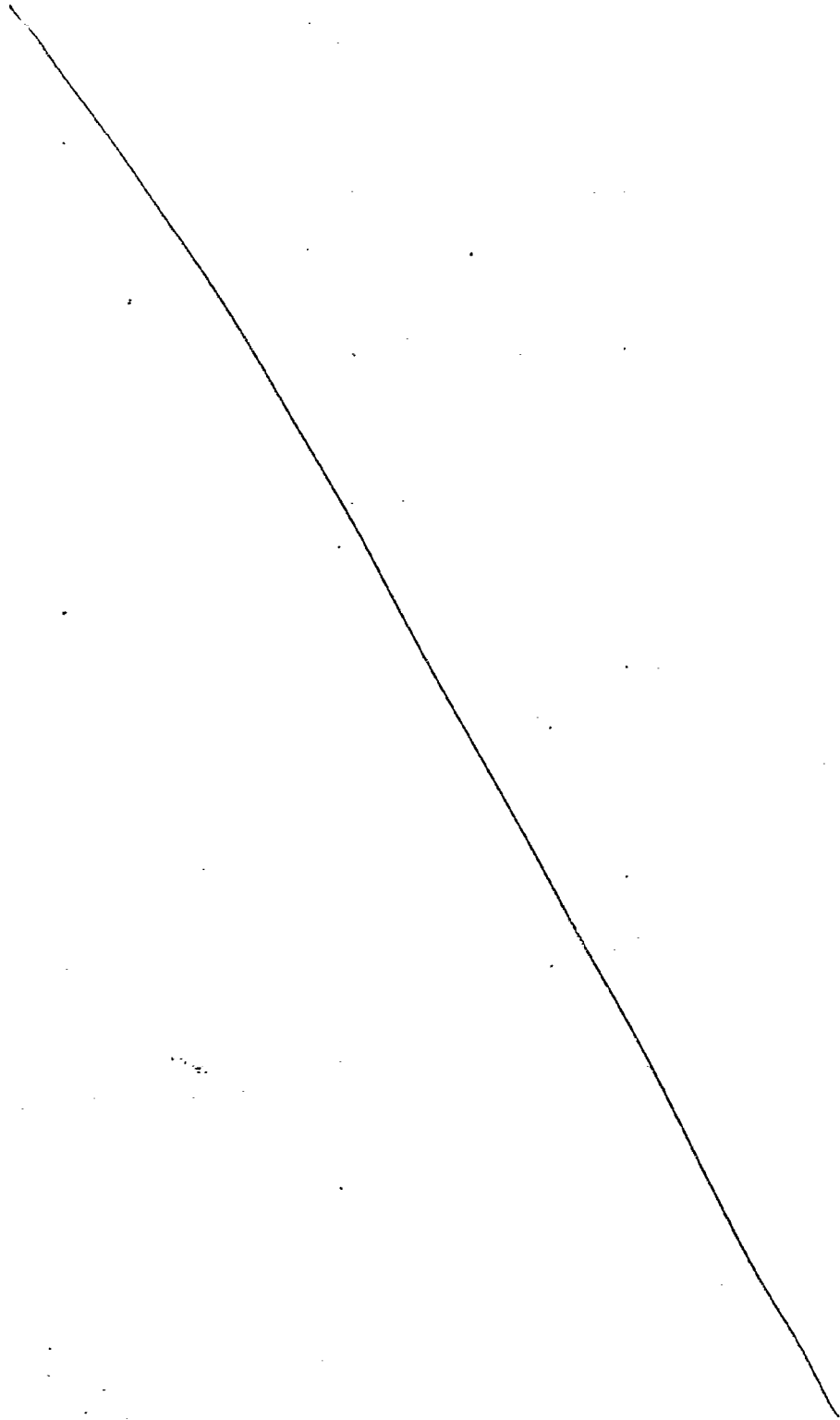
30.- Por su acción vasodilatadora periférica en que interviene al nivel de la microcirculación y al nivel de las arterias de mayor calibre, sin repercusión sensible sobre las cifras de tensión, está indicado en las perturbaciones va-

18 FEB 1977



- 21 -

somotrices de las extremidades, las arteritis, la aterosclerosis, las congelaciones y sabañones, la acrocianosis.

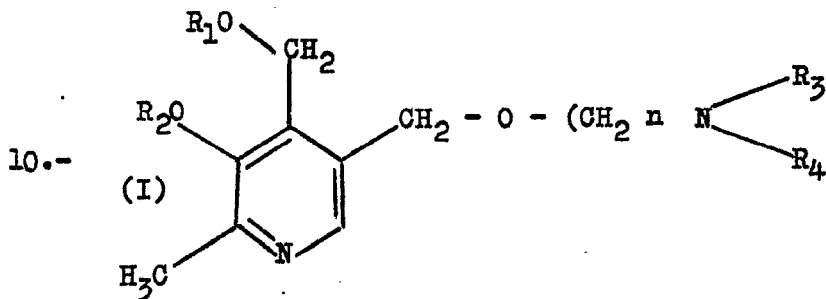


18 FEB 1977

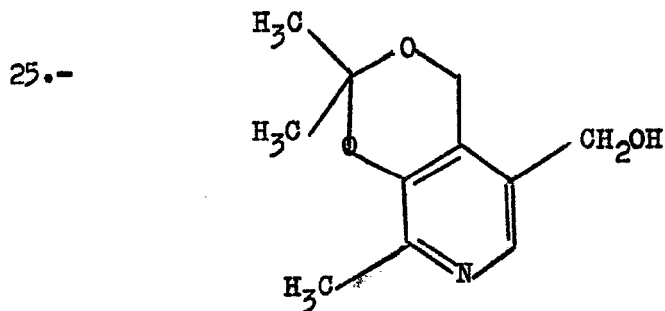
N O T A.-

Los puntos de invención propia y nueva que se presenten para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por veinte años, son los siguientes:

- 5.- 19.- Procedimiento de preparación de derivados de la piridoxina de fórmula

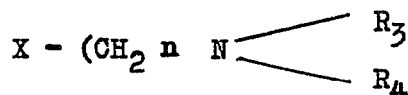


- 15.- en la cual R₁ y R₂ son hidrógeno o forman juntos el radical isopropilideno, R₃ y R₄, idénticos o diferentes entre sí, son alcoholo inferior o aralcoholo inferior o forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo saturado de 4 a 8 cadenas secundarias que incluye eventualmente, a título de segundo heteroátomo, un átomo de azufre, de oxígeno o de nitrógeno, pudiendo este último estar sustituido por un fenilo, él mismo portador, eventualmente, de un halógeno, de un trifluorometilo, de un alcoholo inferior o de un alcoxi inferior y n es 2 o 3, caracterizado porque consiste en condensar una piridoxina de fórmula



- 30.- y una haloalcohilamina de fórmula

18 FEB 1977



en la cual X es un halógeno y R₃ y R₄ tienen las significaciones mencionadas más arriba, para obtener un compuesto (Ia) de fórmula I en la cual R₁ y R₂ forman juntos el radical isopropilideno, y en tratar este compuesto Ia por un ácido para obtener el compuesto Ib correspondiente en el cual R₁ y R₂ son hidrógeno, cuando se desee obtener un compuesto del tipo Ib.

5.- 2º.- Procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque consiste en efectuar la condensación en presencia de una solución acuosa concentrada de hidróxido de metal alcalino, ventajosamente entre 50 y 100º.

10.- 3º.- Procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque consiste en efectuar el tratamiento ácido entre 20 y 100º.

15.- 4º.- Procedimiento según uno de los puntos precedentes, caracterizado porque consiste en salificar los compuestos obtenidos.

20.- 5º.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA PIRIDOXINA", todo tal y conforme se describe en la presente Memoria, la cual consta de 23 hojas mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 18 FEB. 1977

