

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

MNL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en el
sentido de descripción y se ha concedido
tenido de la Memoria adjunta.

73689

(10) A 1

FECHA DE PRESENTACION

26 Septiembre 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO 39982/77	(32) FECHA 26-9-77	(33) PAIS GRAN BRETAÑA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE FICROGLUCINOL.		
(71) SOLICITANTE (S) LABORATOIRE L. LAFON		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1 rue Georges Médéric- 94701 MAISONS ALFORT- Francia		
(72) INVENTOR (ES) Louis Lafon, de nacionalidad francesa.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

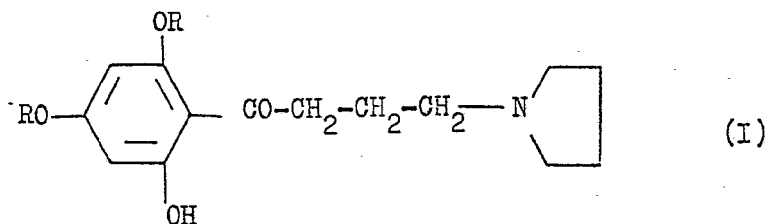
1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de flo-
roglucinol como productos industriales nuevos, al procedi-
miento de preparación de dichos derivados y a su aplicación
5 en terapéutica. Trata más especialmente de la (2,4,6-trihid-
droxifenil)-(3-pirrolidinopropil)-cetona, la (2,4-dimetoxi-
6-hidroxifenil)-(3-pirrolidinopropil)-cetona y sus sales.

Se sabe que el clorhidrato de (2,4,6-trimetoxifenil)-
(3-pirrolidinopropil)cetona, que ha sido descrito en la pa-
tente británica n° 1.325.192 y cuyo número de clave es
10 LL 1656, es un agente vasodilatador periférico que en la
actualidad ha sido comercializado en terapéutica con el nom-
bre de Fonzilane (denominación común internacional: clorhi-
drato de buflomedil) y cuyas propiedades farmacológicas han
sido objeto de una publicación: Debray y colaboradores, The-
rapie (1975), 30, págs. 259-266.

Ahora hemos encontrado de forma sorprendente que los
compuestos de la invención (que tienen una estructura simi-
lar a la del LL 1656) son menos tóxicos y de acción más pro-
longada que el LL 1656, mientras que sus homólogos más pró-
ximos desde el punto de vista de la estructura (principalmen-
20 te los compuestos CRL 40.633 y CRL 40.634 estudiados más ade-
lante) carecen de actividad vasodilatadora.

Los nuevos compuestos de la invención se caracterizan
por estar seleccionados entre el grupo formado por:

25 (a) las (hidroxifenil)-(3-pirrolidinopropil)-cetonas
cuya fórmula desarrollada es:

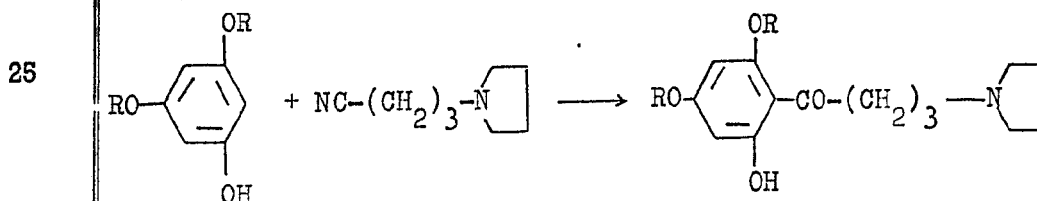


1 donde R es H o CH y

(b) sus sales no tóxicas.

Por sales se entienden aquí las sales de adición de
ácidos y las sales de amonio cuaternario. Las sales de adi-
5 ción de ácidos pueden obtenerse por un método conocido, por
ejemplo por reacción de la base libre con un ácido mineral
u orgánico. Entre los ácidos utilizables a este fin, podemos
citar principalmente los ácidos clorhídrico, bromhídrico,
yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, oxálico, málico,
10 fumárico, maleico, cítrico, ascórbico, benzoico, glutámico,
aspártico, metanosulfónico y paratoluensulfónico. Entre las
sales de amonio cuaternario que pueden utilizarse, podemos
mencionar las sales obtenidas a partir de la base libre y
ICH₃ y ClCH₃. Las sales preferidas según la invención son
15 los clorhidratos, tartratos y citratos.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados
por un método conocido, por ejemplo uno de los dos métodos
descritos en la patente británica n° 1.325.192 antes citada.
Según la invención, se preconiza aquí efectuar una reacción
20 de Houben-Hoech del floroglucinol con 4-pirrolidino-butiro-
nitrilo en un disolvente anhidro (principalmente éter dietí-
lico o clorobenceno), en presencia de ZnCl₂ o de AlCl₃ en co-
rriente de HCl gaseoso, según el siguiente esquema:



(donde R es el definido anteriormente), siendo completado
este esquema de reacción, dado el caso, con operaciones de
30 aislamiento y purificación.

1 Los compuestos de fórmula I y sus sales, principal-
mente los clorhidratos, citratos y tartratos, son agentes
5 vasodilatadores periféricos y son útiles en terapéutica en
el tratamiento de las insuficiencias circulatorias arteria-
les de los miembros y principalmente en el tratamiento del
síndrome de Raynaud y de las escaras del decúbito.

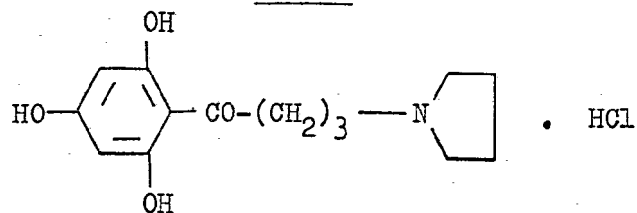
Según la invención, se preconizan composiciones tera-
péuticas caracterizadas por contener, en asociación con un
10 excipiente fisiológicamente aceptable, una cantidad farma-
céuticamente eficaz de por lo menos un compuesto seleccio-
nado entre el grupo formado por (2,4,6-trihidroxifenil)-(3-
pirrolidinopropil)-cetona, (2,4-dimetoxi-6-hidroxifenil)-(3-
pirrolidinopropil)-cetona y sus sales no tóxicas.

15 Otras ventajas y características de la invención serán
mejor comprendidas mediante la lectura de los ejemplos de
preparación siguientes, no limitativos y de los resultados
de los ensayos farmacológicos.

La Tabla I, dada más adelante para facilitar la com-
20 prensión del texto, reagrupa los productos de la invención
(Ejemplos 1 y 2), sus homólogos (Ejemplos comparativos 3 a 5)
y un producto de referencia ya conocido en terapéutica (el
LL 1656).

EJEMPLO 1

25 Clorhidrato de (2,4,6-trihidroxifenil)-(3-pirrolidinopropil)-
cetona



Número de clave: CRL 40598.

1 En 500 ml de éter dietílico anhidro, secados sobre
CaCl₂, se disuelven 38,30 g (0,304 moles) de floroglucinol
anhidro y 41,95 g (0,304 moles) de 4-pirrolidino-butironi-
trilo. Se añaden 7,28 g de cloruro de cinc y se hace borbo-
5 tear por el medio de reacción HCl gaseoso hasta saturación.
Se deja una noche en contacto y después se agrega agua al
medio de reacción.

10 Se obtiene una fase acuosa y una fase etérea. La fa-
se etérea se lava con agua y después se reúnen la fase acuo-
sa y las aguas de lavado y se calienta a reflujo durante una
hora la mezcla resultante. Se enfría, se neutraliza con bi-
carbonato sódico y se filtra la base. Esta última se disuel-
ve en una cantidad mínima de dimetilformamida en caliente y
15 se acidula con 45 ml de ácido clorhídrico etanólico 7N. Se
evapora la dimetilformamida a vacío sin llegar a sequedad
y se agrega éter para facilitar la precipitación del clor-
hidrato deseado. Por recristalización en una mezcla de meta-
nol-acetona 1:1 en volumen, se obtienen 15 g (rendimiento:
20 16 %) de clorhidrato de (2,4,6-trihidroxifenil)-(3-pirrolidi-
npropil)-cetona.

P.f. = 260°C

Análisis: { % N medido = 4,52 %
 % N teórico 4,64 %.

25 La pureza del CRL 40.598 es controlada por cromato-
grafía en capa fina [eluyente: CH₃OH - CH₃COCH₃ - NH₄OH
50:50:2 en volumen; placa; gel de sílice (Merck F 254); re-
velado: U.V. más Draggendorf].

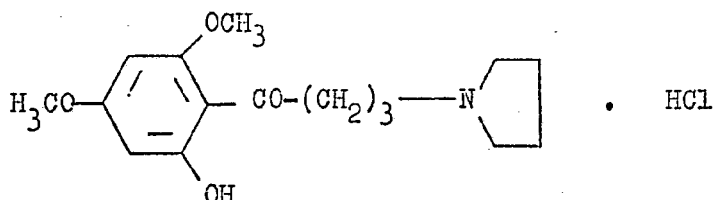
30 A partir de la base libre, se preparan el citrato y
el tartrato correspondientes siguiendo la misma técnica.

1

EJEMPLO 2

Clorhidrato de (2,4-dimetoxi-6-hidroxifenil)-(3-pirrolidino-
nopropil)-cetona

5



Número de clave: CRL 40.635.

10

15

20

25

30

En un matraz de tres bocas y 2 litros de capacidad se disuelven 69 g (0,5 moles) de 4-pirrolidino-butironitrilo en 0,5 litros de clorobenceno. Se añaden lentamente 67 g (0,5 moles) de $AlCl_3$ y después 77 g (0,5 moles) de 3,5-dimetoxifenol. A continuación se hace pasar una corriente de HCl gaseoso por el medio de reacción (mantenido a 25-30°C), durante 2 horas (necesarias para saturar el medio de reacción) y después se deja en reposo a la temperatura ambiente (15-20°C) durante una noche. Se añaden lentamente 0,5 litros de agua (para hidrolizar la cetimina que se forma) y se decanta la fase acuosa que se recoge. La fase acuosa se lleva a reflujo durante una hora. Se enfría y forma un precipitado P que se separa por filtración (el precipitado P, que está constituido principalmente por el isómero 2,6-dimetoxi-4-hidroxifenílico, será aislado como se indica en el Ejemplo 5 comparativo). El filtrado se extrae con cloroformo y la solución clorofórmica se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo de la evaporación se disuelve en una cantidad mínima de agua y se forma la base libre con bicarbonato sódico. La materia insoluble se filtra y la base se extrae con cloroformo. La nueva solución clorofórmica se evapora a sequedad a presión reducida. El aceite así obtenido se reco-

1 ge en isopropanol y se hace borbotear HCl gaseoso hasta pH 2.
Cristaliza el clorhidrato deseado. Por filtración se obtienen
25 g (rendimiento: 15 %) de clorhidrato de (2,4-dimetoxi-6-
hidroxifenil)-(3-pirrolidinopropil)-cetona.

5 P.f. 170°C

Análisis: { % Cl⁻ medido = 10,68 %
 % Cl⁻ teórico = 10,74 %

A partir de la base libre se preparan el citrato y
tartrato correspondientes siguiendo la misma técnica.

10 EJEMPLO 3 (comparativo)

Clorhidrato de (2,4,6-trihidroxifenil)-(3-dietilaminopropil)-
cetona

Número de clave: CRL 40.624.

15 A partir de 12,6 g de floroglucinol (0,10 moles),
14,0 g de 4-dietilamino-butironitrilo (0,10 moles), 2,4 g de
ZnCl₂ y 125 ml de éter dietílico, se obtienen 8 g (rendi-
miento: 27 %) de clorhidrato de (2,4,6-trihidroxifenil)-(3-
dietilaminopropil)-cetona (procediendo como se ha indicado
en el Ejemplo 1).

20 P.f. 260°C

Análisis: { % Cl⁻ medido = 11,46 %
 % Cl⁻ teórico = 11,69 %

Observación:

25 El CRL 40.624 apenas es soluble en agua y suero fi-
siológico a la temperatura ambiente; a 60°C, su solubilidad
en suero fisiológico (agua conteniendo 4 a 9 g /l de NaCl)
es inferior a 6 g/l. El tartrato y el citrato no son más so-
lubles que el clorhidrato.

30

1

EJEMPLO 4 (comparativo)

Clorhidrato de (2,6-dihidroxi-4-metoxifenil)-(3-pirrolidinopropil)-cetona o clorhidrato de (2,4-dihidroxi-6-metoxifenil)-(3-pirrolidinopropil)-cetona

5

Número de clave: CRL 40.633.

10

En un matraz de tres bocas y 2 litros de capacidad se disuelven 69 g (0,5 moles) de 4-pirrolidino-butironitrilo en 1 litro de éter dietílico y se añaden 13,6 g (0,1 moles) de $ZnCl_2$ y después 70 g (0,5 moles) de 1,3-dihidroxi-5-metoxibenceno. A continuación se hace pasar una corriente de HCl gaseoso durante 2,5 horas a través del medio de reacción mantenido a 25-30°C y luego se deja en contacto durante una noche. Se evapora a sequedad a presión reducida, el residuo de evaporación se recoge en 1 litro de agua, se lleva a reflujo durante una hora y después se enfría. Cristaliza el producto que se aísla por filtración y después recristalización en una mezcla de metanol y agua 3:1 en volumen. Se obtienen 69 g (rendimiento: 44 %) de CRL 40.633.

15

P.f. 270°C

20

Análisis: $\left\{ \begin{array}{l} \% Cl^- \text{ medido} = 11,35 \% \\ \% Cl^- \text{ teórico} = 11,22 \% \end{array} \right.$

Observaciones:

25

1°) Debido a la ausencia de actividad vasodilatadora periférica del CRL 40.633, no se ha efectuado la determinación de la posición exacta del grupo metoxi; además es posible que los dos isómeros se encuentren presentes en el producto aislado.

30

2°) El CRL 40.633 apenas es soluble en agua y suero fisiológico a la temperatura ambiente; a 60°C, su solubilidad máxima en suero fisiológico (agua conteniendo 4 a 9 g/l de

1 NaCl) es de 10 g/l. El tartrato y el citrato no son más solubles que el clorhidrato.

EJEMPLO 5 (comparativo)

5 Clorhidrato de (2,6-dimetoxi-4-hidroxifenil)-(3-pirrolidino-propil)-cetona

Número de clave: CRL 40.634.

10 El precipitado P obtenido en el Ejemplo 2 se recristaliza en una mezcla de acetona-etanol 1:1 en volumen para dar 49,5 g (rendimiento: 30 %) de clorhidrato de (2,6-dimetoxi-4-hidroxifenil)-(3-pirrolidinopropil) cetona.

P.f. 177°C

Análisis: $\left\{ \begin{array}{l} \% \text{Cl}^- \text{ medido} = 10,72 \% \\ \% \text{Cl}^- \text{ teórico} = 10,74 \% \end{array} \right.$

Observaciones:

15 La posición del grupo 4-hidroxi del CRL 40.634, igual que la del grupo 6-hidroxi del CRL 40.635 (producto del Ejemplo 2), se determina por análisis.

20 En lo que sigue se han resumido los resultados de los ensayos realizados con los productos de los Ejemplos 1 (CRL 40.598) y 2 (CRL 40.635), los productos de los Ejemplos comparativos 3 (CRL 40.624), 4 (CRL 40.633) y 5 (CRL 40.634) y un producto de referencia conocido como agente vasodilatador periférico (LL 1656).

25 1°) Toxicidad aguda

Por vía oral en el ratón macho (los productos a ensayar son administrados en solución acuosa), los valores de la DL₅₀ son los siguientes:

CRL 40.598: DL₅₀ = 1400 ± 112 mg/kg

CRL 40.635: DL₅₀ = 880 ± 76 mg/kg

30 LL 1656 : DL₅₀ = 280 ± 25 mg/kg.

1 2°) Actividad vasodilatadora

5 Se estudió la actividad vasodilatadora en el perro macho anestesiado con nembutal (6 animales por dosis y por producto). Los productos a comparar son administrados en solución en suero fisiológico, a un volumen de 6 ml/animal por vía intravenosa (perfusión de 1 ml/minuto [6 a 9 ml/animal con perfusión de 1,5 a 2 ml/minuto para el CRL 40.624, debido a su escasa solubilidad] y un volumen de 10 ml/animal por vía intraduodenal (las soluciones de CRL 40.633 se conservaron en baño maría). Se miden tres parámetros con respecto a los testigos (los mismos animales que solo reciben suero fisiológico): la presión arterial media (expresada en mm Hg), la frecuencia cardiaca (expresada en latidos/minuto) y el caudal arterial femoral (expresado en ml/minuto). Las variaciones de estos parámetros expresadas en porcentaje, con respecto a los testigos, se encuentran en las Tablas II (administración intravenosa) y III (administración intraduodenal) incluídas más adelante.

15 20 La vasodilatación periférica se caracteriza aquí por un aumento del caudal arterial femoral, y los otros dos parámetros (presión arterial media y frecuencia cardiaca) se dan para ilustrar el comportamiento de los productos en el organismo. Según las presentes condiciones de operación, se dice que un producto es un agente vasodilatador periférico si el caudal arterial femoral aumenta por lo menos un 30 % por administración intravenosa, por una parte, y por administración intraduodenal, por otra parte.

25 30 Por vía intravenosa (ver la Tabla II), se observa en el perro anestesiado que el CRL 40.598 y el CRL 40.635 aumentan ligeramente la presión arterial media, que prácticamente

1 no ejercen ningún efecto sobre la frecuencia cardiaca y
que aumentan el caudal arterial femoral mucho más que el
LL 1656. Se observa además que la vasodilatación provocada
5 por el CRL 40.598 y el CRL 40.635 dura alrededor de 10 mi-
nutos para todas las dosis ensayadas, siendo esta duración
superior a la del LL 1656. La Tabla II muestra por otra par-
te los productos de los Ejemplos comparativos (CRL 40.624,
CRL 40.633 y CRL 40.634) no ejercen en general efecto vaso-
dilatador y que este efecto, si se manifiesta (a la dosis
10 de 3 mg/kg para el CRL 40.634 y de 6 mg/kg para el CRL
40.624) es fugaz o de escasa duración.

Por vía intraduodenal en el perro anestesiado, el
LL 1656 se administró a dosis correspondientes respectivamen-
te a 1/40, 1/20 y 1/10 de la DL_{50} en el ratón por vía oral
15 y el CRL 40.598 y el CRL 40.635 se administraron a dosis re-
lativamente más pequeñas, correspondientes a 1/70 de la
 DL_{50} para el primero y a 1/44 de la DL_{50} para el segundo.
Se comprueba que, después de la administración intraduode-
nal, la duración del efecto vasodilatador periférico del
20 CRL 40.598 y del CRL 40.635 es mayor que la del LL 1656,
siendo la cinética del efecto vasodilatador la siguiente:

- para el LL 1656, la aparición del efecto se produ-
ce 5 minutos después de la administración, este efecto alcan-
za su máximo en 15 minutos y su duración máxima es de 60
25 a 90 minutos.

- para el CRL 40.598, la aparición del efecto vasodi-
latador es más lenta porque se produce alrededor de 30 mi-
nutos después de la inyección, este efecto alcanza su máxi-
mo 2 a 4 horas después de la inyección y su duración máxima
30 es de 5 horas;

1 - para el CRL 40.635, el efecto vasodilatador comienza 20 minutos después de la inyección, alcanza su máximo en 30 a 60 minutos y dura más de 2 horas.

5 Los resultados de la Tabla III demuestran que, por vía intraduodenal, el CRL 40.598, el CRL 40.635 y el LL 1656 son activos mientras que los otros productos (CRL 40.624, CRL 40.633 y CRL 40.634) carecen de actividad vasodilatadora porque la variación del caudal arterial femoral que provocan es muy débil. Por otra parte, se observa que el CRL
10 40.598 y el CRL 40.635 no provocan ninguna modificación del color de los tegumentos (oreja, lengua y almohadillado de las patas) incluso en el momento de vasodilatación más intensa.

15 En conclusión, el conjunto de los resultados comparativos que se han obtenido pone en evidencia que:

(a) los productos de la invención son agentes vasodilatadores periféricos tan interesantes en terapéutica como el producto de referencia, el LL 1656, y se diferencian de este último en una menor toxicidad y un efecto vasodilatador periférico de mayor duración y
20

(b) los compuestos de los ejemplos comparativos, que desde el punto de vista de la estructura son muy próximos a los compuestos de la invención, carecen de actividad vasodilatadora periférica.

25 3°) Actividad antiagregante

30 Por otra parte, se ha comprobado que los compuestos de la invención presentan un efecto beneficioso antiagregante de las plaquetas sanguíneas. Así, el CRL 40.598 modifica la agregación de plaquetas sanguíneas según el ensayo del A.D.P. (adenosin-difosfato) a dosis de 50 mg/kg/día

1 durante 4 días en la rata (inhibición media del 44 %).

4°) Ensayos clínicos

5 Los ensayos clínicos realizados con los compuestos de la invención han dado buenos resultados en el hombre en los tratamientos médicos donde se busca una vasodilatación de los vasos sanguíneos. Así, el CRL 40.598, administrado (i) en forma de comprimidos o de cápsulas (conteniendo cada uno de 100 mg a 200 mg de CRL 40.598), a razón de 2 a 3 comprimidos o cápsulas por día, ha permitido tratar eficazmente la enfermedad de Raynaud y (ii) por vía intravenosa (ampolla inyectable conteniendo 50 a 100 mg de CRL 40.598), a razón de 2 a 3 inyecciones al día, ha permitido un tratamiento vasodilatador cerebral.

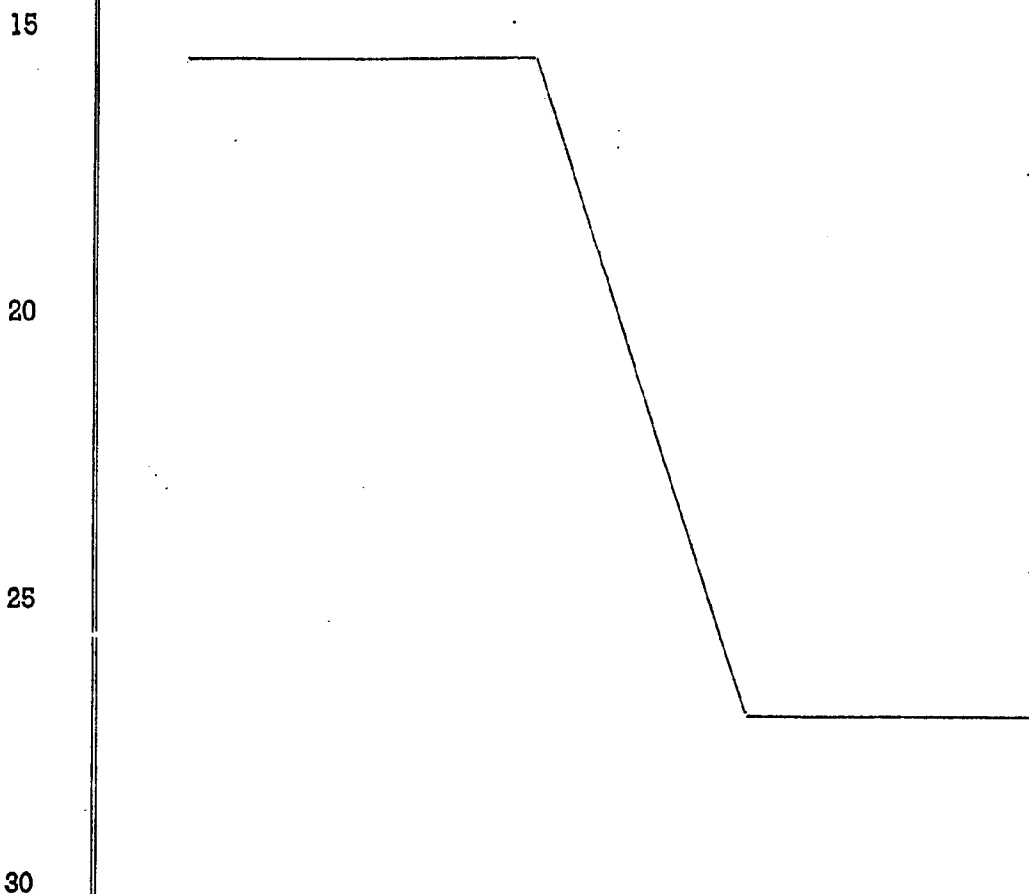
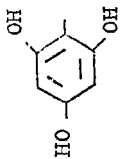
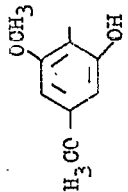
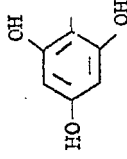
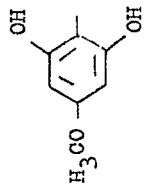
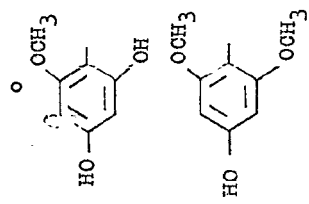


TABLA I

A-CO-(CH₂)₃-B.HCl

	<u>Producto</u>	<u>Número de clave</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>P.f.</u>
5	Ejemplo 1 (a)	CRL 40.598		Pirrolidino	260°C
10	Ejemplo 2 (a)	CRL 40.635		Pirrolidino	170°C
15	Ejemplo 3 (comp.) (b)	CRL 40.624		N(C ₂ H ₅) ₂	260°C
20	Ejemplo 4 (comp.) (b) (c)	CRL 40.633		Pirrolidino	270°C
25	Ejemplo 5 (comp.) (b) (d)	CRL 40.634		Pirrolidino	177°C

1

5

10

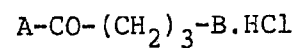
15

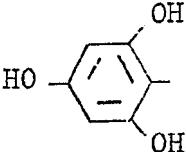
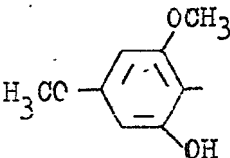
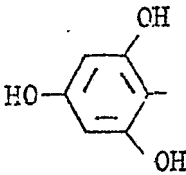
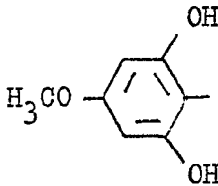
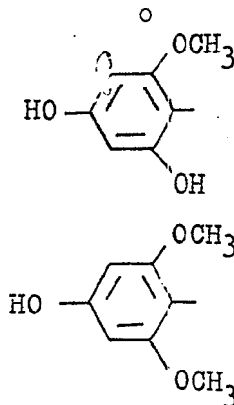
20

25

30

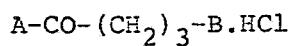
TABLA I



5	<u>Producto</u>	<u>Número de clave</u>	<u>A</u>
	Ejemplo 1 (a)	CRL 40.598	
10	Ejemplo 2 (a)	CRL 40.635	
15	Ejemplo 3 (comp.) (b)	CRL 40.624	
20	Ejemplo 4 (comp.) (b) (c)	CRL 40.633	
25	Ejemplo 5 (comp.) (b) (d)	CRL 40.634	

30

TABLA I



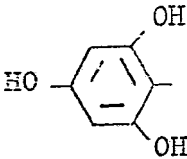
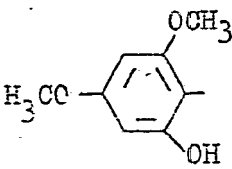
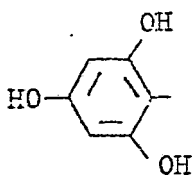
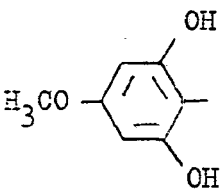
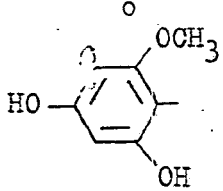
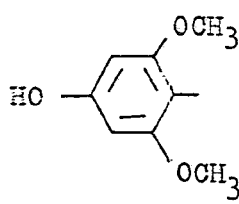
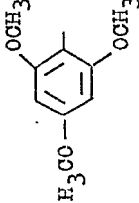
<u>Número de clave</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>P.f.</u>
CRL 40.598		Pirrolidino	260°C
CRL 40.635		Pirrolidino	170°C
CRL 40.624		N(C ₂ H ₅) ₂	260°C
) CRL 40.633		Pirrolidino	270°C
			
l) CRL 40.634		Pirrolidino	177°C.

TABLA I (continuación)

Producto	Número de clave	A	B	P.f.
Fonzilane (referencia) (a)	LL 1656		Pirrolidino	192°C

Notas: (a) Producto activo como vasodilatador periférico

(b) Producto inactivo como vasodilatador periférico

(c) Este producto cuya estructura no se ha determinado podría ser una mezcla de los dos isómeros

(d) Isómero del Producto del Ejemplo 2.

1

5

10

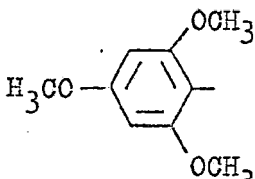
15

20

25

30

TABLA I (continuación)

<u>Número de clave</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>P.f.</u>
LL 1656		Pirrolidino	192°C

o como vasodilatador periférico

lvo como vasodilatador periférico

suya estructura no se ha determinado podría ser una mezcla de los dos isómeros

oducto del Ejemplo 2.

TABLA II
Variación de los parámetros después de la administración intravenosa al perro anestesiado

Producto	Dosis, mg/kg	Variaciones en %			Frecuencia cardíaca
		Presión arterial	Caudal arterial femorral		
CRL 40.598	1,5	+9	+56 (a)	+3	
CRL 40.635	1,5	+3	+38 (a)	+2	
CRL 40.624	1,5	-5	+3	-5	
CRL 40.633	1,5	0	+5	+1	
CRL 40.634	1,5	+2	+10	0	
LL 1656	1,5	0	+33 (b)	+5	
CRL 40.598	3	+10	+63 (a)	0	
CRL 40.635	3	+5	+40 (a)	+1	
CRL 40.624	3	-7	+1	-6	
CRL 40.633	3	+1	+8	-2	
CRL 40.634	3	-1	+30 (c)	0	
LL 1656	3	-2	+36 (b)	+6	
CRL 40.598	6	+4	+63 (a)	+3	
CRL 40.635	6	+2	+44 (a)	+1	
CRL 40.624	6	-10	+26 (d)	-8	
CRL 40.633	6	+2	+7	+1	
CRL 40.634	6	+1	+7	+2	
CRL 40.635	20	-2	+60	-8	
LL 1656	6	-2	+39 (b)	0	

Notas: (a) duración del efecto: 10 minutos

(b) duración del efecto: 5 minutos

(c) duración del efecto: 3 minutos

(d) duración del efecto: 1 minuto.

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA II

Variación de los parámetros después de la administración intrave

5	<u>Producto</u>	<u>Dosis,</u> <u>mg/kg</u>	<u>Variaciones en %</u>	
			<u>Presión</u> <u>arterial</u>	<u>Caudal arterial</u> <u>femoral</u>
	CRL 40.598	1,5	+9	+56 (a)
	CRL 40.635	1,5	+3	+38 (a)
	CRL 40.624	1,5	-5	+ 3
10	CRL 40.633	1,5	0	+ 5
	CRL 40.634	1,5	+2	+10
	LL 1656	1,5	0	+33 (b)
	CRL 40.598	3	+10	+63 (a)
	CRL 40.635	3	+ 5	+40 (a)
15	CRL 40.624	3	- 7	+ 1
	CRL 40.633	3	+ 1	+ 8
	CRL 40.634	3	- 1	+30 (c)
	LL 1656	3	- 2	+36 (b)
20	CRL 40.598	6	+ 4	+63 (a)
	CRL 40.635	6	+ 2	+44 (a)
	CRL 40.624	6	-10	+26 (d)
	CRL 40.633	6	+ 2	+ 7
	CRL 40.634	6	+ 1	+ 7
25	CRL 40.635	20	- 2	+60
	LL 1656	6	- 2	+39 (b)
30	<u>Notas:</u> (a) duración del efecto: 10 minutos			
	(b) duración del efecto: 5 minutos			
	(c) duración del efecto: 3 minutos			
	(d) duración del efecto: 1 minuto.			

TABLA II

metros después de la administración intravenosa al perro anestesiado

<u>Variaciones en %</u>		
<u>Presión arterial</u>	<u>Caudal arterial femoral</u>	<u>Frecuencia cardiaca</u>
+9	+56 (a)	+3
+3	+38 (a)	+2
-5	+ 3	-5
0	+ 5	+1
+2	+10	0
0	+33 (b)	+5
+10	+63 (a)	0
+ 5	+40 (a)	+1
- 7	+ 1	-6
+ 1	+ 8	-2
- 1	+30 (c)	0
- 2	+36 (b)	+6
+ 4	+63 (a)	+3
+ 2	+44 (a)	+1
-10	+26 (d)	-8
+ 2	+ 7	+1
+ 1	+ 7	+2
- 2	+60	-8
- 2	+39 (b)	0

acto: 10 minutos

acto: 5 minutos

acto: 3 minutos

acto: 1 minuto.

TABLA III

Variación de los parámetros después de la administración intraduodenal al perro anestesiado

Producto	Dosis, mg/kg	Variaciones en %		
		Presión arterial	Caudal arterial femoral	Frecuencia cardíaca
LL 1656	7	+2	+44	+7
LL 1656	14	-3,5	+73	+4,5
LL 1656	28	-4,5	+100	+6
CRL 40.598	20	-2	+60	-8
CRL 40.624	20	0	+2	+1
CRL 40.633	20	+1	+3	+2
CRL 40.634	20	-1	+5	-1

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA III

Variación de los parámetros después de la administración intrad

5	<u>Producto</u>	<u>Dosis,</u> <u>mg/kg</u>	<u>Variaciones en</u>	
			<u>Presión arterial</u>	<u>Caudal arterial</u> <u>femoral</u>
	LL 1656	7	+2	+44
	LL 1656	14	-3,5	+73
	LL 1656	28	-4,5	+100
10	CRL 40.598	20	-2	+60
	CRL 40.624	20	0	+2
	CRL 40.633	20	+1	+3
	CRL 40.634	20	-1	+5

15

20

25

30

TABLA III

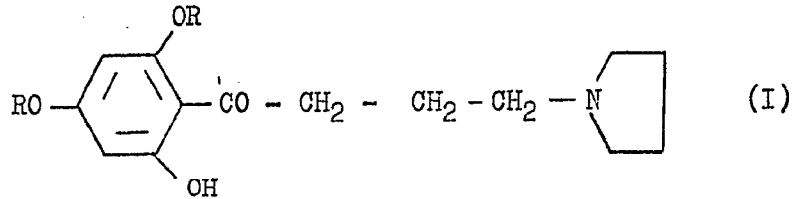
Parámetros después de la administración intraduodenal al perro anestesiado

<u>Variaciones en %</u>		
<u>Presión arterial</u>	<u>Caudal arterial femoral</u>	<u>Frecuencia cardiaca</u>
+2	+44	+7
-3,5	+73	+4,5
-4,5	+100	+6
-2	+60	-8
0	+2	+1
+1	+3	+2
-1	+5	-1

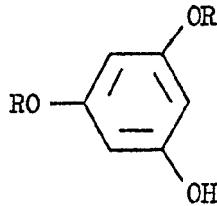
1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

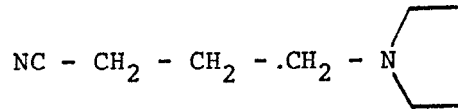
5 1. Un procedimiento de preparación de un derivado
del floriglucinol que responde a la fórmula general:



(donde R es H o CH₃) y de sus sales, cuyo procedimiento se
caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



(donde R es H o CH₃) con 4-pirrolidino-butironitrilo de
fórmula:



en un disolvente anhidro, en presencia de ZnCl₂ o AlCl₃.

25 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE FLO
ROGLUCINOL.

30 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
sente memoria descriptiva, que consta de diecinueve páginas
mecanografiadas.

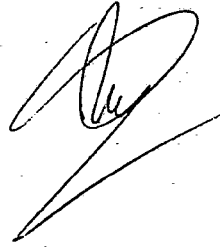
1

Madrid, 26 Septiembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.

5

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Bernardo Ungria', written in a cursive style. The signature is positioned to the right of the typed name and above the 'P.P.' marking.

10

15

20

25

30