



Batista.

198425

198425

*Memoria Descriptiva*

*para*

una patente de Introducción,  
por diez años, en España,

*a favor de*

la r. s. N. V. Koninklijke  
Pharmaceutische Fabrieken  
voorheen Brocades-Stheeman  
& Pharmacia,

*residente en*

27-39 Looiersgracht, de  
Amsterdam - Holanda -,

*por:*

" Procedimiento para la pro-  
ducción de nuevos compues-  
tos adecuados para ser usa-  
dos como medicina ".



# 198425

El invento se refiere a un procedimiento para la producción de nuevos compuestos adecuados para ser usados como medicina.

La papaverina, o sea 1-(3'.4'-dimetoxiben-  
zil) 6.7-dimetoxiiso-quinolina, ha sido usada durante mucho tiempo como espasmolítico. Muchas tentativas se han hecho para encontrar otros espasmolíticos; una breve reseña de los mismos se publicó en 1944 por Blicke en la Revista Anual de Bioquímica 13, 549-574 (1944). Se deduce de ella, que junto con las aminas y amidas, las sustancias que merecieron especial atención, fueron los ésteres, entre ellos los ésteres de ácidos acéticos bi-sustituidos. Estos ésteres invariablemente contienen nitrógeno básico en el componente alcohólico. Se ha descrito en la literatura que el éster piperidino-etanol del ácido di-n-butil-acético es un excelente espasmolítico.

Ahora se ha descubierto que ésteres alifáticos y cicloalifáticos del ácido mandélico, cuyo componente alcohólico comprende cinco a nueve átomos de carbono, sin o con nitrógeno básico, poseen actividades espasmolíticas próximas a las de la papaverina o aventajándola aún, a veces en considerable grado. Una gran ventaja consiste en que la toxicidad de tales compuestos es pequeña, comparada con la de la papaverina. De este modo, el LD<sub>50</sub> para la papaverina es 150 mgs. y el del éster 3.3.5-trimetil-

5

10

15

20

25

198425

2



ciclohexanol del ácido mandélico es de 750 mgs., ambos por kgr. de ratón.

Los ésteres descritos arriba son compuestos nuevos.

Dentro del margen indicado no todos los ésteres son igualmente activos. De hecho, durante el trabajo de investigación se puso de manifiesto que en general la función del alcohol en el componente alcohólico, debe ser preferentemente primaria o secundaria. Se comprobó varias veces que compuestos en que ésta función es terciaria son activos realmente, pero considerablemente menos que el compuesto isómero con una función alcohólica primaria o secundaria.

En los experimentos se demostró que hay poca diferencia en usar la forma rotatoria levógira o dextrógira del ácido mandélico o del ácido dl-mandélico.

A continuación se dan algunos ejemplos de componentes alcohólicos, de los que se deduce la actividad del respectivo éster del ácido mandélico, determinado en pezados de intestino de wavia en los que se excitaron espasmos con la ayuda de acetil-colina, cloruro de bario e histamina; se tomó la actividad de la papaverina como comparación:

(Véase el cuadro en la siguiente hoja),

198425

3



Componente alcohólico:	Acido man- déllico	Punto fusión o de ebulli- ción del és- ter	Actividad comparada con la de la papave- rina
---------------------------	-----------------------	---	---

Alcohol amí- lico-n	dl	167°/20 mm	Levemente menor
1-metil-buta- nol	dl	156°/19 mm	idem
Mezcla de al- coholes amíli- cos fermenta- dos de los isómeros 4- metil-butanol & 2-metil-bu- tanol	dl	162°/25 mm	aproximada- mente idénti- co
idem	d		aproximada- mente idénti- co
idem	l		levemente mejor
fracción de la mezcla an- terior rica en 4-metil- butanol	dl		aproximada- mente idénti- co
idem rico en 2-metil-buta- nol	dl		aproximada- mente idénti-
1-etil-propa- nol	dl	145°/15 mm	levemente menor
3-metil-buta- nol-2	dl	P.fus.42°C	levemente menor
ciclopentanol	dl	145°/14 mm	levemente menor
ciclohexanol	dl	178°/14 mm	aproximada- mente idénti-
3.3.5.-trime- til-ciclohexa- nol	dl	P.fus.42°C	más o menos 4 veces más fuerte
n-heptil-alcohol	dl	178°/20 mm	más o menos 1 1/2 veces más fuerte

198425

4



La producción de los compuestos nuevos en cuestión puede realizarse de varias maneras conocidas. El siguiente es un ejemplo de producción por medio de una esterificación.

5 50 gr. de ácido dl-mandélico se calientan durante 6 horas a una temperatura aproximada a los 100° C. con 50 gr. de 3.3.5-trimetil-ciclohexanol (mezcla de isómeros cis y trans), mientras se pasa ácido clorhídrico seco a través de la mezcla. El producto de reacción se vierte después en agua. Después de neutralizar con bicarbonato de potasio, el éster se extrae con éter. Después de secar con sulfato de sodio, se separa por destilación el éter y el residuo se destila a vacío. La fracción que tiene un punto de ebullición de 192-194°C a 14 mm, está constituida por 10 el éster 3.3.5-trimetil-ciclohexílico del ácido mandélico, 15 que se obtiene con un rendimiento de un 60-70 %.

El líquido se solidifica en una sustancia sólida incolora con punto de fusión de 42° C.

De los ésteres alquílicos y ciclo-alquílicos del ácido mandélico son conocidos, por otros conductos los 20 ésteres metílico, etílico, propílico, butílico, mentílico y bornílico. No fueron ensayados antes en relación a sus propiedades espasmolíticas. Cuando se examinaron las propiedades de tales ésteres alquílicos, sus cualidades espasmolíticas demostraron ser muy inferiores a la de la papaverina. Finalmente, otro éster conocido -en relación a otro 25 asunto- es el éster del butil-carbinol secundario inactivo (2-metil-butanol) y el ácido l-mandélico; este éster tampoco ha sido examinado en relación a sus cualidades espasmolíticas. Como la producción de este éster podría estar pro 30

198425

5



tegida por patentes anteriores se le exceptúa de la presente.

N o t a.

5 La presente patente de Introducción, consta de los siguientes reivindicaciones:

Se solicita esta patente sobre la base de la patente belga número 496.158 del día 6 de Junio de 1950, a los efectos de esta solicitud.

10 1. - Un procedimiento para la producción de nuevos compuestos adecuados para ser usados como medicina, caracterizado porque se producen ésteres alifáticos y ciclo-alifáticos del ácido mandélico, poseyendo sus componentes alcohólicos de cinco a nueve átomos de carbono y sin nitrógeno básico, con la excepción del éster de ácido mandélico y 2-metil butanol inactivo.

15 2. - Un procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la función alcohólica en el componente alcohólico es primaria o secundaria.

20 3. - Un procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque el componente alcohólico es una mezcla de alcoholes iso-amílicos obtenidos por fermentación o una fracción de ella.

198425

6



4. - Un procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque el componente alcohólico es ciclo-hexanol.

5. - Un procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque el componente alcohólico es 3.3.5-trimetil-ciclohexanol.

6. - Un procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque el componente alcohólico es alcohol n-heptílico.

7. - Procedimiento para la producción de nuevos compuestos adecuados para ser usados como medicina. -

Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

Y cuya memoria descriptiva consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de Junio de 1951. -