

203980



H/V.

203980

Memoria Descriptiva

para

una Patente de Invención
por veinte años en España

a favor de

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

residente en

Amsterdam (Holanda) 27-59 Lociersgracht

por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PREPARACIONES ADECUADAS
PARA APLICACION TERAPEUTICA Y PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION
DE ESTERES ADECUADOS PARA LAS MISMAS "

=====

INVENTOR: D. Wijbe Thomas NAUTA; de nacionalidad holandesa.

=====



1.-

La papaverina, la 1-(3'.4'-dimetoxibenzil)6.7-dime-
toxi-isoquinolina se ha empleado durante un tiempo considera-
ble como medicamento espasmolítico. Se han hecho muchos ensa-
yos para encontrar otros espasmolíticos y Blicke publicó en
5 Annual Review of Biochemistry, 13, 549-574 (1944) un resumen de
los mismos. Parece que los ésteres son los que han llamado de
modo especial la atención, y entre ellos los ésteres de los
ácidos acéticos di-sustituídos. Estos ésteres contienen siempre
nitrógeno básico en el componente alcohólico. En relación con
10 esto puede citarse la patente holandesa nº 62.153, según la
cual el piperidino-etanol-éster del ácido acético di-n-butíli-
co es un excelente espasmolítico.

Los intentos hechos para preparar ésteres con bue-
nas propiedades espasmolíticas, cuyo componente alcohólico no
15 contenga nitrógeno básico, son de fecha reciente. Parece que
se han examinado los ésteres alifáticos y los cicloalifáticos
del ácido mandélico derivado de alcoholes con cinco hasta nueve
átomos de carbono. A estos ésteres pertenece el del 3,3,5-tri-
metil-ciclohexanol (solicitud de patente holandesa nº 146.849
20 Geneeskundige Gids del 25 de Enero de 1951). Junto con un efecto
espasmolítico parece que tienen también otros efectos terapéu-
ticos importantes.

El presente invento se funda en el conocimiento de
que las actividades terapéuticas importantes pueden en general
25 atribuirse a un grupo de ésteres del ácido benzílico no básicos,
y entre ellas la actividad espasmolítica.

Según el presente invento se obtienen preparaciones



2.-

adecuadas para aplicaciones terapéuticas mezclando un éster de ácido benzílico, cuyo componente alcohólico contiene hasta 12 átomos de carbono y el cual está libre de nitrógeno básico, con un vehículo adecuado para aplicaciones terapéuticas.

5 Debe advertirse que ya hace tiempo se conocen diversos ésteres del ácido benzílico. Beilstein X 342 (151) (223) describe los ésteres metílico, etílico, isopropílico, isoamílico, benzílico y 4-nitrobenzílico; en el J. Am. Chem. Soc. 54, 2.059 se encuentra también el éster p-fenil-fenazílico. No se
10 ha citado ninguna actividad terapéutica de estos ésteres. Sin embargo esto sí se hace en el caso de los ésteres del ácido benzílico citados en los Chem. Abstracts 18, 691; 28, 577 y 578; 31, 2.676, 5.109; 32, 3.094, 8.079, 8.361; 33, 7.886; 35, 4.160; 36, 1.902, 3.260; 37, 1.711; 38, 343, 5.568; 40, 1.596, 3.141 y
15 3.226; de estos ésteres se ha descrito principalmente una actividad midriática y espasmolítica. Todos estos ésteres son ésteres básicos pues el componente alcohólico contiene nitrógeno básico. No es cosa sorprendente el que posean actividad espasmolítica teniendo en cuenta lo que se ha dicho con relación a
20 los ésteres básicos en el primer párrafo de esta memoria. Finalmente se han preparado ésteres del ácido benzílico y de alcoholes alifáticos inferiores como productos intermedios para la preparación de antiespasmolíticos y anestésicos locales, los cuales con amino-alcoholes se reesterifican en ésteres básicos (U.A. patente nº 2.399.736; Helv. Chim. Acta 34, 373 (1951)).
25

Lo que es sorprendente que los ésteres no básicos antes citados del ácido benzílico posean en general actividades terapéuticas bien claras, y entre ellas una actividad espasmolítica.



5 tica, aunque ni la parte alcohólica ni el ácido benzílico por sí mismos presenten alguna actividad espasmolítica apreciable. Esta última actividad es en la mayoría de los ésteres superior e incluso muy superior a la de los correspondientes ésteres del ácido mandélico. Esta notable diferencia se manifiesta ya claramente en los ésteres alifáticos inferiores.

10 La toxicidad de los ésteres del ácido benzílico es por regla general muy pequeña. Para las ratas, propinados por vía oral, la L.D. 50 es para los ésteres metil-propanol-1 superior a 10 g/kg de rata, con 2-metil-butanol-1 es de 7-10 g/kg, con 2-metil-butanol-4 superior a 10 g/kg, con n-heptanol-1 superior a 10 g/kg, con 2,6-dimetilheptanol-4 de 3,5 g por kg. y con 3,3,5-trimetil-ciclohexanol superior a 8 g/kg.

15 Como ya se ha dicho, para obtener las preparaciones se utiliza un vehículo adecuado para la aplicación terapéutica. Este vehículo se escoge atendiendo al fin a que se destina la preparación. De esta manera las mezclas pueden ponerse en sellos de oblea o en tabletas, que pueden también azucararse. Si el éster es líquido a la temperatura del local o si se funde a
20 baja temperatura, entonces se hace que sea absorbido por algunas sustancias, como fécula oxidada, bolus, alba, ácido silícico coloidal o similares, p. ej. en la cantidad de 20 mg de la sustancia activa por 200 mg del agente de adsorción. La mezcla así obtenida puede luego ponerse en sellos de oblea. Si el agente adsorbente lo permite, pueden también hacerse tabletas por
25 prensado de la mezcla, pudiendo incorporar otras sustancias de relleno con propiedades para formar tabletas, como talco, lactosa o sacarosa. Si el éster es sólido a la temperatura normal,



13 JUN

4.-

puede mezclarse inmediatamente con un vehículo terapéuticamente adecuado y ponerse en sellos de oblea o mezclarse con vehículos dotados de propiedades buenas para formar tabletas y prensarse en éstas. En el caso de que el éster sea volátil, las tabletas pueden proveerse de una capa hermética. Si las tabletas han de servir para lactantes, entonces se las hace lo mas pequeñas posible, eligiendo ^{como} materiales de relleno preferentemente los solubles en agua.

Para la administración oral puede prepararse una disolución, suspensión o emulsión de un éster, p. ej. en un aceite graso, como el aceite de aráquida y la disolución, suspensión o emulsión puede introducirse en cápsulas. Los ésteres pueden también administrarse en forma de bebida, sirviendo el agua de vehículo. Como la mayoría de los ésteres son relativamente poco solubles en agua, es preferible hacer una suspensión o emulsión de los ésteres en agua, la cual luego se estabiliza preferentemente con sustancias gomosas.

Para la administración parenteral, subcutánea, intramuscular o intravenosa, puede servir de vehículo un líquido. como disolvente puede utilizarse p. ej. propilenglicol, glicerol, éster gliceril-dietílico, disolución Petit ad injectionem C.M.N. II (una mezcla de alcohol, glicerol y agua).

Se escogen disolventes de la clase arriba indicada a causa de que la solubilidad de los ésteres en agua es generalmente bastante pequeña. Sin embargo también es posible preparar líquidos para inyección acuosa incorporando sustancias que aumenten la solubilidad de los ésteres en agua, como uretano, amidas



sustituidas metil-glucamina, pirolidon polivinílico.

También pueden emplearse como disolventes algunos aceites como el de aráquida, con cuyo aceite puede mezclarse una cera para formar un depósito.

5 Es posible también dispersar los ésteres finísimamente en agua agregando p. ej. una sustancia que disminuya la tensión superficial del agua con lo que se obtiene una emulsión o suspensión muy fina adecuada para inyecciones.

10 Las disoluciones, emulsiones o suspensiones pueden esterilizarse y la mezcla puede introducirse en ampollas en estado esterilizado. También puede ponerse en ampollas la disolución, emulsión o suspensión y esterilizar después la ampolla con su contenido.

15 Los ésteres pueden también propinarse localmente, esto es en forma de unguentos o cremas; aquí además el vehículo se habrá de escoger según el fin perseguido. Los unguentos y cremas pueden p. ej. prepararse a base de una grasa o de una emulsión y ésta última puede ser del tipo agua-en aceite o aceite-en agua. La administración local puede también tener lugar en forma de un aerosol, atomizándose o pulverizándose la disolución o suspensión.

20 Los unguentos pueden prepararse también sobre una base no grasa. Para este objeto pueden los ésteres disolverse p. ej. en propileno-glicol y en ceras de polietileno-glicol. Luego
25 los ésteres pueden introducirse en una disolución, emulsión o suspensión y después pulverizarlos como un aerosol.

Si los ésteres se disuelven en una masa, p. ej. de

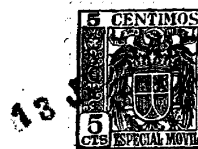


manteca de cacao, se los puede vaciar o prensar en forma de supositorios.

5 En el cuadro siguiente se han incluido las principales propiedades de diversos ésteres de ácido benzílico. La actividad se examinó en el intestino de la cobaya sobreviviente según el método Magnus contra la acetilcolina (A.C.) histamina (H) y $BaCl_2$.

10 En el caso de la A.C. y del $BaCl_2$ la sustancia de Parangón fué el hidrocloreuro de papaverina (100), y en el caso de H el éster trimetil-ciclohexanol del ácido mandélico (100).

Para poder efectuar la comparación, la actividad de la mayoría de los esteres del ácido mandélico con los correspondientes componentes alcohólicos se ha incluido también en el cuadro.



CUADRO

Componente alcohólico	P.fus. ester en °C	P.ebull. ester en °C	Actividad					
			esteres del ácido benzílico			esteres del ácido mandélico		
			AC	H	BaCl ₂	AC	H	BaCl ₂
metanol	78	164/0.1	125	20	14	1.25	-	-
etanol	34	105/0.02 201/21	450	170	64	7.5	5	1.2
propanol-1	-	105/0.1	230	50	40	18	3.6	3
propanol-2	-	107/0.005 170/0.1	650	55	30	14	3	2.5
butanol-1	-	135/0.01	1150	100	40	32.5	12	3.6
metil-propanol-1	-	185/9	6000	350	100	33.5	12	3
pentanol-1	-	147/0.005	1600	100	40	35	18	18
pentanol-2	-	158/2	3500	140	50	55	36	9
pentanol-3	-	154/0.1	2500	150	90	65	27	11
2-metil-butanol-1	-	168/0.5	30000	400	85	130	15	50
2-metil-butanol-4	-	172/0.3	1650	35	70	55	18	9
mezcla de 2-metil-butanol-1 ópticamente activo y de 2-metil-butanol-4 (alcohol amílico de fermentación) ópticamente inactivo	-	145/0.05 145/0.1	12500	200	100	110	36	18
heptanol-1	-	176/0.1	3500	300	450	220	72	18
heptanol-3	-	156/0.05	1000	115	300	140	40	75
2-metil-hexanol-1	-	195/0.1	200	75	90	200	60	20
2.6-dimetil-heptanol-4	-	125/0.1	1500	60	55	300	100	83
3.5.5-trimetil-hexanol-1	45	-	350	60	90	500	100	100
6-etil-nonanol-2	-	184/0.01	135	40	25	300	50	44
dodecanol-1	-	222/0.01	75	35	30			
2.6.8-trimetil-nonanol-4	-	164/0.1	250	50	45			
alcohol benzílico	-	185/0.1	5500	75	60	25	35	15
3.3.5-trimetil-ciclohexanol	79	-	4500	200	200	500	100	100
l-mentol	-	160/0.1	100	18	15	500	100	100
borneol	-	165/0.1	100	20	15	500	100	100
alcohol tetrahidro furfurílico	-	200/0.1	1500	50	15	60	10	14



Los ensayos han descubierto el hecho de que en general los ésteres de los alcoholes primarios y secundarios son más activos que los de los alcoholes terciarios, siempre que las ramificaciones en la cadena de carbonos no se presenten en el átomo de carbono que lleva el grupo OH. Los ésteres pueden prepararse por los métodos usuales para los mismos, p. ej. mediante esterificación directa o mediante conversión de una sal de ácido benzílico con un éster de ácido hidrohalogénico del alcohol. Como ya se ha dicho, se conocen diversos ésteres que no contienen nitrógeno básico; se derivan de los siguientes alcoholes; metanol, etanol, propanol-1 y -2, butanol-1, pentanol-1, alcohol isoamílico, hexanol-1 alcohol benzílico y alcohol 4-nitrobenzílico; otros ésteres con sustancias nuevas. La actividad terapéutica de todos estos ésteres se ha descubierto por el solicitante. Cierta número de ejemplos de los nuevos ésteres se puede también encontrar en el cuadro antes citado. Ejemplos de otros alcoholes pueden también emplearse para la esterificación con ácido benzílico; butanol-2, 2-metil-butanol-2, 2-metil-butanol-3, dimetil-propanol, 4-metil-pentanol-2, 2-etil-butanol-1, 2-metil-pentanol-1, heptanol-2, octanol-1, octanol-2, nonanol-1, decanol-1, undecanol-1, 2-butil-octanol-1, diacetona-alcohol, ciclopentanol, ciclohexanol, 2.2.6.6-tetrametil-ciclohexanol, alcohol salicílico.

Con unos pocos ejemplos explicaremos más el invento.

A. Preparaciones.

1. Tabletas conteniendo el éster 2-metil-butanol-1 del ácido benzílico.

Se prepara una masa de componentes para tabletas con



la siguiente proporción; 20 mg del éster se adsorben en una mezcla de 140 mg de lactosa y 120 mg de fécula oxidada; después se agregan 10 mg de talco y 10 mg de estearato de magnesio, y con esta masa se hacen luego por prensado tabletas de 300 mg.

5 2. Tabletas recubiertas.

Las tabletas obtenidas según 1 se tratan en una marmita de recubrir y después con un barniz para tabletas, 5 mg por tableta, y con una mezcla de recubrimiento constituida por 150 mg de azúcar y 40 mg de talcum venetum, y 5 mg de gelatina. De este modo se obtienen tabletas recubiertas de 500 mg.

10 3. Cápsulas.

En las cápsulas de gelatina preparadas de 0,3 cm³ se introduce una disolución de 25 mg del éster heptanol-1 del ácido benzílico en 250 mg de aceite de aráquidas, después de lo cual se cierra la cápsula.

15 4. Sellos de oblea.

Un sello de oblea se llena de una mezcla de 200 mg de lactosa y 275 mg de fécula oxidada, en la que se adsorben 25 mg del éster del alcohol benzílico del ácido benzílico.

20 5. Bebida.

20 2,5 g de mucos vegetal en forma de polvo o una cantidad equivalente de celulosa carboximetilica se incorporan a 50 g de agua hirviendo y se agita hasta obtener una masa uniforme. A continuación se agregan cantidades alternativas de 150 g de agua hirviendo en la que se han disuelto 20 g de azúcar y 40 mg de éster 2-etil-hexanol del ácido benzílico hasta obtener una bebida uniforme, después de lo cual se completa hasta 240 cm³.

25 6. Ampollas.

Se prepara una disolución en la proporción de 20 mg



de éster metil-propanol-1 de ácido benzílico en 1 cm³ de propileno-glicol-1,2 y con ellas se llenan ampollas de 1 cm³. Después las ampollas se esterilizan durante media hora en vapor de agua en corriente. También se pueden disolver 20 mg de la sustancia activa en 1 cm³ de una mezcla de 30 partes en volúmen de alcohol benzílico, 40 partes en volúmen de propileno-glicol y 100 cm³ de agua. Estas ampollas pueden también esterilizarse durante media hora en corriente de vapor de agua.

7. Ungüento a base de grasa.

Una parte en peso de éster pentanol-3 del ácido benzílico se muele con 5 partes en peso de aceite de sésamo y del modo usual para la preparación de ungüentos se agregan 90 partes en peso de grasa neutra.

8. Ungüento a base de crema.

Una mezcla constituida por 12 partes en peso de ácido estearínico, 4 partes en peso de alcohol cetílico, 7 partes en peso de monoestearato de polietileno-sorbitan y 10 partes en peso de propileno-glicol se funden conjuntamente. Esta mezcla se filtra en estado fundido con objeto de eliminar las partículas sólidas posibles y después se pone a una temperatura de 70° C. A continuación se calientan 66 partes en peso en una marmita y la primera mezcla se agrega al agua mientras se agita vivamente. Después que la mezcla se ha mezclado íntimamente, se la enfría a 40° C y se agrega una parte en peso de éster de alcohol tetrahidrofurfurílico del ácido benzílico, después de lo cual se continúa la agitación durante algún tiempo.

9. Aerosoles.

Se prepara una disolución de éster 2-metil-butanol-1



11.-

en propileno-glicol-1.2 en tal proporción que se disuelvan 200 mg de éster por cm^3 .

10. Supositorios.

5 89,8 partes en peso de monoestearato de polietileno-sorbitan y (Tween 61) y 10 partes en peso de laurato de glicerilo se funden conjuntamente y se agregan 0,2 partes en peso de éster del ácido benzílico de 2-metil-butanol-1, agitando continuamente. La agitación se continúa hasta que este último se disuelve por completo. Luego la masa se filtra en caliente con
10 objeto de eliminar las posibles partículas sólidas. De esta masa se vacían supositorios con auxilio de moldes.

B. Preparación de algunos ésteres por acción de ácido y alcohol.

1.- El éster de 2-metil-butanol-1.

15 26,4 g (0,3 mol) de 2-metil-butanol-1 y 22,8 g (0,1 mol) de ácido benzílico se hierven con reflujo con 60 cm^3 de dicloroetano y 3 cm^3 de H_2SO_4 durante unas 12 horas. La mezcla de reacción se lava luego con agua, a continuación con una disolución saturada de NaHCO_3 hasta reacción neutra al papel de tornasol y luego nuevamente con agua. Después de secar sobre
20 Na_2SO_4 se destila el dicloro-etano y el exceso de alcohol al vacío y finalmente el éster se destila también al vacío. Punto de ebullición, $168^\circ/\text{0,5 mm}$. Rendimiento 15 g (50 %).

2. Éster de metil-propanol-1.

25 22,2 g (0,3 mol) de metil-propanol-1 y 22,8 g (0,1 mol) de ácido benzílico se hierven con reflujo con 60 cm^3 de dicloro-etano y 3 cm^3 de H_2SO_4 durante 19 horas. El ulterior tratamiento se describe en el ejemplo B 1. El punto de ebulli-



ción del éster es de 185^o/9 mm. Rendimiento, 20 g (71 %).

3. Ester del 2.6.8-trimetil-nonanol-1.

21 g (1/8 mol) de 2.6.8.-trimetil-nonanol-1 y 9,5 g (1/24 mol) de ácido benzílico se hierven con reflujo con 30 cm³ de dicloro-etano y 1-1 cm³ de H₂SO₄ durante 15 horas. Las operaciones son exactamente las mismas que en los dos ejemplos precedentes. El punto de ebullición del éster es de 164/0,1 mm. Rendimiento, 10 g (60 %).

4. Ester del timol.

22,8 g de ácido benzílico (0,1 mol) y 45 g de timol (0,3 mol) se hierven con reflujo durante 12 horas con 60 cm³ de dicloro-etano y 3 cm³ de H₂SO₄. Las demás operaciones como en los ejemplos precedentes. Después de separar por destilación el dicloro-etano, cristaliza el éster. Se separa éste por aspiración, se lava con un poco de dicloro-etano frío y se recristaliza en éter y éter de petróleo. El punto de fusión del éster es de 201-202^o C. Rendimiento 15 g (42 %).

=====

MJ.

203980

13 JUN 1954



N O T A

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para obtener preparaciones adecuadas para aplicaciones terapéuticas, caracterizado porque un éster del ácido benzílico exento de nitrógeno básico y que contiene en el componente alcohólico no más de 12 átomos de carbono, se mezcla con un vehículo adecuado para aplicaciones terapéuticas.

10 2.- Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido benzílico caracterizado porque el ácido benzílico se esterifica con alcoholes alifáticos con 4 átomos de carbono a excepción del butanol-1 del modo conocido para esta clase de compuestos.

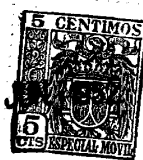
15 3.- Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido benzílico, caracterizado porque el ácido benzílico se esterifica con alcoholes alifáticos con 5 átomos de carbono a excepción del pentanol-1 y del alcohol amílico de fermentación, del modo conocido para esta clase de compuestos.

20 4.- Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido benzílico, caracterizado porque el ácido benzílico se esterifica con alcoholes alifáticos con 6 átomos de carbono a excepción del hexanol-1, del modo conocido para esta clase de sustancias.

25 5.- Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido benzílico, caracterizado porque el ácido benzílico se esterifica con alcoholes alifáticos con 7-12 átomos de carbono, del modo conocido para esta clase de compuestos.

203980

13



6.- Procedimiento para la fabricación de ésteres del ácido benzílico, caracterizado porque el ácido benzílico se esterifica con alcoholes cicloalifáticos con hasta 12 átomos de carbono, del modo conocido para esta clase de compuestos.

5 7.- Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido benzílico, caracterizado porque el ácido benzílico se esterifica con alcoholes heterocíclicos con hasta 12 átomos de carbono, del modo conocido para esta clase de compuestos.

10 8.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 2, caracterizado porque como alcohol se emplea el butanol-2 o metil-propanol-1.

9.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 3, caracterizado porque como alcohol se emplea pentanol-2, pentanol-3, 2-metil-butanol-1, 2-metil-butanol-4 o dimetilpropanol.

15 10.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 4, caracterizado porque como alcohol se emplea 4-metil-pentanol-2, 2-etil-butanol, 2-metil-pentanol-1.

20 11.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 5, caracterizado porque como alcohol se emplea heptanol-1, heptanol-3, octanol-1, 2.6-dimetil-heptanol-4, 3.5.5-trimetil-hexanol.

12.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 6 caracterizado porque como alcohol se emplea ciclopentanol, ciclohexanol o 3.3.5-trimetil-ciclohexanol.

25 13.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 7, caracterizado porque como alcohol se emplea alcohol tetrahydro-furfurílico.

14.- Procedimiento para la obtención de preparaciones

203980

13 JUN



adecuadas para aplicación terapéutica y procedimiento para la obtención de ésteres adecuados para las mismas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de quinque hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de Junio de 1952.