

207330



207330

20 ENE. 1953

NO SE REPRODUCE  
FOR FINECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de MAY & BARBER LIMITED, entidad británica, establecida en Dagenham, Essex, Inglaterra, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMUESTO DE AMONIO CUATERNARIO TERAPEUTICAMENTE ACTIVO ".-

Este invento se refiere a un nuveo compuesto de amonio cuaternario que tiene propiedades terapéuticas y a preparados farmacéuticos que lo contienen.

5 Se sabe que las sales de hexamtilen-1:6-bis-trimetil-amonio poseen actividad de bloqueo gangliónico y que se han introducido recientemente en la forma del dibro-

207330

20 ENE 57



muro (comúnmente conocido como bromuro de hexametonio) o  
diyoduro. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que es-  
tos compuestos pueden dar origen a efectos secundarios inde-  
seables tales como, por ejemplo, en el tratamiento de pa-  
5 cientes que adolecen de hipertensión. Estos efectos secun-  
darios pueden atribuirse al ión bromuro o yoduro y el uso  
del correspondiente cloruro se ha sugerido como alternativa.  
Los experimentos comparativos con los tres haluros (B.M.J.,  
1950, II, 807) han dado como resultado el muestran, no obs-  
10 tante, que, por ejemplo, el cloruro produce una menor caída  
en la acidez gástrica que el bromuro o el yoduro. Además,  
el cloruro es hidroscópico; es posible que este inconvenien-  
te práctico diera como resultado el que las muestras de ensa-  
yo estuvieran contaminadas con agua, para afectar de modo ad-  
15 verso a los resultados de los experimentos comparativos.

esforzándose por descubrir una alternativa  
práctica satisfactoria a los citados haluros, la solicitante  
hizo e investigó un número considerable de otras sales,  
con inclusión de sales que contienen otros cationes. Como  
20 resultado de ello ha descubierto una nueva sal que, no sola-  
mente satisface los citados criterios, sino que posee una  
ventaja terapéutica decisiva sobre las conocidas sales de  
hexametilén-1:6-urinetil amonio.

La nueva sal es el bivartrato de pentametilén-  
25 1:5-bis-N-(N-metilpirrolidinio) que ha demostrado ser cinco  
veces tan activo como el bromuro de hexametonio en dosis sus-  
tancialmente iguales en el tratamiento de la hipertensión y  
poseer una acción más prolongada.

207330

20



De acuerdo con el presente invento, la nueva sal terapéuticamente activa se prepara haciendo reaccionar por doble descomposición o metátesis un derivado correspondiente de pentametilén-bis-N-(N-metilpirrolidinio) con ácido tartárico o una sal del mismo. Dicho derivado es con preferencia el embonato correspondiente (como luego se denominará) o el hidróxido correspondiente. El procedimiento preferido consiste en formar primero la correspondiente sal de ácido 2:2-dihidroxi-1:1-dinartilmetano-3:3dicarboxílico (en esta memoria, en gracia a la brevedad, este ácido se denominará "ácido embónico" mientras que la sal formada se llamará "embonato") que es prácticamente insoluble en agua incluso al punto de ebullición, y tratando luego una solución acuosa caliente del embonato con ácido tartárico para libertar de este modo y precipitar ácido embónico insoluble, dejando en solución el bitartrato requerido.

El embonato inicial puede obtenerse por metátesis empleando una solución acuosa que contiene, por ejemplo, el correspondiente sulfato o haluro de amonio cuaternario y un embonato acuosoluble, por ejemplo, embonato sódico. Más especialmente, puede aislarse directamente desde soluciones de reacción acuosas brutas que contienen una sal de amonio cuaternario correspondiente por la adición a ellas de un embonato acuosoluble.

Las correspondientes sales de pentametilén-bis-N-(N-metilpirrolidinio) a partir de las cuales puede prepararse la sal de este invento, pueden obtenerse ellas mismas en forma conocida en sí misma, como se ilustra en el ejemplo siguiente:

207330

20 ENE 5



E J E M P L O

5 1,15 Kg. de pentametilén-1:5-dibromuro (5 moles) se añadieron durante un periodo de 40 minutos a una solución en reflujo de 935 grs. de 1-metil-pirrolidina (10,1 moles) en 4 litros de metanol. Después de someter a reflujo durante 6 horas, se retiró el metanol por destilación a presión atmosférica y luego en vacío, momento en que el jarabe residual cristalizó. El producto así obtenido se reco  
10 gió en 2 litros de agua y se concentró en vacío a la mitad de su volumen original para eliminar los vestigios de metanol y 1-metilpirrolidina para dar una solución de bromuro de pentametilén-1:5-bis-N-(N-metilpirrolidinio). Esta solución se diluyó con 3 litros de agua y se añadió en una corriente delgada a una solución caliente, filtrada, mecánicamente agi  
15 tada, de 2 kgs. de ácido embónico (5,5 moles) en una mezcla de 8 litros de agua y 1 litro de amoniaco acuoso (por ejemplo, 0,880). El aceite pesado que se separó se convirtió al agitar en un sólido cristalizado, de color crema, finalmente dividido, que se separó por filtración y se lavó con  
20 10 litros de agua. Después de otro lavado con 3 porciones de 5 litros de agua destilada y secado a 35-40° C., se obtuvieron 3,14 kgs. de embonato de pentametilén-1:5-bis-N-(N-metilpirrolidinio) de 93,2% de pureza, representando un  
25 rendimiento de 93% del material puro.

2,856 kgrs. (4,25 moles) de este embonato se pusieron en suspensión en 17 litros de agua destilada a 70° C. y se añadió a la suspensión agitada, durante un periodo de

207330



40 minutos, una solución de 1,28 kgs. de ácido d-tartárico (8,5 moles) en 4 litros de agua destilada. La mezcla se agitó y se calentó a 80° C. durante 1½ horas, se enfrió a temperatura ambiente y el ácido embónico precipitado se separó por filtración y se lavó con 2 litros de agua destilada. El filtrado y las levaduras, combinados se concentraron en vacío a un volumen de 4,2 litros y se retiró por filtración una pequeña cantidad de material precipitado. El filtrado naranja se hizo correr entonces en forma de corriente lenta en una mezcla agitada de 20 litros de acetona y 10 litros de metanol, momento en que se separó inmediatamente un sólido cristalizado blanco. La agitación se continuó durante 5 minutos después de que la adición había terminado y el sólido se separó por filtración y se lavó con una mezcla de 2,4 litros de acetona y 1,2 litros de metanol. El producto se secó a 35° C. para dar 2,04 kgs. de bitartrato de pentameten-1:5-bis-N-(N-metilpirrolidinio), p.f. 214° C. con descompos. en forma de polvo cristalizado incoloro, que fluye libremente, no higroscópico, con rendimiento de 89%

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que

207330

20



se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1º.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo compuesto, terapéuticamente activo, de amonio cuaternaria, que es bitartrato de pentametilen-bis-N-(N-metilpirrolidinio), que comprende hacer reaccionar un derivado correspondiente de pentametilen-bis-N-(N-metilpirrolidinio) con ácido tartárico o una sal del mismo.

10 2º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, en el cual dicho derivado es el embonato correspondiente como arriba se ha descrito, o en hidróxido correspondiente.

15 3º.- Un procedimiento para la preparación de un nuevo compuesto de amonio cuaternario terapéuticamente activo.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

20 La presente Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

20 ENE. 1900

P. A.

Alberto de Elzaburo

Por Poder.