

19 APR 1961

P.- 19.764

Case A 123



258836

258836

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 11 de Junio de 1960, con el número 258.836

en

E S P A Ñ A

por V E I N T E años,

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183,193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE AMONIO CUATER NARIO".

El presente invento se refiere a compuestos de amonio cua ternarios, a su preparación y a composiciones farmacéuticas de los mismos.

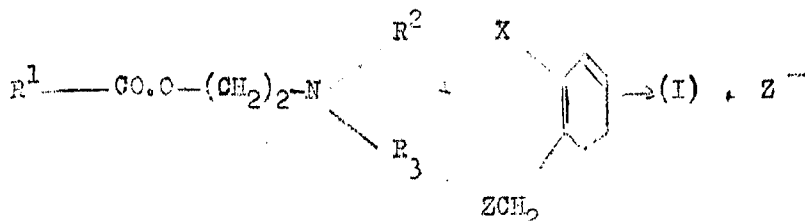
Se ha encontrado que los compuestos de amonio cuaternarios que contienen un catión de fórmula (1) tienen una acción simpato lítica específica, debida a la depresión del efecto adrenérgico y no debida a antagonismo directo de adrenalina o sus congéneres. - Están libres, o relativamente libres, de propiedades parasimpati-

258836



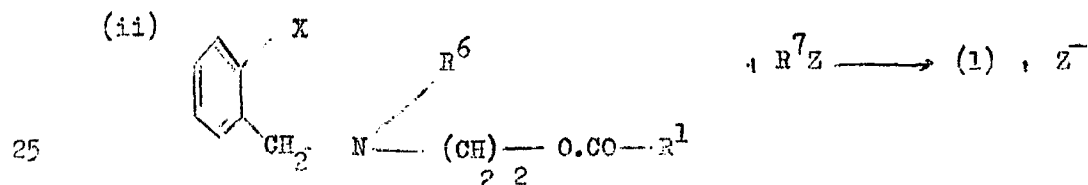
5 ción de una amina terciaria, teniendo todos menos uno de los grupos
 deseados en el catión amonio cuaternario, directamente unidos al -
 átomo de nitrógeno, con un compuesto R^5Z donde R^5 es el grupo que
 se quiere introducir, y Z es un grupo reactivo, por ejemplo, un áto-
 mo de cloro, bromo, o yodo, o un grupo ester sulfónico, $-O.SO_2Y$, -
 donde Y es un grupo hidrocarbonado sustituido o sin sustituir, tal
 como un grupo p-tolilo.

10 Por ejemplo, los compuestos que contienen un catión de fórmu-
 la (1) pueden prepararse por cuaternización de una amina terciaria
 con un agente benzilante, según se indica por la reacción (i).



15 En estas fórmulas, Z tiene la misma significación dada arriba.
 Esta reacción puede efectuarse en un disolvente, por ejemplo, acetona,
 metiletilcetona o isopropanol.

20 Otro ejemplo de este método de preparación aplicable a compues-
 tos en los que NR^2R^3 es un grupo dialcohilamino, es la cuaternización
 de una benzilamina terciaria de fórmula (II) con un agente alcohilan-
 te, según se indica por la reacción (ii).



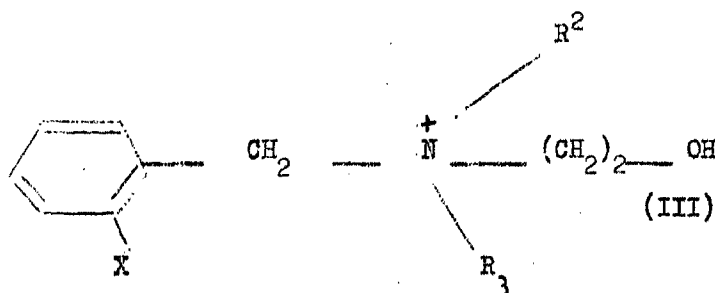
30 En esta reacción, R^6 y R^7 representan, según sea conveniente,
 uno de los grupos R^2 y R^3 , y Z tiene la significación dada arriba.
 Como ejemplos específicos de derivados reactivos que pueden usarse
 en la reacción, pueden mencionarse yoduro de metilo, sulfato de di-

258836



metilo, p-toluenosulfonato de metilo, yoduro de etilo y p-toluenosulfonato de etilo. Esta reacción puede efectuarse en un disolvente, por ejemplo, acetona, metiletil cetona, acetato de etilo o metanol.

Los compuestos que contienen un catión de fórmula (I) pueden prepararse también por esterificación de un compuesto que contenga un catión de amonio cuaternario de 2-hidroxi etilo, de fórmula (III).



15 Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un compuesto que contenga un catión de fórmula (III) con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, tal como el cloruro de benzoilo o el anhídrido acético.

La sal del catión de amonio cuaternario de fórmula (I) producida por los métodos de preparación arriba descritos puede convertirse por doble descomposición, bajo condiciones no hidrolíticas, de manera que no se elimine el grupo $R^1.CO$, durante las reacciones descritas o después de las mismas, en la sal de otro anión.

20

Por consiguiente, de acuerdo con el presente invento, en otro aspecto más, se proporcionan los métodos de preparación arriba descritos de los compuestos que contienen un catión de fórmula (I).

25

Los compuestos que contienen un catión de fórmula (I) pueden presentarse en composiciones farmacéuticas preparadas por cualquiera de los métodos conocidos en farmacia.

Para administración oral, los polvos finos o los gránulos de los compuestos pueden contener diluyentes y agentes dispersantes y -

30

258836



5 tensioactivos, y pueden presentarse en forma de una bebida en agua o en jarabe, en cápsulas o sellos en estado seco o en una suspensión no acuosa, en cuyo caso puede incluirse un agente de suspensión; en tabletas, en cuyo caso pueden incluirse aglutinantes y lubricantes; o en una suspensión acuosa o un jarabe o un aceite, o en emulsión agua/aceite, en cuyo caso pueden incluirse agentes saponíferos, conservadores, suspensores, espesantes y emulsificantes. Los gránulos o las tabletas pueden estar revestidos.

10 Para administración parenteral, pueden presentarse los compuestos en soluciones de inyección acuosas que pueden - contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, agentes que solubilizan un compuesto relativamente insoluble y solutos que hacen las sales isotónicas con la sangre; en suspensiones acuosas, en cuyo caso pueden incluirse agentes suspensores y espesantes; o en soluciones y suspensiones no acuosas, si el compuesto es modificado por el agua. Pueden prepararse soluciones de inyección extemporáneas, a partir de píldoras, gránulos o tabletas estériles, que pueden contener diluyentes, dispersantes y agentes tensioactivos, aglutinantes y lubricantes.

20 Los compuestos pueden presentarse también en supositorios o pesarios por incorporación en una base de supositorios.

25 Por consiguiente, de acuerdo con el presente invento, en otro aspecto adicional, se proporcionan las composiciones farmacéuticas arriba descritas que comprenden los compuestos que contienen un catión de fórmula (I) y un vehículo aceptable para los mismos y los métodos para preparar dichas composiciones.

30 El invento se describirá ahora con referencia a los

258836



ejemplos siguientes en los que todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

EJEMPLO 1

5 Se añadió bromuro de o-bromobencilo (15 gr.) a una solución de metilaminoetanol (11,3 gr.) en etanol (30 ml.) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se evaporó sobre el baño de vapor. Se añadió al residuo un exceso de hidróxido sódico 10N y el aceite precipitado se
10 aisló con éter. La N-o-bromobencil-N-2-hidroxietyl-N-metilamina resultante se destiló en vacío; punto de ebullición 110-112°/0,1 mm.

 Se añadió lentamente cloruro de benzoilo (3 gr.) sobre una solución de esta base (5,0 gr.) en piridina (3,2 gr.) enfriando con hielo. La reacción se completó después calentando sobre baño de vapor. La solución enfriada se vertió sobre
15 agua y el aceite precipitado se aisló con éter. La N-2-benzoiloxietil-N-o-bromobencil-N-metilamina se destiló en vacío. Punto de ebullición 160-170°/0,2 mm.

20 Se añadió yoduro de metilo (2 ml.) a una solución de este ester (1 gr.) en metil etil cetona (2 ml.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Por enfriamiento, resultó una masa semisólida. Se filtró y el residuo se recristalizó de metanol frío y éter para dar yoduro de N-2-benzoiloxietil-N-o-bromobencil-N,N-dimetil amonio, con punto de fusión
25 158°.

EJEMPLO 2

30 Se disolvió N-o-bromobencil-N-2-hidroxietyl-N-metilamina

2^o 8836



(5.25 gr.) en metiletil cetona y se añadió cloruro de acetilo (1.86 gr.) enfriando con hielo. La mezcla se dejó luego a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después se recubrió con éter, precipitándose en estas condiciones un aceite. Después de decantación de los líquidos que sobrenadan, se disolvió este aceite en agua y se añadió carbonato sódico 2N, en exceso. El aceite resultante se aisló con éter y se destiló en vacío para dar N-2-acetoxietil-N-o-bromobencil-N-metilamina en forma de un aceite, con punto de ebullición 100-102°/0,09 mm.

10 Esta base (1 gr.) y yoduro de metilo (2 ml.) se hicieron reaccionar juntos en metiletil cetona (5 ml.). Se produjo una reacción espontánea y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calentó a reflujo durante 5 minutos. La adición de éter a la mezcla resultante dió un aceite que después se solidificó. Este sólido se separó por filtración, se trituró con un poco de etanol y se filtró luego nuevamente. El residuo, yoduro de N-2-acetoxietil-N-o-bromobencil-N,N-dimetilamonio, se recristalizó por precipitación de metanol frío con éter. Punto de fusión, 125°.

EJEMPLO 3

20 Por métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar cloruro de o-clorobencilo con metilaminoetanol para dar N-o-clorobencil-N-2-hidroxiethyl-N-metilamina, con punto de ebullición 152-158°/14 mm., que se hizo reaccionar después con cloruro de benzilo en piridina, para dar N-2-benziloxietil-N-o-clorobencil-N-metilamina, con punto de ebullición 150-160°/0,1 mm.

25 Esta base (3 gr.) se hizo reaccionar con yoduro de metilo (1 ml.) en metiletil cetona (6 ml.). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, el yoduro de N-2-benziloxietil-N-o-clorobencil-N,N-dimetilamonio sólido separado, se filtró y se recristalizó de metanol frío y éter. Punto de fusión, 166°.

258836



EJEMPLO 4

Por métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se hizo reaccionar cloruro de acetilo y N-o-clorobencil-N-2-hidroxietil-N-metilamina juntos en metil etil cetona. La N-2-acetoxietil-N-o-clorobencil-N-metilamina resultante era un aceite, con punto de ebullición 102-110°/0,03 mm.

Esta base (3 gr.) y yoduro de metilo (2 ml.) se hicieron reaccionar juntos en metiletil cetona (por métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 2), para dar yoduro de N-2-acetoxietil-N-o-clorobencil-N-N-dimetilamonio. Punto de fusión 139-140°.

EJEMPLO 5

Se añadió cloruro de o-clorobencilo (1,6 gr.) sobre una solución de yoduro sódico (1,5 gr.) en acetona (5ml.). Después de calentar a reflujo durante 15 minutos, se enfrió la solución resultante y se filtro. Se añadió al filtrado N-2-acetoxietil-N,N-dimetilamina (1,3 gr.). Se produjo una reacción espontánea con separación rápida de sólido cristalino. Este producto, yoduro de N-(2-acetoxietil)-N-o-clorobencil-N,N-dimetilamonio, se separó por filtración y se recrystalizó de metanol frío y éter. Punto de fusión 139-140°. Era idéntico con el producto descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 6

Se añadió yoduro de metilo (5,0 gr.) a una solución de N-o-clorobencil-N-2-hidroxietil-N-metilamina (5,8 gr.) en acetona (6,0 ml.). Se produjo una reacción espontánea con separación de un sólido cristalino. El yoduro de N-o-clorobencil-N-2-hidroxietil-N,N dimetilamonio resultante se recrystalizó de metanol y éter. Punto de fusión 103-104°.

Una suspensión de esta sal (3,5 gr.) y anhídrido succínico (1,15 gr.) en nitrometano (10 ml.) se calentó sobre un baño de vapor durante 1 hora. La solución de color rojo intenso resultante se en-

258836



frió y se trató con éter para dar un aceite que posteriormente se solidificó. Este producto se filtró y se recristalizó por precipitación de etanol frío con acetato de etilo para dar yoduro de N-2-(2-carboxietilcarboniloxi) etil-N-o-clorobencil-N,N-dimetilamonio. Punto de fusión 134-135°.

EJEMPLO 7

Se añadió anhídrido succínico (2,1 gr.) a una suspensión de bromuro de N-o-bromobencil-N-2-hidroxietil-N,N-dimetilamonio (3,4 gr.) en acetona (15 ml.). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas y luego se trató con éter, dando una goma que se solidificó posteriormente. El bromuro de N-o-bromobencil-N-2-(2-carboxietilcarboniloxi) etil-N,N-dimetilamonio se recogió y se recristalizó de metanol y éter. Punto de fusión 146-147°.

EJEMPLO 8

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 6 y 7.

1. Yoduro de N-2-(2-carboxietilcarboniloxi) etil-N,N-dimetil-N-o-metil-bencilamonio, que se recristalizó de una mezcla de isopropanol y un poco de etanol. Punto de fusión 140-141°.

2. El bromuro de N-o-bromobencil-N-2-(2carboxietilcarboniloxi) etilpirrolidinio, que era una goma.

3. Bromuro de N-2-(2-carboxietilcarboniloxi) etil-N-o-yodobencil-N,N-dimetilamonio. Punto de fusión 144-145°.

EJEMPLO 9

Se prepararon tabletas (0,555 gr.) de yoduro de N-2-(2carboxietilcarboniloxi)etil-N-o-clorobencil-N,N-dimetilamonio, mezclando la sal (0,25 gr.) en forma de polvo fino con lactosa (0,25 gr.) y almidón (0,05 gr.), granulando la mezcla con alcohol o polivinilpirrolidina alcohólica o una mezcla de partes iguales de alcohol y agua, secando los gránulos a 40°. añadiendo estearato magnésico

258836



(0,005 gr.) como lubricante y comprimiendo la mezcla.

EJEMPLO 10

Se prepararon tabletas (0,505 gr.) de yoduro de N-2-(2-carboxietilcarboniloxi)etil-N-o-clorobencil-N,N-dimetilamonio, granulando la sal (0,5 gr.) en forma de polvo fino con partes iguales de alcohol y agua. Se añadió estearato magnésico (0,005 gr.) como lubricante, y la mezcla se comprimió directamente.

EJEMPLO 11

Se prepararon soluciones para inyección que contenían yoduro de N-2-(2-carboxietilcarboniloxi)etil-N-o-clorobencil-N,N-dimetilamonio en agua de inyección (0,2 gr. por ml.), tratando en autoclave la solución a presión de 1,05 kg./cm.² de vapor durante 30 minutos en ampollas de dosis unidad o recipientes de dosis múltiple. Para estos últimos, el agua para inyección contenía alcohol benéfico (1,0%), fenol (0,5 %) o clorocresol (0,1 %).

EJEMPLO 12

Se preparó N-o-clorobencil-N-2-hexanoiloxietil-N-metilamina, con punto de ebullición 122-124°/0,05 mm., a partir de N-o-clorobencil-N-2-hidroxi-etil-N-metilamina y cloruro de hexanoilo por el método del Ejemplo 2. Por tratamiento con yoduro de metilo, dió yoduro de N-o-clorobencil-N-2-hexanoiloxietil-N,N-dimetilamonio, goma amorfa.

EJEMPLO 13

La reacción de N-o-clorobencil-N-2-hidroxi-etil-N-metilamina con cloruro de p-tolucilo, por el método del Ejemplo 1, dió N-o-clorobencil-N-metil-N-2-p-toluoixietilamina, con punto de ebullición 162-166°/0,1 mm. Esta se hizo reaccionar después con yoduro de metilo para dar yoduro de N-o-clorobencil-N,N-dimetil-N-2-p-toluoiloxietilamonio, con punto de fusión 170-172° después de cristalización de etanol.

EJEMPLO 14

258836

19



Una mezcla de N-o-clorobencil-N-2-p-toluiloioxietilamina (2 gr.), acetona (10 ml.) y yoduro de etilo (5 ml.) se hirvió a reflujo durante 4 horas. Por enfriamiento y adición de éter, precipitó yoduro de N-o-clorobencil-N-etil-N-metil-N-2-p-toluiloioxietilamonio, que cristalizó de isopropanol en prismas. Punto de fusión 145-147°.

EJEMPLO 15

N-o-clorobencil-N-2-p-clorobenzoiloxietil-N-metilamina, preparada por el método del Ejemplo 1, era un aceite, con punto de ebullición 176-182°/0,1 mm. Se convirtió, por reacción con yoduro de metilo, en yoduro de N-o-clorobencil-N-2-p-clorobenzoiloxietil-N,N-dimetilamonio, que cristalizó de etanol en prismas incoloros. Punto de fusión - 175-178°.

EJEMPLO 16

La interacción de N-o-clorobencil-N-2-p-clorobenzoiloxietil-N-metilamina y yoduro de etilo, por el método del Ejemplo 14, dió yoduro de N-o-clorobencil-N-2-p-clorobenzoiloxietil-N-etil-N-metilamonio, que formó prismas, desde etanol. Punto de fusión, 150-153°.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 12 de Junio de 1959, bajo el número 20.182/59, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

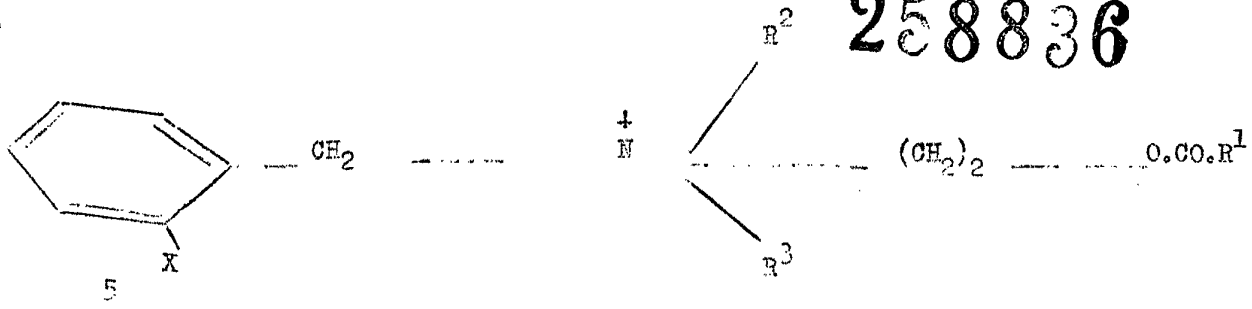
N O T A

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

1º.- Un método para la preparación de un compuesto de amonio - cuaternario que contiene un catión de la fórmula



258836



donde X es un átomo de halógeno o un grupo metilo trifluorometilo o ni-
 tro; R¹ es un grupo alcohilo que contiene desde 1 hasta 8 átomos de -
 carbono y que está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con
 100 sustituyentes cada uno de los cuales es un átomo de halógeno o un grupo
 carboxi o alcóxicarbonilo (-CO.OR⁴) donde R⁴ es un grupo alcohilo que
 no contiene más de 6 átomos de carbono, o R¹ es un grupo fenilo opcio-
 nalmente sustituido en una o más posiciones con sustituyentes cada uno
 de los cuales es un átomo de halógeno o un grupo metilo o hidroxilo; y
 15 NR²R³ es un grupo dimetilamónico, N-etil-N-metilamino o pirrolidino, ca-
 racterizado porque comprende la reacción de una amina terciaria que -
 tiene todos los grupos deseados, menos uno, en el catión de amonio cua-
 ternario unido directamente al nitrógeno, con un compuesto R⁵Z donde
 R⁵ es el grupo que se desea introducir y Z es un grupo reactivo, por
 20 ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo de ester sulfónico.

2º.- Un método según el punto 1º, que comprende la reacción de
 una amina terciaria R¹CO.O (CH₂)₂NR²R³ con un agente de benzilación.

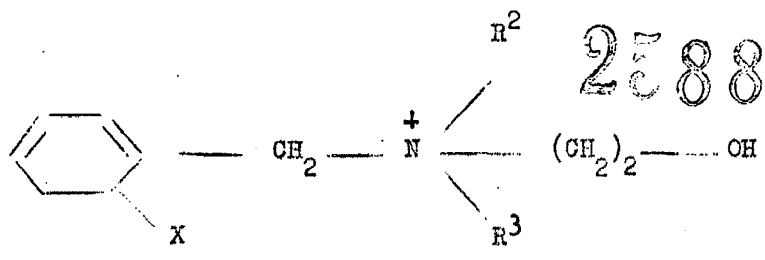
3º.- Un método según el punto 1º, que comprende la reacción de
 una benzilamina terciaria o-X.C₆H₄.CH₂.NR⁶ (CH₂)₂.O.CO.R¹ con un com-
 25 puesto R⁷Z donde R⁶ y R⁷ cada uno representan uno de los grupos R² y
 R³ y en la cual, Z es como se ha definido arriba.

4º.- Un método para la preparación de un compuesto de amonio
 cuaternario de la fórmula definida en el punto 1º, caracterizado por
 que comprende la esterificación de un compuesto que contiene un catión
 30 de 2-hidroxietil amonio cuaternario de la fórmula



1946

258836



donde X y NR²R³ son como se han definido en el punto 1º.

5º.- Un método para hacer una composición farmacéutica, que comprende la inclusión de un compuesto de amonio cuaternario que contiene un catión de la fórmula definida en el punto 1º, junto con un vehículo aceptable para el mismo.

6º.- Un método para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario.

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

Esta Memoria consta de trece hojas, escritas por una sola de sus caras.

Madrid, 19 AGO. 1960

F.A.
Alberto de Eizaberr
[Handwritten signature]

OM/ *[Handwritten signature]*