



P- 21.270

584/61

267862

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 2 de Junio de 1961, con el nº 267.862

en

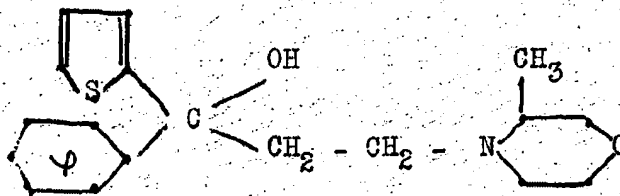
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LABORATOIRE D' ANALYSES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES MAUVERNAVY CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES FONDAMENTALES ET APPLIQUEES C.E.R.F.A., entidad francesa, establecida en 20 rue du Commerce, Riom (P. de D.) Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL YODURO DE TIENIL-FENIL-ETIL-(N-METIL MORFOLINIO) CARBINOL"

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del tienil-fenil-etil (N-metilforfolinio) de la fórmula siguiente:



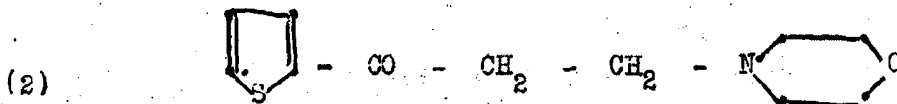
267862



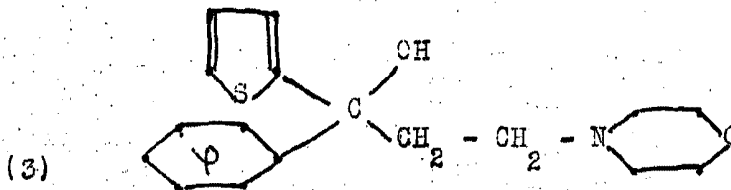
así como la de sus sales, y particularmente de su yoduro.

Este producto que se presenta bajo la forma de un polvo amarillo pálido, es soluble en el agua pero insoluble en el alcohol y los disolventes orgánicos usuales. Su punto de fusión es de 139-191°C. El citado producto presenta propiedades medicamentosas interesantes, en particular como parasimpatolítico y como antiespasmódico.

El citado procedimiento consiste en tratar la tienil-etil-morfolil-cetona, de fórmula



por el bromuro de metil-magnesio, en hacer reaccionar despues el yoduro de metilo sobre el nuevo amino-alcohol intermediario así formado y de fórmula



Se dá más abajo un ejemplo detallado de la realización del procedimiento objeto de este invento.

a) Se prepara de antemano el tienil-fenil-etil-morfolil-carbinol:

En un matraz de 3 bocas de dos litros de capacidad provisto de un agitador con cierre de mercurio, de un refrige-

267862



rante vertical protegido con cloruro de calcio y de una ampolla de bromo, se mezclan

Virutas de magnesio 27 g (1'1 átomo gramo)
Bromobenceno 181 g (1'15 moles)
Eter anhidro 500 cm³

b) A la solución magnesiada fría se le añade una solución de

Bencil-etil morfoll cetona : 180 g (0'8 moles)
Eter anhidro : 250 cm³

La adición de cetona se efectúa de forma que se mantenga un reflujo constante del eter. Después de la adición de la totalidad de la solución, se calienta a reflujo durante una hora más. A continuación se deja en reposo durante 12 horas a la temperatura ambiente.

Después, siguiendo el método clásico, se recoge la masa reaccionante en hielo y cloruro de amonio.

c) La solución etérea se trata con una solución de HCl 2 N, obteniéndose el amino-alcohol en forma de clorhidrato (rendimiento aproximado del 60%); este amino-alcohol se purifica por recristalización en metanol.

El producto obtenido se pone en solución en agua alcalina por NH₄ OH y se recoge en eter. Después de la evaporación del eter, se obtiene el amino-alcohol en forma de base.

d) Para preparar la sal de amonio cuaternario, se disuelve el amino-alcohol de la fórmula (III) anteriormente citada, en el mínimo de eter anhidro y se trata con su peso de yoduro de metilo. Se obtiene así, un producto bien cristalizado

267862



que se lava con eter anhidro. (Punto de fusión: 139-191°C).

Examinando el producto se comprueba:

a) Frente a la cardiomodulación provocada por la

5 excitación del extremo periférico del vago: En las ratas (se registran contracciones cardíacas): la acción es muy clara con dosis de 50 γ /kg - vía intramuscular, la dosis eficaz de atropina empieza en las 30 γ /kg.

10 -en las cobayas (se registran contracciones cardíacas):

-con dosis de 100 γ /kg., vía intramuscular, el producto obtenido según la invención ejerce una acción vagolítica que se prolonga de 40 minutos a una hora.

15 -en los conejos y los gatos (observaciones de modificaciones en las oscilaciones de primer orden de la tensión arterial):

20 -100 γ /kg. por vía intravenosa del producto obtenido según la invención, disminuyen siempre fuertemente, suprimiéndola con frecuencia, la excitabilidad del vago. De 200 a 300 γ /kg por vía intravenosa, del producto obtenido según la invención, hacen siempre desaparecer los efectos de los estímulos, aún los muy fuertes, del extremo periférico del vago.

b) Inhibición del tono cardiomodador:

25 -en los perros; la inhibición se obtiene con la dosis de 200 γ /kg por vía intravenosa, del producto obtenido según la invención. Los resultados son idénticos con atropina en la misma dosis.

267862



c) Sobre el efecto excito-motor intestinal de la estimulación del vago:

5 -en los conejos y en los gatos: la inhibición se obtiene con dosis del producto obtenido según la invención, apenas superiores a las capaces de inhibir los efectos cardio-moderadores del vago, pero es menos duradera. La atropina necesita dosis muy superiores.

3º) Otras acciones parasimpáticas.

10 Las investigaciones han recaído con los resultados anteriores, a:

-acción sobre la secreción salivar:

15 a) Provocada por la excitación de la cuerda del tímpano en el perro: la inhibición, nunca completa, necesita dosis relativamente fuertes del producto, en comparación con su acción vagolítica.

 b) Provocada por la inyección de pilocarpina en el conejo: el mismo resultado.

-acción midriática

20 Depositado sobre la conjuntiva, el producto obtenido según la invención, no modifica el diámetro de la pupila, contrariamente a la atropina.

 Inyectado por vía intravenosa o intramuscular, el producto obtenido según la invención, determina una midriasis
25 menos marcada que la de la atropina.

4º) Acción antiespasmódica.

 Se han comprobado los resultados siguientes:

30 a) Inhibición "in vitro" del espasmo por el cloruro de bario: el poder de inhibición es tan claro como el de la acetilcolina.

267862



b) Acción sobre la motilidad intestinal: la inhibición es notable con dosis relativamente pequeñas.

c) Protección contra la crisis del asma histamínica del cobaya: el producto obtenido según la invención, por vía intramuscular, retarda francamente el tiempo de aparición de la crisis de asma. Se observará que ni la Trasentine ni la Syntropanne poseen este poder.

5ª Acción gangliopléjica.

Estudiando la tensión arterial, se ha comprobado que el producto obtenido según la invención, posee una acción gangliopléjica frente a las vías del tono vasoconstrictor, y esto para fuertes concentraciones por vía intravenosa. Los efectos de tales inyecciones no son nunca muy prolongados.

6ª) Acción central.

A- El comportamiento de los animales ha establecido que los perros a los cuales se les ha inyectado el producto permanecen tranquilos durante toda la duración de la prueba y vuelven a sus actividades normales después de la experiencia. El mismo ensayo con la atropina, deja al animal inquieto.

b) El estudio del activograma no ha permitido revelar ninguna modificación de la curva con relación a los testigos.

c) La acción sobre la termo-regulación es nula (estudio sobre los ratones).

d) El estudio de la protección contra las crisis nicotínicas, ha demostrado que 4mg/kg de producto, administrado por vía intravenosa, protegen contra 30 mg/kg de nicotina administrada por vía intravenosa.

e) El efecto sobre el sueño ha establecido una potencialización de la acción del pentobarbital; en efecto, la



267862

duración del sueño es más del doble

Las pruebas realizadas administrando el producto obtenido según la invención, por vía bucal, revelan que los resultados obtenidos son idénticos a los obtenidos por vía inyectable.

La conclusión de este estudio farmacológico, es que el producto obtenido según la invención, presenta, pues, una acción parasimpatorítica y, por otra parte, una acción entiespasmódica.

En la clínica se han confirmado los resultados de los estudios descritos más arriba, bajo la forma de una acción antiespasmódica, de un efecto parasimpatorítico e, igualmente, se ha comprobado una acción potencializadora del **LENIO BARBITAL**. Se obtienen particularmente buenos resultados por vía intravenosa en que 1 mg del producto activo, ha dado muy buenos resultados en los cólicos nefríticos, quitando el espasmo, con buenos resultados secundarios.

La administración del producto obtenido según la invención se hace de la siguiente forma:

a) Comprimidos dosificados a 0,025 g de producto activo, con almidón, talco, estearato de magnesio, lactosa, blanosa;

b) Capsulas de gelatina dosificadas con 0,025 g del producto activo;

c) Ampollas de 2 cc dosificadas con 1 mg del producto activo, para inyecciones intravenosas.

La posología general es - por día- de 2 a 6 comprimidos o cápsulas de gelatina, o de 1 a 2 ampollas por vía de inyección intravenosa.

En conclusión, el yoduro de tienil-fenil-etil



(N-metilmorfolinio) carbánol, tiene una acción opuesta a la de la acetilcolina sobre los órganos aislados, con una débil concentración. La inhibición del sistema parasimpático por este yoduro, es desigual según los campos: clara sobre la enervación cardiomodadora y sobre todo intestinomotora, es por el contrario, poco marcada sobre el diámetro de las pupilas y sobre la secreción salivar.

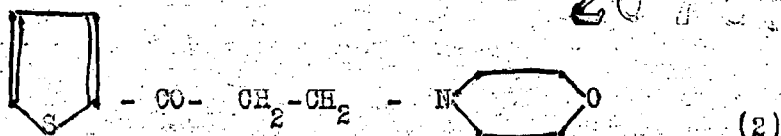
Contrariamente a la acetilcolina, el yoduro objeto de la invención no es, sin embargo, gangliopléjico más que a fuertes dosis; y no existe una acción curalizante más que a dosis tóxicas. Por otra parte, el yoduro considerado no parece poseer una acción central sobre el animal, pero tiene sin embargo un efecto potencializador de la duración del sueño provocada por el PUNTO BARBITAL.

En fin, el yoduro no es solamente un parasimpatolítico, sino también un antiespasmódico; suprime el espasmo del cloruro de bario sobre el órgano aislado; sin embargo detiene durante un cierto tiempo, y después modera de manera duradera, la motilidad intestinal espontánea y protege, eficazmente, contra la crisis del asma histamínica del cobaya.

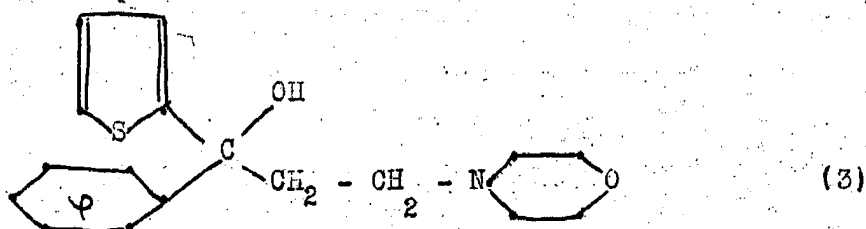
N O T A

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

1^o.- Un procedimiento de preparación del yoduro de tienil-fenil-etil-(N-metil morfolinio) carbinol, caracterizado porque se trata la tienil-etil-morfolil-cetona de la fórmula



por medio del bromuro de metil-magnesio y luego porque se hace reaccionar el yoduro de metilo sobre el nuevo amino-alcohol intermedio así formado y de la fórmula



5

2^a.— Un procedimiento según el punto 1^a, caracterizado porque la tienil-fenil-etil-morfolil-cetona se prepara por reacción de Grignard.

3^a.— Un procedimiento de preparación del yoduro de tienil-fenil-etil-(N-metil morfolinio) carbinol.

lo

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

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 10 de Mayo de 1934

P.A.

Ortiz