



288678



5. dicado en la patente principal presente un gran valor terapéutico para el tratamiento de la arteriosclerosis debida a: A) el exceso de colesterol sanguíneo, B) al mal funcionamiento del metabolismo de las grasas, y C) a los trastornos tróficos de la pared vascular.

10. Respecto al primer factor se ha demostrado en estos últimos tiempos que el responsable del exceso de colesterol en la sangre, no es tanto el ingerido con la alimentación o colesterol exógeno como el sintetizado por el propio organismo o colesterol endógeno. Esta síntesis del colesterol endógeno escapaba al control terapéutico hasta que recientemente se descubrieron las propiedades hipocoloesterolemiantes del ácido fenil-etil-acético o de su amida. Los cuales actúan interfiriendo este proceso de síntesis.

15. Por otra parte la colina por su poder de fosforilizar las grasas, al nivel del hígado, constituye un factor importante en el buen funcionamiento del metabolismo de las grasas,

20. Y, finalmente, el yodo responde a la tercera exigencia de un buen tratamiento contra la arteriosclerosis al conseguir mantener en un buen estado las paredes vasculares.

En el yoduro de fenil-etil-acetilcolina se combinan pues esas tres acciones principales, constituyendo por tanto el medicamento que posee una acción más completa para la prevención y el tratamiento de la arteriosclerosis.

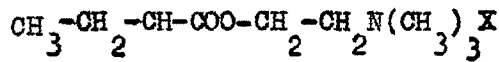
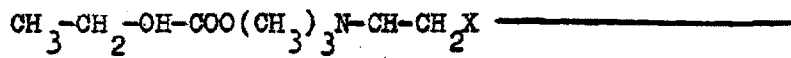
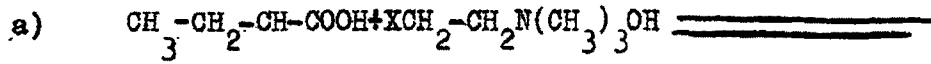
25. En la invención se considera el proceso operatorio consistente en la unión del ácido 2-fenil-butírico con la colina. Para ello puede emplearse el ácido 2-fenilbutírico como tal, en forma de sal, cloruro de ácido, éster, etc., según la forma en que intervenga la colina, que a su vez puede emplearse como tal, o compuestos susceptibles de llegar a adar colina a través de reacciones subsiguientes:

30.

288678



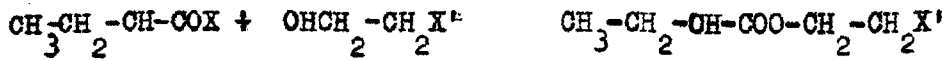
Las reacciones fundamentales son las siguientes:



X = yodo o algún otro halógeno o radical sustituible por yodo.

Caso de emplear la colina en forma de sal se empleará una sal del ácido.

b)



X = halógeno, o bien OR, en donde R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, etc.

288678



Para facilitar la explicación se aclarará con los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 1.

5. A 214 g (1 mol) de hidróxido de yodocolian en 300 cc de alcohol isopropílico se añaden 163 g (1 mol) de ácido 2-fenilbutírico en 300 cc de isopropanol. Se calienta a baño de agua hirviente durante dos horas con objeto de verificar la transposición, al enfriar cristaliza el producto. Rendimiento 90%, punto de fusión 87-89° C.
- 10.

EJEMPLO 2.

15. A 341 g (1 mol) de yoduro de yodocolina, suspendidos en 1500 cc de agua, se añaden, manteniendo una fuerte agitación 281 g de 2-fenilbutirato de plata, se produce inmediatamente un precipitado de yoduro de plata y al cabo de un cuarto de hora la precipitación ha sido completa, entonces se filtra con objeto de separar el precipitado formado, se concentra al vacío hasta evaporar toda el agua y finalmente se calienta a baño de agua hirviendo el producto seco que queda, durante dos horas. El producto se purifica cristalizándolo en alcohol butílico. Se obtienen 295 g de un producto bastante puro que funde a 87-89° C.
- 20.

EJEMPLO 3.

288678



- 181 g de cloruro del ácido 2-fenilbutírico disueltos en 300 cc de benceno, se añaden gota a gota sobre 89 g de dimetil aminoetanol disueltos a su vez en 100 cc de benceno. Se calienta a reflujo dos horas y después se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en metanol y se enfría a 5°, luego se van añadiendo con agitación, y procurando que la temperatura no pase de 10°, 56 g de potasa cáustica, disueltos en la cantidad adecuada de metanol, precipita el cloruro potásico formado, el cual se filtra. A la solución de la amina en metanol se le añaden 142 g de yoduro de metilo. Se concentra y al enfriar cristaliza el yoduro de 2-fenilbutanoato de 2-etiltrimetilamonio. Rendimiento 86%, punto de fusión 87-89° C.
- 5.
- 10.

- La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, con las proporciones, tiempos y temperaturas de reacción más adecuadas a cada caso, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.
- 15.
- 20.



288678

NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal núm. 257-520, por procedimiento para la obtención de yoduro de 2-fenilbutiril colina, caracterizadas esencialmente por el hecho de tratar de yodocolina en estado de base libre, por el ácido 2-fenilbutírico y la subsiguiente transposición separando por recristalización el yoduro de 2-fenilbutanoato de 2-etiltrimetilamonio.

10. 2. Mejoras en el objeto de la patente principal núm. 257-520 por procedimiento para la obtención de yoduro de 2-fenilbutiril colina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 3 JUN 1963

LABORATORIO MARTIN CUATRECASAS, S.A.

p.a.

JARME ISEPN MIRALLES