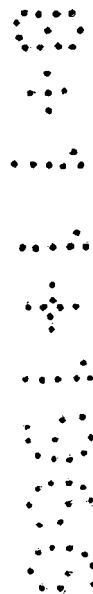


P - 33.304

E. 1516/DA



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T - E D E I N V E N C I O N

formulada el 6 de Octubre de 1.966 con el nº 331.986

en

E S P A Ñ A

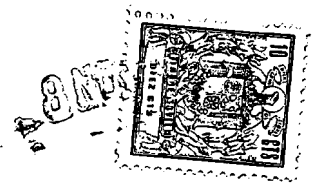
por VEINTE años

a nombre de DELALANDE, S.A. entidad francesa establecida
en 32 rue Henri-Regnault, Courbevoie (Altos del Sena), Fran-
cia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL AMINO-2-ME
TIL-6-HEPTANOL-6".

El presente invento tiene como objeto un proce-
dimiento de preparación de ciertos derivados del amino-2-me-
til-6-heptanol-6, que es conocido generalmente bajo el nombre
de heptaminol, especialmente de las sales de heptaminol y to-
5 davía mas especialmente canfosulfonato, nicotinato, p-amino-
hipurato, mono- y di-fosfatos, ftalamato, aminobenzoato, suc-
cinato, glutamato, glucoronato y salicilato de heptaminol.

Las sales, objeto del invento, se preparan por



mezcla de soluciones del ácido y del heptaminol, en agua o en alcohol, estando presentes estos compuestos en proporciones equimoleculares. Después de la mezcla, el disolvente es evaporado bajo presión reducida, sin calentamiento. La masa obtenida es recristalizada en una mezcla, a partes iguales de etanol y de acetona. Los cristales obtenidos son secados bajo vacío.

Los cristales obtenidos son blancos; son estables y poseen un punto de fusión neto o netamente diferenciado. Son solubles en agua, en etanol y acetona.

Pueden ser caracterizados por: las reacciones analíticas del heptaminol y las reacciones analíticas del ácido formador de sal que está asociado con el mismo.

La tabla siguiente indica el punto de fusión y la composición elemental de estas sales:

	Sal de heptanol	p. de f.	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			C	H	N	C	H	N
1	Canfosulfonato	156º	57,26	9,34	3,71	56,99	8,96	3,70
2	Nicotinato	100º	62,66	9,01	10,44	62,75	8,91	10,51
3	Para-amino-hipurato	146º	60,15	8,61	12,38	60,32	8,76	12,41
4	Di-fosfato	140º	49,46	10,64	7,21	49,51	10,51	7,45
5	Mono-fosfato	145º	39,50	9,12	5,76	39,17	9,05	5,73
6	Ftalamato	descomp.	61,91	8,44	9,02	61,81	8,51	8,74
7	p-amino-benzoato	130º	63,80	9,28	9,92	63,52	9,32	9,70
8	Succinato	105º	54,73	9,57	5,32	54,82	9,40	5,46
9	Glutamato	140º*	53,40	9,66	9,58	53,43	9,79	9,47
10	Glucuronato	160º	49,54	8,61	4,13	49,70	8,38	4,27
11	Salicilato	112º	63,58	8,89	4,94	63,43	8,81	5,08



+ Sublimación.



Los ejemplos siguientes, no limitativos, harán comprender bien de que manera pueden ser preparados los compuestos del invento.

Ejemplo 1.-

5 Preparación del succinato.

Se disuelven 17,7 g. (0,15 moles) de ácido succínico disueltos en 50 ml. de alcohol de 95° y se añaden a esta solución, a la temperatura ambiente, 21,75 g. de heptaminol (0,15 moles) disueltos en 50 ml. de alcohol de 95°.

La solución obtenida es evaporada bajo una presión del orden de 12 mm. a la temperatura ambiente. El producto obtenido es disuelto nuevamente en 50 ml. de una mezcla de 10 ml. de etanol y 40 ml. de acetona. El producto se disuelve y después se recristaliza. Se comienza de nuevo una vez más la operación y se obtiene un producto cristalizado blanco que funde a 105°C. Rendimiento 70-80%.

Se obtienen de la misma manera las sales de los otros ácidos orgánicos.

20 Ejemplo 2.-

Preparación del di-fosfato.

En 50 ml. de agua se disuelven 0,1 moles de PO_4H_3 (21 g. de solución, $d = 1,31$) y se añaden 0,2 moles de base de heptaminol (29 g.).

Después de la evaporación de la mitad del disolvente, la cristalización se desarrolla lentamente. El compuesto obtenido es recristalizado dos veces en etanol absoluto y es secado bajo vacío con ácido sulfúrico. Rendimiento: 65%. Punto de fusión: 140°C (poco neto).



Se prepara de la misma manera el mono-fosfato que contiene dos funciones de ácido libre y, de manera más general, las sales de los ácidos minerales.

5 Todos los compuestos obtenidos presentan propiedades farmacodinámicas interesantes, que son:

- la actividad miocardiótónica en el caso del canfosulfonato y del nicotinato;
- la actividad diurética para el p-amino-hipurato y los fosfatos;
- 10 - la actividad respiratoria para la ftalamato y el p-amino-benzoato.
- la actividad psico-estimulante para el succinato y el glutamato; y finalmente;
- la actividad de supresión de fatiga y desintoxicante para el glucuronato y el salicilato.

15 Los siguientes ejemplos mostrarán bien esta actividad:

20 1.- Miocardiótónica. En el caso de las sustancias 1 y 2 de la tabla de la pág. 2. Esta actividad ha sido observada especialmente durante el registro "in situ" de la fuerza contractil o de contracción del miocardio del conejo mediante el aparato descrito por Boniface Brodie y Walton (Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine 1953, nº 84, p. 263). La tabla siguiente demuestra bien esta actividad:



Compuesto experimentado	Dosis utilizada	Aumento de la fuerza contractil inicial.
5 Canfosulfonato de heptaminol	15 mg/kg. en I.V.	70%
10 Nicotinato de heptaminol	5 mg/kg. en I.V.	135%

2.- Diuretica. En el caso de las sustancias 3, 4 y 5 de la tabla de la pág. 2. El aumento de la diuresis ha sido observado especialmente en las ratas con el método de las jaulas de metabolismo, preconizado por Lipchits y Col. (Journal of Pharmacology and Experimental therapeutica 1943, 79, p. 97). La tabla siguiente demuestra bien esta actividad.

Compuesto experimentado	Dosis utilizada	Aumento de la diuresis con relación a los testigos
25 Para-amino-hipurato de heptaminol	250 mg/kg.p.o.	35%
Mono-fosfato de heptaminol	250 mg/kg.p.o.	42%
30 Di-fosfato de heptaminol.	250 mg/kg.p.o.	60%



3.- Respiratoria. En el caso de las sustancias 6 y 7 de la tabla de la pag. 2. La mejora en la frecuencia respiratoria ha sido observada especialmente en los conejos con respiración deprimida por la morfina, según la técnica utilizada por Quevauviller y col. (Bulletin de la Société de Chimie biologique 1949, 31, p. 532). La tabla siguiente muestra bien esta actividad.

Compuesto experimentado	Dosis utilizada	Aumento de la frecuencia inicial
Ftalamato de heptaminol	20 mg/kg. en I.V.	90%
Para-amino-benzoato de heptaminol	20 mg/kg. en I.V.	55%

4.- Psicoestimulante. En el caso de las sustancias 8 y 9 de la tabla de la pag. 2. Esta actividad ha sido establecida especialmente por oposición a la intensificación con reserpina del sueño inducido en los ratones por los hipnóticos, barbitúricos o no barbitúricos, tal como lo han practicado Domenjoz y Theobald (Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie 1959, 120, p. 450). La tabla siguiente demuestra bien esta actividad.



	Compuesto experimentado	Dosis utilizada	Porcentaje de adormecimiento		
			Hexobarbital	Reserpina hexorbital	Reserpina compuesta hexorbital
5					
10	Succinato de heptaminol	100 mg/kg. en S C	10%	95%	40%
15	Glutamato de heptaminol	100 mg/kg. en S C	0%	90%	30%

20 5.- Supresora de la fatiga y desintoxicante. En el caso de las sustancias 10 y 11 de la tabla de la pag. 2. Este poder ha sido observado por el aumento de la resistencia de las ratas sometidas al ensayo de natación según el método de Laborit y col. (Comptes-rendus de la Société de Biologie 1957, 151, p 1383).

25 La tabla siguiente demuestra bien esta actividad.

	Compuesto experimentado	Dosis utilizada	Duración de la natación de los testigos	Duración de la natación de los tratados
30	Glucoranato de heptamino	250 mg/kg en S C	22 min.	43 min.
	Salicilato de heptaminol	250 mg/kg en S C	24 min.	32 min.



5 Se utilizarán por lo tanto las sustancias del grupo 1, 2 y 3 en las diversas cardiopatías, las del grupo 4 en los estados depresivos y las sustancias del grupo 5 en todos los casos en que sea necesario reforzar las defensas del organismo.

Las sustancias conformes al invento se utilizan conjuntamente con los excipientes farmacéuticamente convenientes y conocidos, por las vías oral, rectal o parenteral.

10 La dosis cotidiana puede esta comprendida generalmente entre 0,1 y 2 g.; preferentemente se utilizarán tomas de 0,25 a 0,50 g.

- N O T A -

15 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:

20 1.- Procedimiento de preparación de derivados del amino-2-metil-6-heptanol-6 que consiste en mezclar una solución acuosa o alcoholica de este compuesto con una solución acuosa de un compuesto escogido del grupo constituido por los ácidos canfosulfónico, nicotínico, p-amino-hipurico, fosfórico, ftalamico, p-amino-benzoico, succínico, 25 glutámico, glucurónico y salicílico, evaporar seguidamente el disolvente bajo presión reducida y sin calentamiento, y hacer recristalizar la masa obtenida en una mezcla de etanol y de acetona.

30 2.- Procedimiento según la reivindicación 1,



en el cual se utilizan cantidades equimoleculares de ácido y de base.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la evaporación se efectúa a la temperatura ambiente y bajo una presión del orden de 12 mm. de mercurio.

4.- Procedimiento de preparación de derivados del amino-2-metil-6-heptanol-6.

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

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

Aserto de Elizabeth
Por [Signature]

fb.