

27



MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de Invención - que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, a fa- vor de Don Roland-Yves MAUVERNAY, de nacionalidad francesa, residen- te en Route de Marsat 63 RION (Francia) con prioridad de la Patente francesa número P.V. 58.114, de fecha 19 de Abril de 1.966, -----

p o r

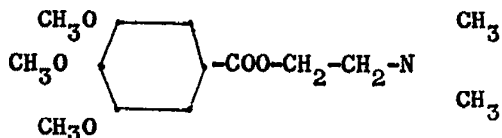
" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO MEDICAMENTO HIPOTEN- SIVO ".

=====

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto químico - provisto de propiedades hipotensivas que hacen de él un medicamento útil, así como a un procedimiento para su preparación.

Dicho compuesto es el 1,3,5-trimetoxi-benzoato de dimetilamino- etanol, de la fórmula siguiente:

5



27 MAR.



- 2 -

El mismo se presenta en forma de cristales blancos (p.f.135-1379 C.), muy solubles en agua, solubles en metanol y en acetona e insolubles en los otros disolventes orgánicos corrientes.

Se prepara por reacción del ácido 1,3,5-trimetoxibenzoico sobre cloruro de dimetilaminoetilo, en solución en metiletilcetona, en caliente y con reflujo.

A título de ejemplo, se indica a continuación un modo para llevar a cabo dicha reacción:

En un matraz de 500 ml, de 3 cuellos, se introducen 31,8 g (0,15 M) de ácido 1,3,5-trimetoxibenzoico, 22,6 g (0,157 M) de cloruro de dimetilaminoetilo y 50 g de carbonato potásico, en solución de 250 ml de dimetiletilcetona y 5 ml de agua. Se calienta con reflujo (78^o C.) durante 24 horas y previo enframiento, filtración, lavado con metiletilcetona y secado bajo vacío se obtienen 60 g de producto bruto.

Para purificar dicho producto bruto, se absorbe en 200 ml de éter, se lava con 100 ml de agua y luego con 100 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico, luego nuevamente con 100 ml de agua. Se seca el éter sobre SO_4Na_2 , se filtra, se vuelve a lavar con éter y se evapora en seco, obteniendo 22 g de producto purificado.

Se puede llevar a un grado más avanzado la purificación absorbiendo dicho producto en 200 ml de acetona, tratándolo sobre carbón y filtrándolo. Se acidifica entonces hasta un pH de 4-5 mediante HBr acuoso al 63% y luego se deja cristalizar; previa evaporación en seco, se absorbe en 100 ml de acetato de etilo, se orea, se lava, se seca y luego se vuelve a absorber en 70 ml de isopropanol con reflujo, se trata con carbón, se filtra en caliente, se cristaliza, se orea, se lava con isopropanol y por fin se seca bajo vacío a 50^o C.

El rendimiento de este producto, prácticamente puro, es de 51,7%

Dicho producto posee las propiedades farmacodinámicas siguientes:

1 - Toxicidad

DL 100 en cobaya (por el método de Knaffl-Lenz) = 137 mg/kg.

27 MAR



2 - Acción hipotensiva

40

a) en gato cloralosado (por vía i.v.) :

0,5 mg/kg provocan una baja de tensión progresiva comparable con la causada por 0,5 mg/kg de reserpina.

4 mg/kg provocan una brusca caída de la presión carotídea, - netamente más pronunciada que la de 1 mg/kg de reserpina.

45

b) en rata despierta (por vía i.p., según el método oscilométrico de Giono, Chevillard y Krautamer) :

0,5 mg/kg provocan una importante caída de la tensión sanguínea, que pasa de 12,5 a 9,5 en 45 minutos.

50

Vuelve a comprobarse esta acción cuando el producto es administrado por vía gástrica.

3 - Acciones secundarias

55

En la rata, con las dosis medias de 1-2 mg/kg (IM), se comprueba una acción tranquilizante, mientras que las dosis de 4-6 mg/kg -- son psicotónicas. El producto no provoca liberación apreciable alguna de serotonina.

60

Conviene advertir que el producto, administrado en grandes dosis, no provoca fenómenos hipotensivos y apneicos mortales, como la reserpina. Además, incluso administrado durante 5 días a ratas en una dosis de 2 mg/kg, no provoca alternación alguna de la mucosa gástrica.

65

Se puede utilizar este producto como medicamento hipotensivo en forma de comprimidos dosificados a razón de 50-100 mg, con los excipientes habituales, administrado a razón de 1 a 3 comprimidos diarios especialmente para el tratamiento de la hipertensión de los cincuenta años.

Así, como la reserpina o sus derivados, mientras es inactivo en las formas graves de hipertensión arterial del paciente joven, y es también inactivo tanto en las formas graves de hipertensión arterial como en las hipertensiones arteriales que sobrevienen en sujetos neu

27 MAR.



70 rotónicos, ejerce una acción suave y progresiva sobre las hiperten--
siones corrientes de los cincuenta años.

En lo que concierne a la tolerancia, sin embargo, no se ha com-
probado nunca ningún efecto secundario como los que se comprueban en
el caso de la reserpina o de sus análogos estructurales. Más parti--
75 cularmente, no se ha comprobado nunca ningún caso de congestión ócu-
lo-nasal, de sequedad de la boca ni de excitación, de complicaciones
gastrointestinales de tipo ulceroso, y especialmente de erupciones -
cutáneas y de retención sódica. En este sentido, por el contrario, -
el producto según la invención ejerce más bien una acción diurética.
80 Tampoco se han advertido nunca fenómenos de hipotensión ortostática.

Resumen, el producto según la invención se presenta como un
medicamento de la hipertensión de los cincuenta años. No presenta ni
los inconvenientes ni los efectos secundarios de los reserpínicos, -
constituyendo, por tanto, una aportación nueva y sin inconvenientes
85 para la terapéutica de la enfermedad hipertensiva.

N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se so-
licita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente fran-
cesa número P.V. 58.114, de fecha 19 de Abril de 1.966, ha de recaer
90 sobre las siguientes reivindicaciones:

1a.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO MEDICAMEN-
TO HIPOTENSIVO ", constituido por el 1,3,5-trimetoxibenzoato de dime-
tilaminoetanol, caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar áci-
do 1,3,5-trimetoxibenzoico sobre cloruro de dietilaminoetilo, en so-
95 lución en metiletilcetona, con ebullición sin reflujo.

2a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el que ha de -
recaer la Patente de Invención, que, por veinte años, se solicita pa-
ra España y sus Colonias, -----

p o r

100 " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO MEDICAMENTO HIPOTEN-

27 MAR.




SIVO ".

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva que consta de cinco páginas escritas a máquina por una sólo cara.

Madrid, 27 de Marzo de 1.967.

P.A.,
ANTONIO ARICHA
R. P.


~~Pres. J. JUAN GONZALEZ~~