

P.- 35.913

PHN.1842



20

343926

**Memoria descriptiva**

**para solicitar PATENTE DE INVENCION**

**por 20 años**

**a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN**

**entidad / de nacionalidad holandesa**

**con domicilio en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda**

**por: "UN METODO DE PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS CON ACTIVIDADES ESPASMOLITICAS" (Clase Internacional C07c A61k).**

16.9.67

- 1 -

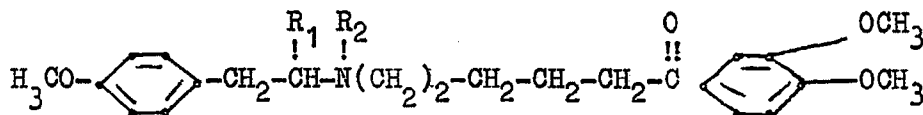


La invención se refiere a un método de preparar nuevos compuestos con actividades espasmolíticas.

En general, es deseable que las drogas tengan una acción muy específica de modo que después de su administración influyan solamente en los órganos a los que se destina la administración. Por ejemplo, se utiliza preferiblemente como broncoespasmolítico una sustancia que no influya en las contracciones uterinas ni en la peristalsis intestinal.

Además, es recomendable que una sustancia no presente cualesquiera efectos secundarios, por ejemplo, el aumento o disminución de la presión sanguínea, y similares. Además, es deseable en muchos casos que un compuesto tenga una acción duradera de modo que la sustancia necesite ser administrada solamente pocas veces al día.

La invención se refiere a un grupo de compuestos de la fórmula I



en cuya fórmula  $\text{R}_1$  es un grupo alcoholilo de 1 ó 2 átomos de carbono y  $\text{R}_2$  es un grupo alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables, de los que se ha visto que tienen una actividad musculotroficoespasmolítica muy fuerte y prolongada. Los compuestos tienen una actividad muy específica sobre la musculatura lisa del tracto gastrointestinal. No ejercen o no influyen sustancialmente en la producción de bilis, ni tienen una actividad central.

Por consiguiente, estos compuestos son muy ade-



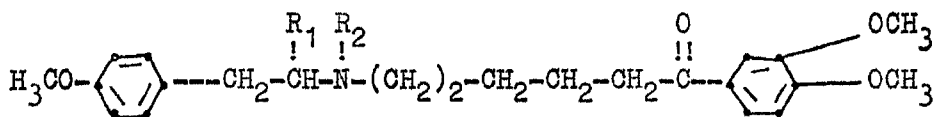
cuados para ser utilizados después de haberlas dado una forma adecuada para su administración, para el tratamiento del colon espástico, el cólico biliar y el cólico renal.

5 Especialmente el compuesto de fórmula I, en la que R<sub>1</sub> es un grupo metilo y R<sub>2</sub> es un grupo etilo y sus sales, tiene una actividad muy fuerte y prolongada.

Comoejemplos de ácidos no tóxicos, con los que pueden formarse sales de adición de ácido pueden mencionarse: ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohale-  
10 nados, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido p.tolueno sulfónico, ácido benzoico, ácidoacético, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, y similares.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse según métodos que se conocen para la preparación de este tipo de compuestos y según métodos análogos a ellos.

De acuerdo con esto, la invención se refiere a un método de preparar nuevos compuestos con actividades  
20 espasmolíticas, caracterizado porque el compuesto de fórmula I



25 en cuya fórmula R<sub>1</sub> es un grupo alcohol de 1 ó 2 átomos de carbono y R<sub>2</sub> es un grupo alcohol de 1 a 3 átomos de carbono y sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables se preparan de acuerdo con métodos que  
30 se conocen para la preparación de este tipo de compuestos,



20 SEP

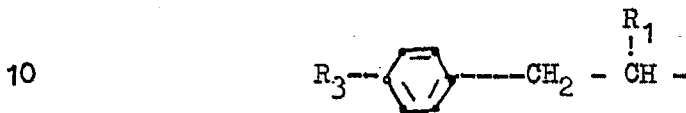
y de acuerdo con métodos análogos a ellos.

Por ejemplo, pueden prepararse estos compuestos haciendo reaccionar una amina de fórmula II

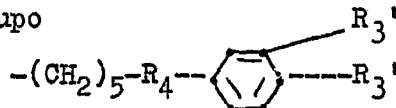


con un compuesto de fórmula III:  $Y_3 \text{ Hal}$ .

En estas fórmulas  $Y_2$  representa un grupo  $R_2$ , en cuyo caso  $Y_1$  es el grupo



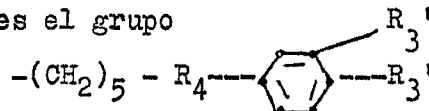
e  $Y_3$  es el grupo



15 o recíprocamente, o el grupo



en cuyo caso  $Y_1$  es el grupo



25 e  $Y_3$  es el grupo  $R_2$  o recíprocamente. En estas fórmulas  $R_3$  y  $R_3'$  representan un grupo hidroxilo o un grupo metoxi, mientras que Hal es un átomo de halógeno, un átomo de cloro o un átomo de bromo, pero preferiblemente un átomo de yodo o, si  $Y_3$  es un grupo  $R_2$ , también  $1/2 \text{ SO}_4$ , y  $R_4$  es un grupo dialcoximetileno, un grupo ceto o un grupo carbinol.

30 Esta reacción de alcoholación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte. Como tal puede mencionarse el acetonitrilo, los hidrocarburos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, éter de petróleo, benceno y tolueno



además de cetonas, por ejemplo acetona, metiletil cetona, y alcoholes, por ejemplo metanol y etanol.

5 Se añade preferiblemente una sustancia de fijación de ácido a la mezcla de reacción: Como tales sustancias de fijación de ácido, han de considerarse las aminas terciarias, por ejemplo, la trietilamina, la piridina y la quinolina. También pueden utilizarse bases inorgánicas por ejemplo, carbonato de potasio, si bien puede utilizarse 1P alternativamente como sustancia de fijación de ácido la amina reaccionante, añadida en cantidad excesiva.

La temperatura de reacción estará usualmente entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $200^{\circ}\text{C}$ .

En el producto de copulación, pueden convertirse los grupos hidroxilo en grupos metoxi de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo, por medio de un sulfato de 15 dimetilo, halogenuro de metilo, por ejemplo, cloruro de metilo o por medio de diazometano. Esta metilación se lleva a cabo en un medio hecho alcalino, por ejemplo, con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Como disolventes pueden utilizarse, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos y 20 aromáticos.

Si  $R_4$  representa un grupo carbinol, y el último puede convertirse en un grupo ceto por oxidación con, por ejemplo, bicromato de sodio en acetona ácida. En vez de 25 bicromato, puede utilizarse permanganato de potasio. Han de considerarse como disolventes entre otros el ácido acético, la metiletil cetona y el agua.

Si  $R_4$  es un grupo dialcoximetileno, puede también obtenerse de dicho grupo un grupo ceto, haciendo reaccionar 30 el compuesto con un ácido en un medio acuoso.



Las aminas secundarias utilizadas como material de partida en esta reacción pueden obtenerse de una manera análoga por alcoholación de una amina primaria.

5 Ha de preferirse el método en el que de acuerdo con el método descrito se utilizan como materiales de partida la 3', 4'-dimetoxi-6-yodo-hexanofenona y la N-etil-2-(4-metoxifenil)-1-metiletilamina.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ponerse en una forma adecuada para su administración de acuerdo con los métodos conocidos en sí mismos. Para la preparación de composiciones farmacéuticas y veterinarias pueden disolverse en o mezclarse con vehículos líquidos o sólidos. Las mezclas o soluciones resultantes pueden tratarse de manera normal para convertirlas en formas unitarias  
15 de dosis farmacéuticas, por ejemplo, cápsulas, tabletas, vehículos, pildoras y supositorios.

Como ejemplos de sustancias que pueden utilizarse en la preparación de composiciones farmacéuticas y veterinarias pueden mencionarse: la lactosa, la sacarosa, el  
20 fosfato de calcio secundario y terciario, la caseína, la carboximetilcelulosa, la fécula de patata y el almidón de maiz, el talco, el esterato de magnesio, los poliglicoles la metil celulosa y la etil celulosa, y similares.

25 El modo en que y la frecuencia y la dosis con que deberán administrarse los compuestos de acuerdo con la invención, dependen de la naturaleza y gravedad de las afecciones a tratar. Por lo general, el médico de cabecera no tendrá dificultades en escoger el tratamiento más adecuado.

30 Por lo general los adultos serán tratados por vía oral con una dosis diaria que variará entre 100 y 200 mg;



a los niños les serán administrados diariamente 25 a 125 mg. Se escogerá la dosis de modo que sea menor en el caso de administración intravenosa, intramuscular o rectal,

5 Se describirá la invención de manera más detallada con referencia a los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLOS:

1. Tableta
- |    |                       |     |     |
|----|-----------------------|-----|-----|
|    | Sustancia activa      | 25  | mg. |
|    | Latosa                | 25  | mg. |
| 10 | Polivinilpirrolidona  | 0,5 | mg. |
|    | Formaldehído-caseína  | 4,5 | mg. |
|    | Carboximetilcelulosa  | 4,0 | mg. |
|    | Estearato de magnesio | 1,0 | mg. |
2. Supositorio
- |    |                             |     |     |
|----|-----------------------------|-----|-----|
| 15 | Sustancia activa            | 50  | mg. |
|    | Fosfato de calcio terciario | 350 | mg. |
|    | Sacarosa                    | 550 | mg. |
|    | Almidón de maiz             | 150 | mg. |
|    | Talco                       | 40  | mg. |
| 20 | Estearato de magnesio       | 10  | mg. |
|    | Masa de supositorio         | 400 | mg. |
3. Líquido de inyección
- |    |  |    |     |
|----|--|----|-----|
|    | Sustancia activa                         | 25 | mg. |
|    | Alcohol bencílico                        | 15 | mg. |
| 25 | Agua destilada exenta de pirógenos hasta | 1  | ml. |
4. Clorhidrato de 3',4'-dimetoxi-6- $\gamma$ 2-(p-metoxifenil)-1-metil-dietil-amino $\gamma$ -hexanofenona
- a) Cloruro de 6-clorohexanoilo (I)
- 30 Se disolvieron 42 g. (0,28 moles) de ácido 6-clo-



rocaproico en 50 ml de cloruro de tionilo y se almacenó la solución resultante a temperatura ambiente durante 4 días. Se hirvió entonces la solución durante 30 minutos, después de lo cual se evaporó el disolvente en vacío. Se recogió el residuo dos veces en tetracloro metano, después de lo cual se evaporó el disolvente. Luego se destiló la sustancia en vacío. Punto de ebullición, 104-108°C/14 mm.

5

b) 6-cloro-3',4'-dimetoxihexanofenona (II)

10

Se disolvieron 32,0 g (0,240 moles) de cloruro de aluminio (anhidro), mientras se agitaban en 100 ml, de nitrobencono, aumentando la temperatura hasta 40°. Se enfrió externamente la solución resultante con agua helada a 5°C, después de lo cual se añadieron de una vez 40,5 g (0,240 moles) de I. Se lavó la solución con 20 ml. de nitrobencono. Se añadieron gota a gota 35,0 g (0,254 moles) de veratrol mientras se agitaba durante 30 minutos, durante los cuales la temperatura permaneció por debajo de 10°C. Se retiró luego el baño refrigerante y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ver-

15

20

tió después la mezcla de reacción en una mezcla de 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 200 g de hielo. Se agitó la mezcla durante 10 minutos, después de lo cual se añadieron 300 ml de éter. Se separó la "capa orgánica" y se lavó con 200 y 100 ml de agua, respectivamente. Se extrajeron las "capas de agua" recogidas con 100 ml de éter y se lavó este extracto con 2 x 25 ml de agua. Se evaporó el éter de las "capas orgánicas" recogidas, después de lo cual se retiró el nitrobencono por medio de destilación en vapor de agua. Después se extrajo el residuo con éter y se lavó luego con agua el extracto, hasta que se eliminó todo

25

30



el ácido. Después del secado en sulfato de sodio, el filtrado y la evaporación del éter en vacío, se obtuvo un aceite rojo. Se retiraron de este aceite las últimas trazas de agua añadiendo un poco de benceno y evaporando otra vez la solución resultante hasta sequedad en vacío. Se disolvió el residuo (62,5 g.) en 50 ml de benceno, después de lo cual se diluyó la solución resultante con 50 ml. de éter de petróleo (40-60°C). Se almacenó esta solución durante la noche a 5°C. Al día siguiente se separó por aspiración la sustancia cristalina formada, se lavó con una mezcla de 15 ml de benceno y 30 ml de éter de petróleo y se secó en aire. Se obtuvieron 31 g. (48%) de sustancia blanca: punto de fusión, 43-46°C.

c) 3',4'-dimetoxi-6-yodohexanofenona (III)

Se añadieron 31,0 g. (0,114 moles) de II a una solución de 19,0 g (0,126 moles) de yoduro de sodio en 200 ml de metiletiletona. Se hirvió esta mezcla de reacción durante 7 horas y se almacenó durante la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se separó por aspiración el cloruro de sodio formado y se evaporó el filtrado hasta sequedad en vacío. Se añadieron al residuo, agua, éter y una cucharada de tiosulfato de sodio. Se separaron las capas y se añadió un poco de benceno a la "capa de éter". Se secó la solución en sulfato de sodio. Después del filtrado y la evaporación hasta sequedad del filtrado en vacío se obtuvieron 42 g. de un aceite de color naranja pálido que se disolvieron en 45 ml. de benceno y se diluyeron con 105 ml. de éter de petróleo. Después de dejarlo reposar durante la noche a 5°C, se separaron por aspiración 35,4 g (86%) de una sustancia blanca; punto de fusión 55-57°C.



d) Se hirvieron 35,4 g. (97,7 milimoles) de III y 37,8 g. (195,5 milimoles) de N-etil-2(4-metoxifenil)-1-metil-etilamina en 200 ml. de metiletilcetona durante 20 horas. Luego se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad en vacío; se añadieron al residuo 150 ml. de agua y 150 ml. de éter. Esto dió lugar a la formación de tres capas; una capa de agua, una capa de éter y una capa de aceite. Se extrajo la capa de agua una vez más con 75 ml. de éter y se añadió este extracto de éter a la capa de éter ya obtenida. Se secó la solución etérea resultante en sulfato de magnesio. Después de la filtración y evaporación hasta sequedad en vacío se obtuvieron 36 g. de aceite. Se disolvieron éstos en 100 ml. de anhídrido acético, se almacenaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se evaporaron hasta sequedad en vacío. Se disolvió el residuo en 100 ml. de éter. Se extrajo con 60 ml de ácido clorhídrico 2N la solución en la que se formaron tres capas: una capa de éter, una capa de agua y una capa de aceite. La capa de agua y la capa de aceite se volvieron conjuntamente alcalinas con 30 ml. de una solución de hidróxido de potasio al 50%, después de lo cual, se llevó a cabo su extracción con 2 x 30 ml. de éter. Se evaporaron estos extractos hasta sequedad en vacío, después de haberse secado conjuntamente en sulfato de sodio. Se disolvió el residuo en 30 ml. de ácido clorhídrico alcohólico 2,7 N, después de lo cual se añadieron 150 ml. de benceno, Se evaporó esta solución hasta sequedad en vacío y se recogió el residuo en 75 ml. de benceno y se evaporó otra vez hasta sequedad en vacío. De esta manera se obtuvieron 40,5 g. de un aceite espeso. Se disolvieron éstos en 300 ml. de acetato de etilo y se almacenaron a 5°C. Después de haberlos



dejado reposar durante la noche se separó por aspiración y se secó en aire la sustancia cristalizada. Esta sustancia se volvió a cristalizar a partir de 400 ml. de acetato de etilo; punto de fusión, 106-109°C.

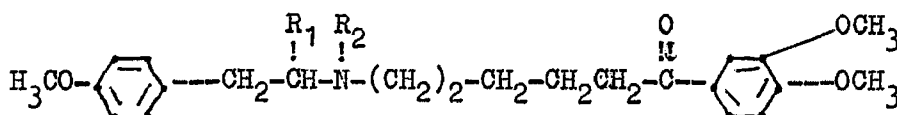
5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 6 de agosto de 1.966 con el número 66-11111 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

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.- Un método de preparar nuevos compuestos con actividades espasmolíticas, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I



25 en cuya fórmula R<sub>1</sub> es un grupo alcoholilo de 1 ó 2 átomos de carbono, y R<sub>2</sub> es un grupo alcoholilo de 1 a 3 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con métodos que son conocidos para la preparación de este tipo de compuestos y de  
30 acuerdo con métodos análogos a ellos.

18.9.67



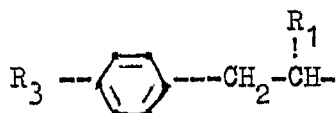
2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque se alcoholiza una amina de fórmula II:



5 con un compuesto de fórmula III

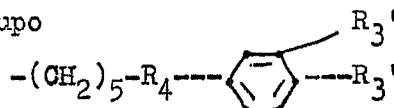


en la que  $Y_2$  representa un grupo  $R_2$ , en cuyo caso  $Y_1$  es el grupo



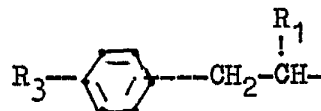
10

o  $Y_3$  es el grupo

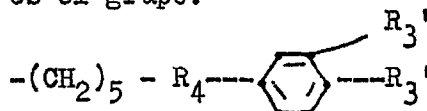


o reciprocamente, o el grupo

15



en cuyo caso  $Y_1$  es el grupo:



20

o  $Y_3$  es un grupo  $R_2$  o reciprocamente, en cuyo caso  $R_3$  y  $R_3'$  significan hidroxilo o metoxi,  $R_4$  es un grupo ceto, un grupo carbinol o un grupo dialcoximetileno y Hal es un átomo de halógeno o, si  $Y_3$  es un grupo  $R_2$ , también  $1/2 \text{SO}_4$ , y se convierte un grupo carbinol  $R_4$  por oxidación, o un grupo dialcoximetileno  $R_4$  por hidrólisis, en un grupo ceto, y se convierte un grupo hidroxilo  $R_3$  y/o  $R_3'$  en un grupo metoxi por metilación.

25

3.- Un método según la reivindicación 2, caracterizado porque se alcoholiza N-etil-2-(4-metoxifenil)-1-me-

30



tiletilamina con 3',4'-dimetoxi-6-yodobemanofonona.

4.-Un método de preparar nuevos compuestos con actividades espasmolíticas.

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

Esta Memoria 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 NOV. 1967

10

P.A.

Alberto de Elzabera  
Por Poderes

15

20

343826

18.9.67

LJM.