



352765

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio, 512, por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DEL TRIMETOXIBENZOATO DE DIETILAMINOETANOL".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Es bien conocido el hecho de que los esteres de aminoalcoholes en los que se cumple la condición de que la distancia entre el nitrógeno y el carbono carboxílico es de 7 Å, poseen actividad relajante de la fibra muscular lisa, como consecuencia de un fenómeno de competición por el sustrato con la acetilcolina.

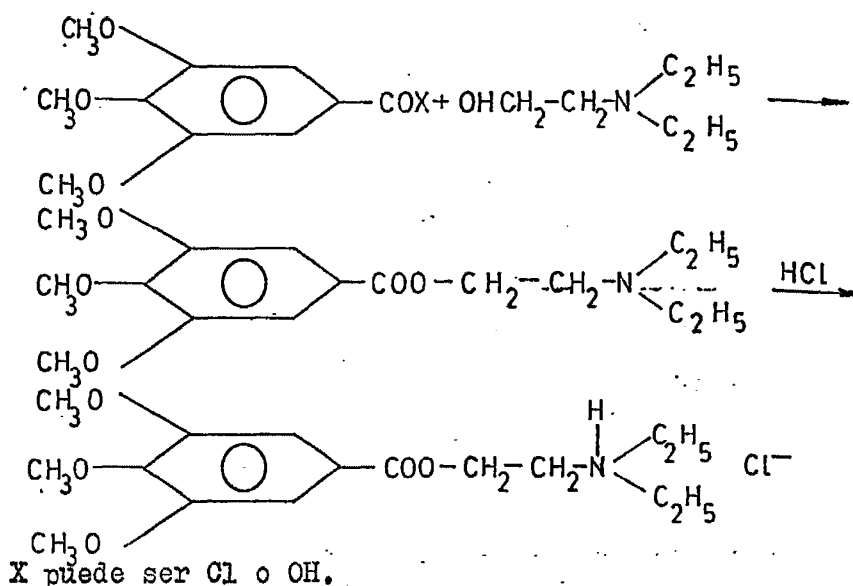
5.

De acuerdo con esta premisa se han sintetizado una serie de compuestos, esteres de aminoalcoholes, de los que se ha seleccionado, previo screening farmacológico, el, trimetoxibenzoato de dietilaminoetanol.

10.



El esquema sintético seguido ha sido:



El proceso seguido se aclara a continuación con diversos ejemplos, no limitativo del alcance de la invención.

5.

E J E M P L O 1.

10.

En un matraz de 3 bocas, provisto de agitador, refrigerante de reflujo y tubo de adición se ponen 325 g de cloruro de trimetoxibenzoilo, que se disuelven en caliente en 1200 cc de benceno. Se añade a continuación, con agitación e hirviendo a reflujo, 226 cc de dietilaminoetanol. Se prosigue la agitación y el calentamiento durante 4 horas adicionales. Se extrae la solución bencénica con ácido clorhídrico 5N y esta solución clorhídrica se alcaliniza con hidróxido sódico hasta pH 11, se extrae después con

15.

éter etílico, la solución etérea se seca con sulfato magnésico y se le hace pasar corriente de gas clorhídrico. Se obtiene un precipitado que se recrystaliza en alcohol-éter obteniéndose el producto buscado; trimetoxibenzoato de die-



o de tiempo de reacción, o de la salificación del trimetoxibenzoato de dietilaminoetanol con otros ácidos, distintos al clorhídrico, por ejemplo: sulfúrico, cítrico, tartárico.

5. Se exponen a continuación a título puramente ilustrativo y no limitativo los resultados de los estudios farmacológicos y toxicológicos siguientes llevados a cabo con el trimetilgalato de dietilaminoetanol a título de ejemplo de principio activo de medicamento según la invención.

10.

Este producto ha sido sometido a diferentes tipos de ensayo que pueden resumirse en el siguiente esquema:

- 1 - Toxicidad aguda
15. 2 - Actividad espasmolítica
- 3 - a) sobre la motilidad espontánea del duodeno aislado de conejo.
- b) sobre el espasmo provocado por la acetileolina sobre el ileón aislado de cobayo.
20. c) sobre el espasmo provocado por el cloruro de bario sobre el ileón aislado de conejo.
- d) sobre la actividad peristáltica en ratón inducida por cloruro de bario.
- 4 - Actividad sobre corazón aislado de conejo
25. 5 - Actividad sobre presión arterial
- 6 - Actividad antisialagoga
- 7 - Actividad midriática
- 8 - Absorción
- 9 - Ensayos clínicos



De los ensayos llevados a cabo se deduce que el trimetilgalato de dietilaminoetanol es un compuesto poco tóxico como pone de manifiesto su elevada DL_{50} que ha resultado ser, en ratón y por vía intraperitoneal de 200 mg/kg. En cuanto a la vía intravenosa ensayada en el mismo animal de experimentación ha resultado ser de 62 mg/kg.

Por otra parte este nuevo compuesto posee actividad espasmolítica como demuestran los efectos inhibidores de la acción de la acetilcolina del cloruro bórico, del peristaltismo en ratón y de la actividad espontánea del duodeno aislado de conejo.

El trimetilgalato de dietilaminoetanol, posee una cierta actividad hipotensora de origen periférico, atribuible a la vasodilatación que se produce a consecuencia de la relajación de la fibra muscular lisa integrante del árbol circulatorio y no a una acción sobre el corazón, dado que sólo a grandes concentraciones aparece efecto cardioplégico cuando se ensaya el fármaco sobre corazón aislado de conejo.

Por último, no posee este compuesto acciones secundarias del tipo midriático o antisialagogo ya que no ha aparecido midriasis, tanto si la solución se administra por vía conjuntival como intravenosa, en conejo, ni es capaz de inhibir la intensa salivación provocada por la administración de metacolina en la rata.

De todo ello puede deducirse que el trimetilgalato de dietilaminoetanol es un compuesto de utilidad



terapéutica para el tratamiento de aquellas afecciones que cursen con espasmo de las estructuras musculares lisas (tracto digestivo, vías genitourinarias, etc) tanto solo como asociado a antibióticos, especialmente de amplio espectro, cuando la afección tenga un origen bacteriano.

5.

El trimetilgalato de dietilaminoetanol es un espasmolítico de fácil absorción, tanto por vía oral, rectal o parenteral, como demuestran los ensayos realizados a este fin.

10.

Las experiencias llevadas a cabo en clínica ponen de manifiesto que el trimetilgalato de dietilaminoetanol se comporta, tal y como se suponía, de acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos farmacológicos en animales de experimentación, sea cual fuere la vía de administración empleada.

15.

A título ilustrativo pero no limitativo damos a continuación las fórmulas de unas formas farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de las afecciones antes mencionadas.

20.

CAPSULAS

Hexilsulfamato de tetraciclina	0,325 g
Novalgina	00,250 g
Trimetilgalato de dietilaminoetanol	0,100 g
Bis-γ-fenilpropiletilaminocitrato	0,050 g
Excipientes	C.S.

25.

SUPOSITORIOS

Hexilsulfamato de tetraciclina	0,325 g
Novalgina	0,500 g



Piramidón	0,250 g
Trimetilgalato de dietilaminoetanol	0,100 g
Bis-γ-fenilpropiletilamina citrato	0,50 g
Escipiente	c.s.

5.

INYECTABLES

Vial

Hexilsulfamato de tetraciclina	0,163 g
Gentisicoetanolamida	0,300 g
Glicocola	0,100 g
Agua bidestilada y aprotropina c.s.p.	liofilizar

10.

AMPOLLAS

Lidocaina clorhidrato	0,40 g
Tartrato sódico	0,060 g
Novalgina	2.000g
Trimetilgalato de dietilaminoetanol	0,100g
Bis-γ-fenilpropiletilamina citrato	0,050g
Agua bidestilada aprotropina c.s.p.	4 ml

15.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención :

20.

1. Procedimiento para la preparación del trimetoxibenzoato de dietilaminoetanol, caracterizado porque se parte de cloruro de trimetoxibenzoilo y de dietilamino-



tanol o de su clorhidrato y el producto se aisla después de varias extracciones, por paso de gas clorhídrico y posterior recristalización.

5. 2. Procedimiento para la preparación del trimetoxibenzoato de dietilaminoetanol, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el producto se aisla, en la forma clorhidrato sin ninguna extracción previa, por paso de una corriente de gas clorhídrico.

10. 3. Procedimiento para la preparación del trimetoxibenzoato de dietilaminoetanol, según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de ácido trimetoxibenzoico y dietilaminoetanol o de su clorhidrato.

15. 4. Procedimiento para la preparación del trimetoxibenzoato de dietilaminoetanol, según la reivindicación 3, caracterizado porque la reacción se hace en benceno u otro disolvente poco polar.

5. Procedimiento para la preparación del trimetoxibenzoato de dietilaminoetanol.

20. La presente memoria consta de ocho hojas foliadas escritas por una sola cara.

Barcelona, 5 de abril de 1.968

LABORATORIOS HOSBEN, S. A.

p.a. I. PONTI

P.P.