



CAS 4-2726⁺

360.814

PATENTE
DE
INVENCIÓN

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES DE MATERIA ESPASMOLITICAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G. residente en BASILEA (Suiza).

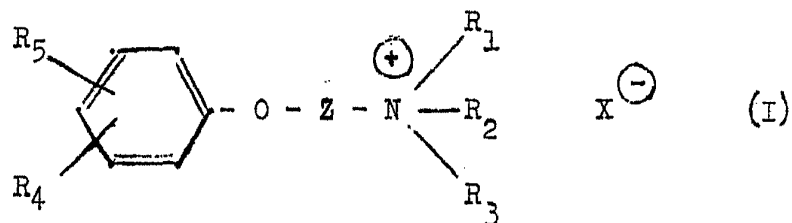
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas composiciones de materia espasmolíticas y a su empleo.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que las sales de N-(alcanoil-fenoxialquil)-N,N,N-trialquil-amonio de la fórmula general I

5.





en la que

- R_1 significa un grupo alquílico con 10 a 18 átomos de carbono;
5. R_2 y R_3 significan grupos alquílicos con dos átomos de carbono a lo sumo cada uno;
- R_4 significa un grupo alcanóilico inferior;
- R_5 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoílico inferior o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35;
10. Z significa un grupo alquilénico con 2 a 5 átomos de carbono y 2 ó 3 eslabones entre el oxígeno y el nitrógeno; y
- X^{\ominus} significa un anión monovalente de un ácido farmacéuticamente aceptable,
15. tiene fuerte actividad musculotropo-espasmolítica y sirven de materias activas para composiciones de materia espasmolíticas, en particular para el tratamiento de los estados espasmódicos del tracto gastrointestinal, de las vías biliares y del sistema urogenital de los animales de sangre caliente.
- 20.

Tienen actividad musculotropo-espasmolítica particularmente buena los compuestos de la fórmula general I en los que R_1 significa el grupo dodecílico, R_2 y R_3 significan cada uno un grupo metílico, R_4 significa un grupo alcanóilico inferior en posición orto, R_5 significa hidrógeno o el grupo metílico, Z significa el grupo

25.



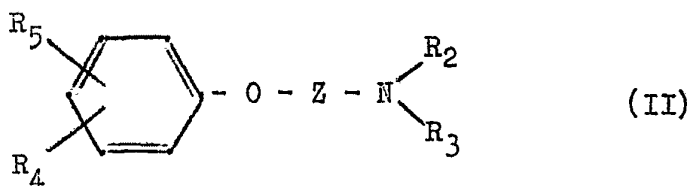
etilénico y X^{\ominus} significa el anión monovalente de un ácido aceptable farmacéuticamente.

- En los compuestos de la fórmula general I, R_1 es, por ejemplo, el grupo decílico, undecílico, dodecílico, tridecílico, tetradecílico, pentadecílico, hexadecílico, heptadecílico u octadecílico; R_2 y R_3 son grupos de metilo o etilo; R_4 tiene, como grupo alcanoílico inferior 1 a 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, el grupo formílico, acetílico, propionílico, butirílico o isobutirílico; R_5 , como grupo alquílico o alcoílico inferior, tiene uno a cuatro átomos de carbono, y es, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, isopropílico, butílico normal o butílico terciario, el grupo metoxílico, etoxílico, n-propoxílico, isopropoxílico, n-butoxílico o isobutoxílico; R_5 es, como átomo de halógeno hasta el número atómico 35, flúor, cloro o bromo; Z es, por ejemplo, el grupo etilénico, propilénico, trimetilénico, 1- o 3-metil-trimetilénico, 2-metil-trimetilénico, 1,3-dimetil-trimetilénico o 2,2-dimetil-trimetilénico; X^{\ominus} , como anión monovalente de un ácido farmacéuticamente aceptable, es, por ejemplo, el anión del ácido clorhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico, del ácido metansulfónico, del ácido etandisulfónico, del ácido 2-hidroxietansulfónico, del ácido acético, del ácido succínico, del ácido fumárico, del ácido maleico, del ácido málico, del ácido tartárico, del ácido



cítrico, del ácido benzoico, del ácido salicílico, del ácido fenilacético, del ácido mandélico o del ácido carbónico.

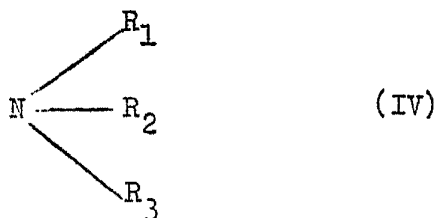
- Las nuevas materias activas de la fórmula general I pueden prepararse por diversos métodos ya conocidos. Tres de estos métodos consisten en la cuaternización de una base terciaria apropiada con un éster reactivo de un compuesto hidroxílico apropiado, particularmente con un haluro. Así, se hace reaccionar una amina terciaria de la fórmula general II
- 10.



con un haluro de alquilo de la fórmula general III

15. $R_1 - Hal$ (III),

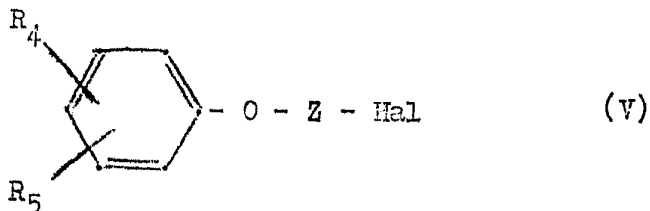
una amina terciaria de la fórmula general IV



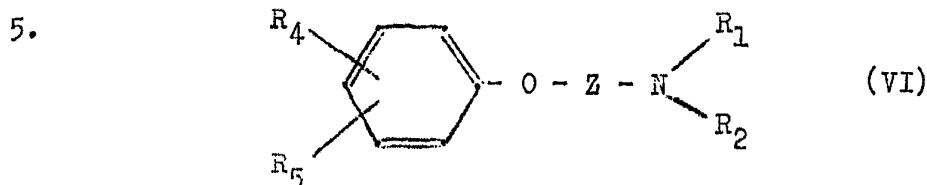
20. con un haluro de alcoanolfenoxialquilo correspondiente a



la fórmula general V



o, por último, una amina terciaria de la fórmula general VI



con un haluro de alquilo inferior de la fórmula general VII



10. En las fórmulas anteriores II, V y VII, Hal significa cloro, bromo o yodo, mientras que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen, en todas las fórmulas en que se presentan, el significado que se ha expuesto en la fórmula I. En lugar de un haluro de alquilo inferior de la fórmula general III, puede emplearse también sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo, y en lugar de todos los haluros, ésteres de ácido p-toluensulfónico respectivos. La cuaternización se efectúa ventajosamente en presencia de un di-
- 15.



- solvente o diluyente inerte respecto a los componentes de la reacción, como un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno o xiloles), un hidrocarburo aromático clorado (por ejemplo, clorobenceno), una amida de ácido
5. N-alquilada (como la dimetilformamida), un nitrilo, un éter o similares. Las temperaturas de reacción se hallan entre 50 y 150°. El tiempo de reacción es de unos 15 minutos a 24 horas y depende esencialmente de la capacidad de reacción de los componentes y del disolvente empleado.
10. Si se quiere, las sales, los haluros o respectivamente sulfatos de metilo, sulfatos de etilo, o sales de ácido p-toluensulfónico que primeramente se obtienen se convierten en sales con otros ácidos farmacéuticamente aceptables, inorgánicos u orgánicos. Esto puede efectuarse, por ejemplo, mediante liberación de la base amónica cuaternaria
15. (por ejemplo, con hidróxido argéntico) y neutralización consecutiva con el ácido deseado como componente de la nueva sal, o mediante tratamiento de la sal originaria con una resina sintética cambiadora de aniones.
20. A continuación, en los apartados A a E, se explica con más detalle la preparación de sales amónicas cuaternarias de la fórmula general I. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

A.

25. En una autoclave, se calienta a 80°, durante



- 6 horas, una solución de 2,43 partes de 2'-(2-bromoetoxi)-acetofenona en 7,0 partes de una solución etanólica de dimetilamina al 33 % en volumen. Se evapora la mezcla reaccional resultante y se disuelve el residuo en exceso de ácido clorhídrico 2-n. Se recogen en éter los productos secundarios no básicos y, después de la adición en exceso de lejía 2-n de sosa cáustica, se precipita un aceite, que es extraído con éter. Se lava la solución etérea dos veces con agua, se la seca sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra. El aceite que queda se calienta durante 4 horas con 1,8 partes de bromuro de dodecilo sobre un baño de agua hirviente. Después del enfriamiento, se lava a fondo con éter etílico la masa oleosa obtenida, se separan por filtración los cristales segregados y se recristaliza en acetona-éter etílico. El bromuro resultante de N-[2-(2-acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio tiene el punto de fusión de 86-89°.
- 5.
- 10.
- 15.

B.

- De la manera que se ha descrito en A, se obtiene, con empleo de cantidades equivalentes de 4-(2-bromoetoxi)-benzaldehído y solución etanólica de dimetilamina, el bromuro de N-[2-(4-formilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio, de punto de fusión 75-78°.
- 20.



C.

En tubo cerrado a la lámpara se calientan a 160°, durante 16 horas, 2,43 partes de 2'-(2-bromoetoxi)-acetofenona, 1,99 partes de N-metil-N-n-dodecilamina y 4 volúmenes de alcohol etílico al 95 %. Luego se destila el disolvente en vacío, se disuelve el residuo en exceso de ácido clorhídrico 2-n y se apartan las porciones no básicas mediante dos extracciones con éter. A continuación se alcaliniza a punto de mimosa la solución acuosa, con lejía 2-n de sosa cáustica, se recoge la base en éter por sacudimiento, se la seca con sulfato sódico y se destila el éter en vacío. El residuo oleoso se hace reaccionar con 3 volúmenes de bromuro de metilo y la substancia oleosa que se precipita se purifica en una columna de gel de sílice. El bromuro resultante de N-[2-(acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio tiene el punto de fusión de 87-88°.

D.

De la manera que se ha descrito en C, se obtiene con empleo de cantidades equivalentes de 4-(2-bromoetoxi)-benzaldehído, N-metil-N-octadecilamina y bromuro de metilo, el bromuro de N-[2-(4-Formilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-octadecil-amonio, en forma de aceite.

E.

Se calientan en baño de agua hirviente, durante



20 horas, 2,43 partes de 2'-(2-bromoetoxi)-acetofenona y 2,13 partes de dodecil-dimetilamina. Después del enfriamiento, se lava a fondo con éter etílico la masa oleosa obtenida, se separan por filtración los cristales precipitados, se los lava con éter etílico y se seca. Después de dos recristalizaciones en acetona-éter, el bromuro resultante de N-[2-(2-acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio tiene el punto de fusión de 91-92°.

10. Procediendo de manera análoga a la de las indicaciones anteriores, se obtienen las sales amónicas cuaternarias siguientes:



Compuestos	Punto de fusión
bromuro de N-[2-(2-formilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	104-110 ^o
bromuro de N-[2-(2-formil-4-cloro-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	123-124 ^o
bromuro de N-[2-(2-formil-4-bromo-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	119-120 ^o
5. bromuro de N-[2-(2-formil-4-metil-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	65 ^o
bromuro de N-[2-(2-formil-4-metil-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-octadecil-amonio	104 ^o
bromuro de N-[2-(2-formil-6-metoxi-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	87-88 ^o
bromuro de N-[2-(2-formil-6-metoxi-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-octadecil-amonio	98-100 ^o
bromuro de N-[2-(3-formilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	85-87 ^o
10. bromuro de N-[2-(4-formil-6-metoxi-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	65 ^o
bromuro de N-[2-(4-formil-6-metoxi-fenoxi)-propil]-N,N-dimetil-N-octadecil-amonio	88-90 ^o
bromuro de N-[2-(2-acetil-4-cloro-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	94-96 ^o
bromuro de N-[2-(2-acetil-4-metil-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	91-93 ^o
bromuro de N-[2-(2-acetil-5-metoxi-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	70-71 ^o
15. bromuro de N-[2-(4-acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	76-78 ^o
bromuro de N-[2-(4-acetil-6-metoxi-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio	88-90 ^o



	Compuestos	Punto de fusión
	bromuro de N-[3-(2-acetilfenoxi)-propil]-N, N-dimetil-N-decil-amonio	113-114°
	bromuro de N-[3-(2-acetilfenoxi)-propil]-N, N-dimetil-N-dodecil-amonio	95-97°
5.	bromuro de N-[2-(2-propionilfenoxi)-etil]-N, N-dimetil-N-dodecil-amonio	103-104°
	bromuro de N-[2-(2-butirilfenoxi)-etil]-N, N-dimetil-N-dodecil-amonio	109-110°
	bromuro de N-[2-(4-propionilfenoxi)-etil]-N, N-dimetil-N-dodecil-amonio	88-89°
	bromuro de N-[2-(4-butirilfenoxi)-etil]-N, N-dimetil-N-dodecil-amonio	100-103°
10.	cloruro de N-[2-(2-formil-3,5-diclorofenoxi)-etil]-N, N-dimetil-N-dodecil-amonio	65-70°

La fuerte actividad espasmolítica de los compuestos de la fórmula general I se demuestra en ensayos estandarizados sobre animales, los cuales ponen también de manifiesto la buena actividad musculotropoespasmolítica específica.

La acción espasmolítica se demuestra en el intestino aislado del cobayo.

La alta especificidad de la acción musculotrópica de los compuestos de la fórmula general I se desprende, por ejemplo en ensayos comparativos en el intestino aisla-



- do del cobayo, de la relación de las dosis de acción lítica equivalente a la de la papaverina, en la contracción ocasionada por cloruro de bario, y de las dosis de acción lítica equivalente a la de la atropina, en la contracción ocasionada por acetilcolina, así como de los ensayos comparativos en el animal entero (cobayo narcotizado); según la serie experimental de Brock y colaboradores, Arch. exp. Path. und Pharmakol. 215, 512-524 (1952). En esta última serie experimental, se comprueba la acción antagonista de las sustancias en examen frente a los aumentos de presión que aparecen al perfundir la cavidad abdominal con una solución de cloruro de bario o de prostigmina. Las sustancias de ensayo se aplican por vía endovenosa (V. iugularis ext.). A su vez, como antagonista de comparación para el cloruro de bario sirve la papaverina, y para la prostigmina, la atropina.

Los compuestos que siguen manifiestan en estas pruebas índices de papaverina particularmente buenos y también especificidad muy buena:

20. 1) bromuro de N-[2-(acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio,
2) bromuro de N-[2-(2-butirilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio,
3) bromuro de N-[2-(2-acetil-4-metilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio y
- 25.



- 4) bromuro de N-[2-(2-propionilfenoxi)-etil]-
N,N-dimetil-N-dodecil-amonio.

5. En el ratón, los compuestos de la fórmula general I, hasta dosis de 1000-1200 mg/kg por vía subcutánea, que corresponden a 50 000-60 000 veces la actividad de una dosis de atropina, no muestran todavía ningún efecto midriático o sólo débiles efectos midriáticos.

10. Al contrario de la papaverina, los compuestos de la fórmula I causan a lo sumo un ligero retardo del paso por el intestino de los alimentos digeridos, como se desprende del siguiente experimento: se inyecta por vía subcutánea la substancia en ensayo a grupos de ratones, bajo la piel de la nuca, y al mismo tiempo se les administra por vía peroral una papilla de carbón. Al cabo de dos horas se sacrifican los ratones y se comprueba en cuantos de ellos la papilla de carbón ha pasado ya la válvula ileocecal y se halla en el intestino grueso. El número obtenido se expresa en tanto por ciento del número total, y esta cifra porcentual se convierte a su vez en porcentaje de la cifra porcentual (que se halla alrededor del 70 %) comprobada en los animales testigos. Con la administración de 6 mg/kg, por vía subcutánea, del compuesto 1) mencionado antes, la cifra porcentual referida a los animales testigos es mucho más alta que en el caso de la papaverina (dosificación, 9 mg/kg, vía subcutánea).

15.

20.

25.



Igualmente cabe destacar, entre las numerosas pruebas de los compuestos de la fórmula general I, el examen de la acción del compuesto 1) sobre la presión de la sangre en el gato en narcosis de mumal, con inscripción de

5. la presión sanguínea por cánula carotídea y manómetro de mercurio. En la gama de dosificación de 0,1 a 10 mg/kg, por vía endovenosa, el compuesto 1) muestra únicamente efectos de presión sanguínea fugaces, dependientes de la dosis y no característicos, y ninguna influencia sobre la

10. frecuencia del pulso.

La toxicidad de los compuestos de este invento es comparativamente pequeña. Los efectos sobre el sistema nervioso central son inadvertibles o insignificantes.

Las materias activas musculotropo-espasmolíticas

15. se administran a los animales de sangre caliente, y en particular a los mamíferos, por vía gástrica, rectal o parenteral, y especialmente endovenosa, intramuscular o subcutánea. Las dosis diarias se hallan preferentemente entre 0,2 y 2 mg por kg de peso corporal, en la administración parenteral, y entre 0,5 y 5 mg por kg de peso corporal, en la

20. administración por vía oral o rectal. Las formas apropiadas de dosificación unitaria, como ampollas, pastillas, grageas, cápsulas o supositorios, contienen de preferencia 1/10 a 1/3 de una dosis diaria de materia activa. En dichas formas

25. de dosificación unitaria las materias activas espasmo-



líticas de la fórmula general I pueden también estar combinadas con otros fármacos, como por ejemplo agentes antiflogísticos, enteroquimioterapéuticos o analgésicos.

- Las formas de dosificación unitaria para el uso oral contienen como materia activa, de preferencia, entre 5 % y 90 % de una sal amónica cuaternaria de la fórmula general I. Para preparar pastillas o núcleos de grageas, se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidón de maíz, almidón de patata, amilopectina, talco, polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica, en ocasiones con adición de agentes deslizantes y aglomerantes, como ácido silícico muy disperso, estearato de magnesio o de calcio, ácido esteárico, glicerina, polietilenglicoles o gelatinas o derivados de celulosa, como etilcelulosa y sal cálcica de la carboximetilcelulosa. Los núcleos para grageas se recubren a continuación, por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca (por ejemplo, goma laca) disuelta en disolventes orgánicos de fácil volatilidad o mezclas de estos disolventes. A tales recubrimientos pueden añadirse colorantes, por ejemplo para caracterizar dosis distintas de materia activa.

25. Como otras formas unitarias de dosificación oral son aptas las cápsulas encajables de gelatina, así como



- las cápsulas cerradas, blandas, de gelatina y un plastificante, como la glicerina. Las cápsulas encajables contienen la materia activa preferentemente en forma de granulado mezclado con diluentes, como lactosa, sacarosa o almidón de maíz, y/o deslizante, como talco o estearato de magnesio, y en ocasiones estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas la materia activa está de preferencia disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como polietilenglicoles o aceites líquidos, y en este caso pueden añadirse igualmente estabilizadores.
- 5.
- 10.

- Como formas de dosificación unitaria para el uso rectal entran en cuenta, por ejemplo, los supositorios, que constan de una combinación de una sal amónica cuaternaria de la fórmula general I con una masa fundamental para supositorios (por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos), o también las cápsulas rectales de gelatina, que contienen, por ejemplo, una combinación de la materia activa con polietilenglicoles o aceites.
- 15.

- Las ampollas para administración parental, y en particular endovenosa, contienen preferentemente una sal amónica cuaternaria de la fórmula general I soluble en agua, preferentemente en concentración de 0,5 a 5 % y eventualmente junto con agentes de estabilización apropiados y substancias amortiguadoras apropiadas, en solución
- 20.
- 25.



acuosa.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar con más detalle la preparación de diversas formas de aplicación, sin limitar en ningún aspecto el alcance del invento.

5.

Ejemplo 1

- Para preparar 10 000 grageas con 25 mg cada una de bromuro de N-[2-(2-acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio como materia activa, se mezclan a fondo
10. 2500 g de este bromuro con 200 g de ácido silícico muy disperso, 2150 g de lactosa y 150 g de sal sódica de carboximetilcelulosa y se humedece la mezcla uniformemente con una solución etanólica de 150 g de etilcelulosa y 50 g de glicerina. Se granula la mezcla húmeda pasándola por
15. un tamiz apropiado (por ejemplo, el tamiz III de pH. Helv. V) y a continuación se seca el granulado en el armario secador, durante 8 horas a 40-50°, o en un secador de capa turbulenta, durante unos 40 minutos a 40°. Luego se granula en seco el producto pasándolo por un tamiz apropiado
20. (por ejemplo, el tamiz III-IIIa de ph. Helv. V). A continuación se mezcla el granulado con 300 g de almidón de maíz desecado, 350 g de talco, 50 g de estearato de magnesio y 100 g de ácido esteárico pulverizado y con esta mezcla se comprimen 10 000 núcleos para grageas.



Los núcleos para grageas se recubren con una capa de azúcar en un caldero giratorio. Para caracterización, se tinte la solución concentrada de azúcar empleada para el grageado.

5. Ejemplo 2

Para preparar 1000 cápsulas de 25 mg o respectivamente 50 mg de materia activa cada una, se mezclan 25 g o respectivamente 50 g de bromuro de N-[2-(2-acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio con 248,0 g o respectivamente 223,0 g de lactosa, se humedece la mezcla uniformemente con una solución acuosa de 0,2 g de gelatina y se la granula pasándola por un tamiz apropiado (por ejemplo, el tamiz III de ph. Helv. V). Luego se mezcla el granulado con 10,0 g de almidón de maíz desecado y 15 g de talco y se rellenan uniformemente con la mezcla 1000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Ejemplo 3

Se prepara una masa para supositorios a base de 8,0 g de bromuro de N-[2-(2-acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio y 160,0 g de Adeps solidus y se cuelean con ella 100 supositorios de 80 mg de materia activa cada uno.



Ejemplo 4

Se disuelven en agua destilada, hasta 100 cc,
2,5 g de bromuro de N-[2-(2-acetilfenoxi)-etil]-N,N-di-
metil-N-dodecil-amonio y 2,2 g de glicerina y se llenan
con esta solución 100 ampollas de 1 cc, que contienen
5. 25 mg de materia activa cada una.

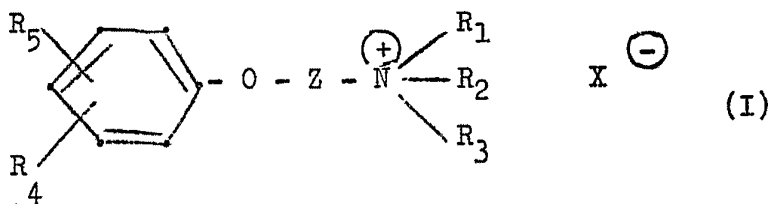


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 16787/67 del 29 de Noviembre de 1967.

5. 1. Procedimiento para preparar composiciones de materias espasmolíticas, caracterizado porque dichas composiciones comprenden un contenido de una sal, a lo menos, de N-(alcanoilfenoxi-alkuil)-N,N,N-trialquil-amonio de la fórmula general I

10.



en la que

15. R_1 significa un grupo alquílico con 10 a 18 átomos de carbono;
- R_2 y R_3 significan grupos alquílicos con dos átomos de carbono a lo sumo cada uno;
- R_4 significa un grupo alcoólico inferior;
20. R_5 significa hidrógeno, un grupo alquílico o



alcoxílico inferior o un halógeno hasta el número atómico 35;

Z significa un grupo alquilénico con 2 a 5 átomos de carbono y 2 ó 3 eslabones entre el oxígeno y el nitrógeno; y

5.

X[⊖] significa un anión monovalente de un ácido farmacéuticamente aceptable,

en combinación con un vehículo apropiado y/o agentes de distribución apropiados.

10.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque las composiciones comprenden un contenido de una sal, a lo menos, de N-(alcanoil-fenoxialquil)-N,N,N-trialquil-amonio de la fórmula general I, indicada en la reivindicación 1, en la que R₁ significa el grupo dodecílico, R₂ y R₃ significan cada uno un grupo metílico, R₄

15.

significa un grupo alcanólico inferior en posición orto, R₅ hidrógeno o el grupo metílico, Z significa el grupo etilénico y X[⊖] significa un anión monovalente de un ácido aceptable farmacéuticamente, en combinación con un vehí-

20.

culo apropiado y/o agentes de distribución apropiado.

3. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las composiciones comprenden un contenido de una sal del hidróxido de N-[2-(2-acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio con un ácido acepta-



ble farmacéuticamente, inorgánico u orgánico, en combinación con un vehículo apropiado y/o agentes de distribución apropiado

5. 4. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las composiciones comprenden un contenido de bromuro de N-[2-(2-acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio, en combinación con un vehículo apropiado y/o agentes de distribución apropiados.

10. 5. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las composiciones comprenden un contenido de bromuro de N-[2-(2-acetil-4-metil-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecilamónio, en combinación con un vehículo apropiado y/o agente de distribución apropiado.

15. 6. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las composiciones comprenden un contenido de bromuro de N-[2-(2-propionil-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecilamónio, en combinación con un vehículo apropiado y/o agentes de distribución apropiados.

20. 7. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las composiciones comprenden un contenido de bromuro de N-[2-(butirilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amónio, en combinación con un vehículo apropiado y/o agentes de distribución apropiados.



8. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en el tratamiento de los estados espasmódicos del tracto gastrointestinal, de las vías biliares y del sistema urogenital de los animales de sangre caliente se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de N-(alcanoil-fenoxialquil)-N,N,N-trialquil-amonio correspondiente a la fórmula general I, indicada en la reivindicación 1, en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z y X⁽⁻⁾ tienen el significado que allí se indica.
- 5.
10. 9. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en el tratamiento de los estados espasmódicos del tracto gastrointestinal, de las vías biliares y del sistema urogenital de los animales de sangre caliente se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de N-(alcanoilfenoxialquil)-N,N,N-trialquil-amonio correspondiente a la fórmula general I, indicada en la reivindicación 1, en la que R_1 significa el grupo dodecílico, R_2 y R_3 significan cada uno un grupo metílico, R_4 significa un grupo metílico, R_4 significa un grupo alcanoílico inferior en posición orto y R_5 significa hidrógeno o el grupo metílico de un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 15.
- 20.
25. 10. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en el tratamiento de los estados espasmódicos del tracto gastrointestinal, de las vías



5. biliares y del sistema urogenital, de los animales de sangre caliente se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del hidróxido de N-[2-(2-acetilfenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio- con un ácido farmacéuticamente aceptable.

10. 11. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en el tratamiento de los estados espasmodícos del tracto gastrointestinal, de las vías biliares y del sistema urogenital de los animales de sangre caliente se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del óxido de N-[2-(2-acetil-4-metil-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecilamonio con un ácido farmacéuticamente aceptable.

15. 12. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en el tratamiento de los estados espasmódicos del tracto gastrointestinal, de las vías biliares y del sistema urogenital de los animales de sangre caliente se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del hidróxido de N-[2-(2-propionil-fenoxi)-etil]-N,N-dimetil-N-dodecil-amonio con un ácido farmacéuticamente aceptable.

20. 13. Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en el tratamiento de los estados



espasmódicos del tracto gastrointestinal, de las vias bilia-
res y del sistema urogenital de los animales de sangre ca-
liente se administra una cantidad terapéuticamente eficaz
de una sal del hidróxido de N-[2-(2-butiril-fenoxy)-etil]

5. N,N-dimetil-amonio con un ácido farmacéuticamente aceptable.

14. Procedimiento para preparar composiciones de
materia espasmolíticas.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 25 hojas foliadas y
escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1968

JUAN M. IGLESIAS

D. P.

FRANCISCO RODRÍGUEZ SÁNCHEZ HERRERO