

P.- 42.470

JoD
563/69



11 SEP 1969

370252

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> / <u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u> / <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de LABORATOIRES HOUDÉ

entidad / ~~de nacionalidad~~ francesa

con domicilio en 15, Rue Olivier-Métra, París, Francia.

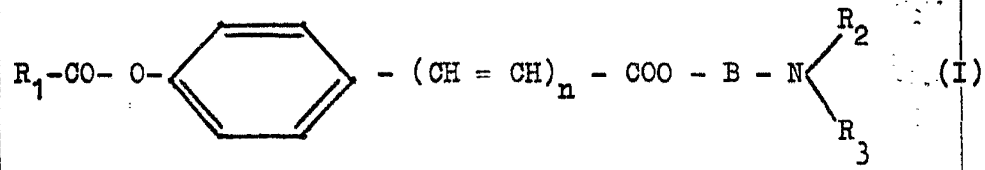
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES DE AMINOALCO
HOL" (Clase Internacional C07c)

BAD ORIGINAL



El presente invento tiene como objeto un medicamento, en particular colerético, notable especialmente porque comprende, a título de principio activo, un éster de aminoalcohol de fórmula

5



10

en la cual B es un miembro o eslabón lineal o ramificado con 2 ó 3 átomos de carbono, n es 0 ó 1, R₁ es un radical alcohilo, R₂ y R₃ están escogidos cada uno entre hidrógeno y radicales alcohilo, o bien forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están fijados, un heterociclo con 5 ó 6 miembros, o una sal por adición con un ácido de éste éster.

15

Bien entendido, el principio activo puede comprender una mezcla de los compuestos I y/o de sus sales.

20

Preferentemente, los radicales alcohilo que figuran en la fórmula I son inferiores, y el heterociclo es piperidínico o morfolino.

Los compuestos I son nuevos, con excepción del clorhidrato del O-acetilvainillato de dietilamino-2-etilo y del clorhidrato de O-acetilferulato de dietilamino-2-etilo, cuyas propiedades farmacológicas puestas al descubierto en el invento no han sido, sin embargo, descritas jamás.

25

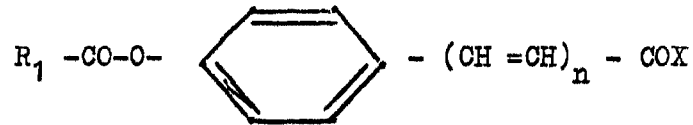
30



En efecto, se ha revelado que los compuestos I están dotados de una actividad colerética tanto más sorprendente cuanto que ningún producto colerético hasta ahora conocido se deriva de amino-alcoholes.

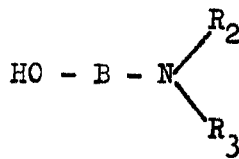
5 Para preparar los compuestos I se puede condensar un halogenuro de ácido de fórmula

10



con un aminoalcohol de fórmula

15



20

siendo X un halógeno y teniendo los otros símbolos los significados antes citados.

Se efectúa ventajosamente esta condensación en un disolvente no polar, tal como benceno, bajo agitación, al abrigo de la humedad y a la temperatura ambiente, con proporciones estequiométricas de los reactivos.

25

Se efectúa generalmente la reacción durante - 12 a 24 horas a la temperatura ambiente o durante algunas horas a reflujo.

30

Se dan a continuación algunos ejemplos de pre-



paración de los compuestos I.

Ejemplo 1.- Clorhidrato de O-acetilvainillato de morfolino-2-etilo.

B= - CH₂-CH₂-; n= 0 R₁ = metilo; N R₂ R₃ = morfolino.

5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas -
de 250 ml, provisto de un refrigerante de reflujo, que
tiene encima un tubo de conservación de cloruro de cal-
cio, de un embudo de goteo y de un buen agitador mecáni-
co, se introducen 13,7 g (0,06 moles) de cloruro de O-ace-
10 til-vainilloilo disueltos en 50 ml de benceno anhidro.
Se añaden poco a poco, por el embudo de goteo, agitando,
7,9 g (0,06 moles) de morfolino-2-etanol disueltos en -
35 ml de benceno anhidro. Se calienta a continuación a
ebullición a reflujo durante 6 horas. Después de una no-
15 che en la nevera, se filtran con succión los cristales -
que se han depositado y se secan. Se obtienen 14 g de -
clorhidrato de O-acetilvainillato de morfolino-2-etilo -
impuro.

20 Después de disolver en agua, se alcaniliza -
con bicarbonato de sodio y se extrae la base con éter.
La evaporación del disolvente deja 9,4 g de base oleosa
de color amarillo claro, que se transforma en clorhidra-
to por adición de la cantidad calculada de ácido clorhí-
drico anhidro disuelto en éter. Se filtra con succión,
25 se lava con éter y se seca; se obtienen 10,2 g de clor-
hidrato bruto que funde a 160°C. Recristalizado en 500
ml de acetona, a la que se han añadido 50 ml. de éter,
funde instantaneamente a 161°C (7,8 g -rendimiento: 36%).
Es ligeramente higroscópico y soluble en 5 partes de --
30 agua aproximadamente.

11 SEP.



Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{22}ClNO_6$: C % 53,40 ; H %
6,46; Cl 9,85 ; N % 3,89

Encontrado: C % 53,27; H % 6,20; Cl 9,92; N %
3,96.

Ejemplo 2: Clorhidrato de O-acetilvainillato -
de dimetilamino-2-etilo.

$B = -CH_2-CH_2-$; $n = 0$ $R_1 = R_2 = R_3 =$ metilo.

Se trabaja como en el ejemplo 1, reemplazando
los 7,9 g de morfolino-2-etanol por 5,35 g (0,06 moles).
de dimetilamino-2-etanol. El clorhidrato bruto es re-
cristalizado en la mezcla acetona-acetato de etilo (1:2).
Se obtienen 7,8 g (rendimiento 41%) de producto muy hi-
groscópico, muy soluble en agua, que funde a 100-105°C.

Ejemplo 3: Clorhidrato de O-acetilvainillato
de dietilamino-2-etilo.-

$B = -CH_2-CH_2-$; $n = 0$; $R_1 =$ metilo, $R_2 = R_3 =$ etilo.

Se trabaja como en el ejemplo 1, reemplazando
los 7,9 g de morfolino-2-etanol por 7 g (0,06 moles) de
dietilamino-2-etanol.

La base liberada a partir del clorhidrato impu-
ro puede ser destilada (p. de eb. $0,5$: 160-162°C): Se la
transforma en clorhidrato con la cantidad calculada de
éter clorhídrico. Después de recristalización en aceto-
na, se obtienen 8,7 g (rendimiento 42%) de clorhidrato -
ligeramente higroscópico, soluble en agua, que funde a -
144°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{24}ClNO_5$ % : C 55,56; H 6,99;
Cl 10,25; N 4,05.



Encontrado: C 55,48; H 6,86; Cl 10,26; N 4,06.

Ejemplo 4: Clorhidrato de O-acetilvainillato -
de piperidino-2-etilo.

$B = -CH_2-CH_2-$; $n = 0$, $R_1 = \text{metilo}$ $N R_2 R_3 = \text{piperidino}$.

5 Se trabaja como en el ejemplo 1 reemplazando los 7,9 g de morfolino-2-etanol por 7,75 g (0,06 moles) de piperidino-2-etanol. Después de una recristalización en acetona-éter (8:1), y después de una segunda recristalización en acetona, se obtienen 9,2 g (rendimiento -
10 43%) de clorhidrato que funde a 169°C, ligeramente higroscópico, soluble en 10 partes de agua aproximadamente.

Análisis:

15 Calculado para $C_{17}H_{24}ClNO_5$ % : C 57,05 ; H 6,76 ; Cl 9,90; N 3,91.

Encontrado: C 56,99; H 6,82; Cl 9,88; N 4,25

Ejemplo 5: Clorhidrato de O-acetilvainillato
de diisopropilamino-2-etilo.

$B = -CH_2-CH_2-$; $n = 0$, $R_1 = CH_3$ $R_2 = R_3 = \text{isopropilo}$.

20 Se trabaja como en el ejemplo 1, reemplazando los 7,9 g de morfolino-2-etanol por 8,7 g (0,06 moles) - de diisopropilamino-2-etanol. Después de recristalización en metiletilcetona se obtienen 14,4 g (rendimiento: 64%) de clorhidrato ligeramente higroscópico, soluble en
25 4 partes de agua aproximadamente, que funde a 163°C.

Ejemplo 6: Clorhidrato de O-acetilferulato de
morfolino-2-etilo.

$B = -CH_2-CH_2-$; $n = 1$; $R_1 = \text{metilo}$; $N R_2 R_3 = \text{morfolino}$.

30 En un matraz de fondo redondo de tres bocas - de 1.000 ml, provisto de un refrigerante de reflujo, que



tiene encima un tubo de conservación de cloruro de calcio, de un embudo de goteo y de un buen agitador mecánico, se introducen 7,9 g (0,06 moles) de morfolino-2-etanol disueltos en 25 ml de benceno anhidro. Se añaden -
5 poco a poco por el embudo de goteo, agitando, 15,3 g -
(0,06 moles) de cloruro de O-acetilferuloilo disueltos en 475 ml de benceno anhidro. Se continúa agitando durante 3 horas a la temperatura del laboratorio y se deja reposar durante una noche. Se añaden 300 ml. de éter
10 de petróleo y se deja reposar durante 2 horas. Se filtran con succión los cristales, y después se secan en el desecador. Se obtienen 16,5 g de clorhidrato de O-acetilferulato de morfolino-2-etilo bruto. Después de
15 recristalizar en 600 ml. de etanol, se obtienen 13,3 g (rendimiento 57%) de clorhidrato puro que funde instantáneamente a 206°C, no higroscópico, soluble en 20 partes de agua aproximadamente.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{24}ClNO_6$ % : Cl 9,19

Encontrado: Cl 9,03

Ejemplo 7: Clorhidrato de O-acetilferulato de dimetilamino-2-etilo.

$B = -CH_2-CH_2-$; $n = 1$; $R_1 = R_2 = R_3 = \text{metilo}$.

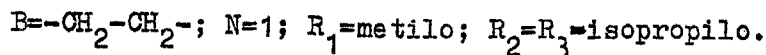
25 Se trabaja como en el ejemplo 6, reemplazando los 7,9 g de morfolino-2-etanol por 5,35 g (0,06 moles) de dimetilamino-2-etanol. El clorhidrato bruto es recristalizado en isopropanol al que se ha añadido éter. Se obtienen 14,8 g (rendimiento: 72%) de clorhidrato higroscópico, muy soluble en agua, que funde instantáneamente
30 a 136°C.

1-9-69

11 SEP



de diisopropilamino-2-etilo.



5 Se trabaja como en el ejemplo 6, reemplazando los 7,9 g de morfolino-2-etanol por 8,7 g (0,06 moles) de diisopropilamino-2-etanol. El clorhidrato bruto es - recristalizado 2 veces en acetato de etilo. Se obtienen 8,6 g (rendimiento: 36%) de clorhidrato no higroscópico, soluble en agua, que funde a 140°C.

Análisis:

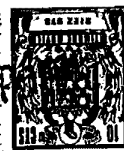
10 Calculado para $C_{20}H_{30}ClNO_5$ %: C 60,06; H 7,56, Cl 8,86

Encontrado: C 60,53; H 7,58; Cl 8,77

15 Se darán a continuación resultados de ensayos toxicológicos y farmacológicos efectuados por los compuestos I.

Toxicidad aguda: Las DL_{50} en el ratón de los 10 compuestos preparados en los ejemplos antes citados son las siguientes, en mg/kg.

Compuestos del Ejemplo	<u>Administración por vía</u>		
	<u>intravenosa</u>	<u>intraperitoneal</u>	<u>Peroral</u>
1	220	1000	2700
2	100	420	900
3	70	300	750
4	50	250	500
25 5	40	300	600
6	170	500	1000
7	85	350	1400
8	40	350	1000
9	45	300	1000
30 10	40	500	900



Efectos generales: Los compuestos I, en las -
dosis de 5 a 10 mg/kg por vía intravenosa (i.v.), pro-
vocan en la rata anestesiada una hipotensión fugaz y -
una estimulación respiratoria más o menos importantes,
probablemente de origen central.

5

Tienen una acción espasmolítica débil, sobre
el instentino aislado del cobaya, con relación a las -
contracciones debidas a la acetilcolina, al cloruro de
bario y a la histamina. No tienen efectos notables so-
bre el sistema nervioso central (actividad motriz espon-
tanea, narcosis con el pentobarbital, convulsiones de-
bidas a la estriquina o al pentetrazol, electrochoque,
etc.), ni sobre el tránsito instestinal en el ratón, y
no tienen acción anestésica local.

10

Efectos sobre la colerésis. Los compuestos I,
administrados por vía intra-duodenal (i.d.) aumentan -
fuertemente y de una manera duradera el caudal biliar -
en la rata. Su actividad colerética es comparable o un
poco superior en intensidad, y superior en duración, a
la del deshidrocolato de sodio en las mismas dosis.

15

20

Los aumentos del caudal biliar observados -
son en general los siguientes;

Dosis:	20 mg/kg i.d.	:	10-30 %
	40 mg/kg i.d.	%	50-100 %
	60 mg/kg i.d.	:	100 -150 %
	80 mg/kg i.d.	:	100 -180 %

25

El aumento de la colerésis es importante du-
rante 20 a 30 minutos. Es todavía sensible después de 1
a 2 horas.

30

Se ha estudiado más particularmente el compues



to preparado en el ejemplo 7. He aquí los resultados obtenidos.

Toxicidad subaguda en la rata: En las dosis -
de 10 y 50 mg/kg administradas cotidianamente durante 5 -
5 semanas, no modifica ni el comportamiento general ni la
fórmula sanguínea ni la estructura histológica de los -
principales órganos de los animales tratados.

Efectos generales: 25 ó 50 mg/kg i.v. producen
en el perro una hipotensión fugaz (3 a 6 cm de Hg du-
10 rante 2 a 5 minutos) no inhibida por la atropina. No se
modifican ni la hipertensión producida por la adrenali-
na ni la hipotensión producida por la acetilcolina. La
motricidad del intestino no es modificada.

Actividad colerética.

15 1) En la rata: 50 mg/kg por vía intraduodenal
aumentan el caudal biliar en 100% aproximadamente duran-
te el primer cuarto de hora; el aumento es todavía sen-
sible una hora después de la inyección. Con 100 mg/kg,
el aumento inicialmente de 125 a 180%, es todavía mani-
20 fiesto después de 2 horas.

2) En el perro: 50 mg/kg por vía intravenosa -
producen un aumento notable del caudal biliar al mismo
tiempo que un aumento de la concentración de la bilis,
incluso cuando el canal cístico es obturado por una pin-
25 za. Se trata por lo tanto perfectamente de un efecto co-
lerético verdadero y no puramente hidrocolerético ni co-
lágogo: el producto estimula las funciones hepáticas.

30 Cuando se abre la pinza colocada sobre el ca-
nal cístico, la inyección del compuesto del ejemplo 7 -
produce un fuerte aumento del volumen de la bilis, debi-



do en parte a un efecto colágeno.

5 Ensayos de diuresis en la rata 200 mg/kg pe-
roralmente no aumentan el volumen de orina emitida, -
pero aumentan netamente el extracto seco de la orina y
sobre todo la urea excrecionada. (de 60%).

10 25 mg/kg i.p. aumentan el volumen de orina -
en 33% y la urea excrecionada en 52% en una experiencia
y en 148% en una segunda experiencia. Esta elevación
de la eliminación de urea confirma el efecto estimulante
del compuesto sobre las funciones hepáticas.

Igualmente, se ha estudiado de una manera más
profunda el compuesto preparado en el ejemplo 1. En -
particular, se han efectuado ensayos clínicos. He aquí
los resultados farmacológicos y clínicos obtenidos:

15 Ensayos de tolerancia en la rata;

1er ensayo. Las dosis siguientes han sido ad-
ministradas por sonda gástrica a un lote de 10 ratas:

- 20 500 mg/kg por día durante 3 horas
1000 mg/kg por día durante los 3 días siguien-
tes
2000 mg/kg por día durante los 3 días siguien-
tes.

25 Los animales han sido mantenidos en observa-
ción durante 2 semanas después del final del tratamien-
to, y después han sido sacrificados y sometidos a autop-
sia. No se ha observado ninguna perturbación del compor-
tamiento, ninguna modificación de la curva de crecimien-
to ponderal con respecto a los testigos no tratados, ni
ninguna alteración de los principales órganos.

30 2º ensayo - 1 g/kg ha sido administrado coti-



dianamente peroralmente a un lote de 5 ratas durante 5 días consecutivos. No se ha observado ninguna pérdida de peso sobre el lote tratado. 3 horas después de la última administración, todos los animales han sido sacrificados y sometidos a autopsia: no se ha descubierto ninguna lesión del sistema gastro-intestinal en los animales tratados.

Ensayos de tolerancia en el perro: Las dosis siguientes han sido administradas peroralmente a tres perros de raza sabueso pequeño:

30 mg/kg por día durante 3 días

75 mg/kg por día durante los 3 días siguientes

150 mg/kg por día durante los 3 días siguientes

Igual que en la rata, no se ha observado ninguna sintomatología particular.

Efectos generales. A partir de la dosis de 1 mg/kg i.v., el compuesto del ejemplo 1 produce en la rata anestesiada una hipotensión fugaz, proporcional a la dosis administrada, no modificada por la atropina, y una breve estimulación de la respiración que puede llegar hasta 80% después de 10 mg/kg. Los efectos de tensión de la acetilcolina, la noradrenalina y la isoprenalina no son modificados, pero la hipertensión debida a la adrenalina es reforzada. Fenómenos análogos se observan en el cobaya o en el conejo.

El compuesto preparado en el ejemplo 1 no tiene efectos centrales notables en los ensayos siguientes: -- actividad nocturna de los ratones, potencialización o -- antagonismo de la narcosis con pentobarbital o de las -- convulsiones debidas a la estrictina, convulsiones debi-



das al pentetrazol o al electrochoque, ptosis por la -
reserpina.

150 y 300 mg/kg i.p. reducen la temperatura -
central de la rata en 2°C en promedio durante 20 minu-
tos aproximadamente.

1 g/kg peroralmente protege contra los sín-
tomos provocados por la tremorina.

10 150 y 300 mg/kg peroralmente disminuyen en 55%
el número de crisis de "retorcimiento" provocadas por -
la inyección intraperitoneal de ácido acético en el ra-
tón, lo cual corresponde a una actividad analgésica.

15 Sobre el ileon aislado del cobaya, la concen-
tración que reduce en 50% la contracciones provocadas -
por la histamina y el cloruro de bario es de 2×10^{-5} . Por
lo tanto la actividad espasmolítica es débil. El movi-
miento peristáltico del intestino del cobaya "in situ"
no es por otra parte, modificado por 5 a 20 mg/kg i.v.,
ni lo es el transito intestinal en el ratón por 40 a --
80 mg/kg peroralmente.

20 El compuesto del ejemplo 1 no ejerce ninguna -
actividad anestésica local sobre la cornea de conejo --
hasta la concentración, muy importante, de 4%.

25 Actividad colerética en la rata: A partir de
la dosis de 20 mg/kg, el compuesto del ejemplo 1, admi-
nistrado por vía intraduodenal, entraña un aumento del
caudal biliar de más de 50% con relación al caudal ini-
cial. Con 40 mg/kg, el aumento oscila entre 60 y 100%.
Con las dosis superiores (60 y 80 mg/kg) el aumento no
es proporcional a la dosis administrada y no pasa de --
30 110%. Es al menos tan activo como el deshidrocolato de

11 SEP.



sodio el cual, administrado en las mismas experiencias - en la dosis de 60 mg/kg, ha aumentado el caudal de 50 a 110%.

Experimentación clínica. Se ha sometido al --
5 compuesto preparado en el ejemplo 1 a la experimentación en dos servicios hospitalarios diferentes, el medicamento ha sido administrado bajo la forma de comprimidos con revestimiento entérico con una dosis de 200 mg de principio activo.

10 1). 25 enfermos han sido tratados con 2 a 6 comprimidos por día durante un periodo que varía de 10 a 35 días. Los individuos estaban afectados por perturbaciones funcionales hepáticas variadas, con o sin litiasis vesicular: náuseas, hinchazones epigástricas, alterancia de diarrea y de constipación, cefaleas frontales,
15 jaquecas verdaderas, digestiones lentas, boca amarga, anorexia.

La tolerancia es excelente. Jamás se ha observado ningún efecto sobre la tensión arterial ni sobre el
20 sueño. El medicamento ha sido tolerado bien en los 4 casos de litiasis vesicular, sin aparición de crisis de cólicos hepáticos.

Los resultados han sido los siguientes:

desaparición de los síntomas 9

25 fuerte mejora 10

mejoras sensible 6

30 2) 20 enfermos afectados de perturbaciones funcionales hepáticas similares a las precedentes, han sido tratados con 6 comprimidos por día durante 10 a 30 días. El medicamento ha sido perfectamente tolerado, sin

11 SEP



ningún efecto secundario sobre la tensión arterial ni sobre el sueño, y los resultados fueron excelentes en 15 casos y notables en 5 casos. Los mejores resultados han sido observados en las secuelas de colecistectomías, la dispepsias biliares simples y las jaquecas verdaderas.

Resulta de los ensayos antes referidos que el medicamento puede ser administrado con provecho en terapéutica humana, en particular para luchar contra las perturbaciones funcionales debidas a una insuficiencia hepatobiliar: náuseas, hinchazones epigástricas, alterancia de diarrea y de constipación, cefaleas frontales, jaquecas, digestiones lentas, boca amarga, anorexia, secuelas de colecistectomía y dolores del hipocondrio derecho.

En estas indicaciones, el medicamento es formulado ventajosamente por la administración por vía oral de 100 a 1500 mg aproximadamente y en promedio de 500 mg, de principio activo por 24 horas, estando asociado este último con un vehículo o excipiente apropiado para esta vía de administración.

El medicamento puede ser administrado a razón de 1 a 3 tomas por día durante períodos de 30 días, en formulaciones líquidas, tales como gotas, jarabes, elixires o soluciones que contienen de 1 a 5% en peso aproximadamente de principio activo, o en formulaciones sólidas tales como comprimidos, capsulas, granulados, etc., conteniendo cada dosis unitaria sólida por ejemplo de 100 a 600 mg aproximadamente de principio activo.

Se dá a continuación un ejemplo de formulación



del medicamento:

Comprimidos con revestimiento entérico.

Clorhidrato de acetilvainillato de morfolinoe
tilo ... 200 mg.

5 Excipiente: azúcar, almidón, sílice preparada
y talco

c.s. para un comprimido terminado con 0,42 g
aproximadamente

revestimiento entérico: polimetacrilato ... C.1.

10 La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Francia con fecha 6 de Agosto de 1.968, bajo
el número 161.993, se acoge a los beneficios del Artí-
culo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

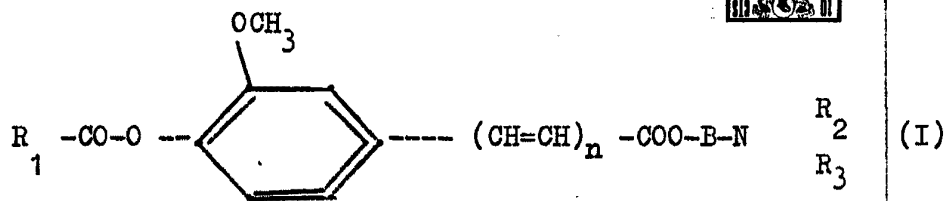
25 Los puntos de invención, propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España por VEINTE años, son los
siguientes:

1.- Procedimiento de preparación de ésteres -
de aminoalcohol de fórmula

30

1-9-69

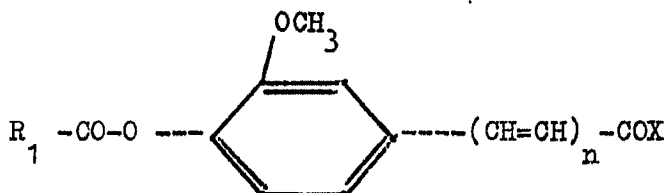
11 SEP



5

en la cual B es un eslabón o miembro lineal o ramificado,
 de dos o tres átomos de carbono, n es cero o 1, R₁ es
 un radical alcohilo, R₂ y R₃ son idénticos o diferentes
 y están elegidos cada uno entre hidrógeno y radicales
 10 alcohilo, o bien forman conjuntamente con el átomo de
 nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo de 5 ó 6
 miembros, no siendo R₁ metilo cuando se satisfacen las
 dos condiciones siguientes: R₂ y R₃ son etilo y B es li-
 15 neal, y de sus sales por adición con ácidos, caracteriza-
 do porque se condensa un halogenuro de ácido de fórmula

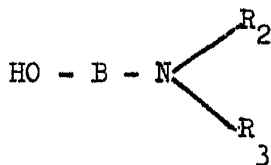
20



25

con un aminoalcohol de fórmula

30



1-9-69



11 SEP 1969

siendo X un halógeno y teniendo los otros símbolos los significados más arriba indicados y se recoge el producto de condensación así formado.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se efectúa la condensación en un disolvente no polar.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el cual el disolvente es benceno.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se efectúa la condensación al abrigo de la humedad.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se efectúa la reacción a la temperatura ambiente durante 12 a 24 horas.

15 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se efectúa la reacción a reflujo.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se efectúa la reacción con proporciones estequiométricas de los reactivos.

20 8.- Procedimiento de preparación de ésteres de aminoalcohol.

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

25 Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 11 SEP. 1969

P.A.

1-9-69/ATA.-

Alberto de Elizaburu
Por Poder.