

P.- 43.284

Case 1/321

A 6098/68 (Div.)

374408



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS CON ACTIVIDAD ESPASMOLITICA Y SEDANTE"
(Clase Internacional C07d)

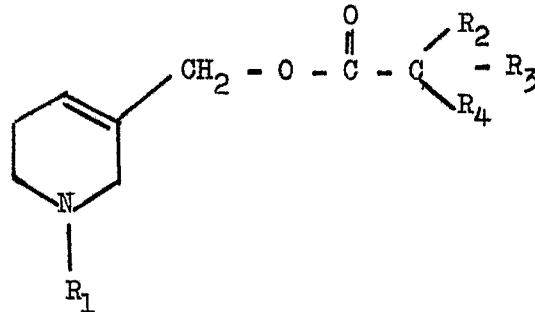
1.12.69

POOR
QUALITY



El invento concierne a nuevos ésteres 1-
alcohol-1,2,5,6-tetrahidro-3-pirildimetílicos de ácidos -
carboxílico de la fórmula general

5



10

así como sus sales por adición de ácido y compuestos de amonio cuaternario.

15

En esta fórmula, R_1 significa un radical alcohilo con 2 a 10 átomos de carbono eventualmente sustituido por un grupo ciano o alcoxi, un radical alcohilo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, un radical alqueno con 2-3 átomos de carbono eventualmente sustituido por un átomo de halógeno, un radical alquino con 2-3 átomos de carbono, un radical cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilalcohilo; R_2 significa hidrógeno, metilo, el grupo hidroxilo o un átomo de cloro, R_3 significa hidrógeno, el radical fenilo o un radical cicloalcohilo con 5 a 6 átomos de carbono, o R_2 y R_3 juntamente significan un anillo cicloalifático de 5 ó 6 miembros y R_4 significa un radical fenilo, en que, cuando R_3 y R_4 representan cada uno un anillo fenilo, estos anillos están unidos eventualmente entre sí en posición orto con relación al lugar de enlace con el átomo de carbono alfa del ácido acético mediante un enlace directo o a través de un átomo de oxígeno.

20

25

30

374408

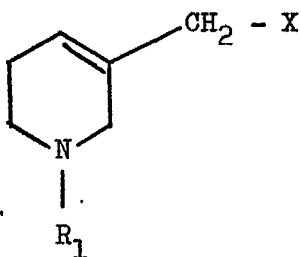
1.12.69



Los nuevos compuestos pueden prepararse:
por esterificación de un compuesto de la

fórmula general

5

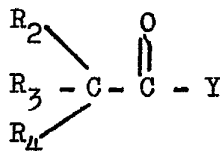


II

10

en que R₁ posee los significados antes indicados, y X significa el grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, con un compuesto de la fórmula general

15



III

20

en que R₂, R₃ y R₄ poseen los significados antes indicados, e Y significa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi o un metal, u otro derivado de este compuesto apropiado para la esterificación, según procedimientos como se describen por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Volumen III, páginas 508 y siguientes (1952).

25

Los productos finales de la fórmula general I así obtenidos pueden ser transformados a continuación, según métodos usuales, en sus sales por adición de ácido o en los compuestos de amonio cuaternario.

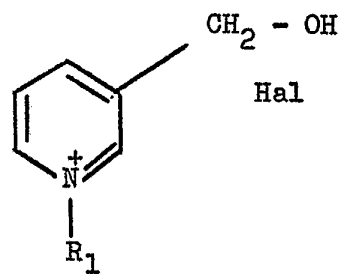
30

La esterificación de un compuesto de la



fórmula general II tiene lugar preferiblemente utilizando un agente de esterificación usual, por ejemplo un halogenuro o anhídrido de acilo, o por reacción de un compuesto de la fórmula II, en que X significa un átomo de halógeno, con una sal de un ácido carboxílico de la fórmula general III; además, se ha mostrado especialmente apropiada la reacción de un éster de ácido de la fórmula III (Y = O-alcoholo) con un carbinol de la fórmula II (X = OH).

Los compuestos de la fórmula general II, utilizados como sustancias de partida en el procedimiento a), son también nuevos; pueden ser preparados, por ejemplo, por alcoholación de un éster alcohílico de ácido 2,3,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico en el átomo de nitrógeno y subsiguiente reducción del éster por ejemplo con hidruro de aluminio y litio, o por reducción de un piridilcarbinol cuaternario de la fórmula



en que R₁ posee los significados antes indicados, mediante borohidruro de sodio.

En caso deseado, los productos finales de la fórmula general I pueden ser transformados en sus sales por adición de ácido o compuestos de amonio cuaternario. Para esta reacción se consideran los ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas, por ejemplos hidrácidos

1.12.69

374408



70

halogenados, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítri
co, ácido oxálico, ácido cítric , ácido tartárico, ácido -
fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido propiónico,
ácido butárico, ácido metansulfónico, ácido succínico.

5

La preparación de los compuestos de amo-
nio cuaternario puede tener lugar por la reacción de un -
compuesto de la fórmula general I con todos los compuestos
apropiados para la cuaternización, por ejemplo con halogenu
ros de alcohilo o aralcohilo o con un sulfato de dialcohi-
lo.

10

Según el procedimiento antes explicado, se
pueden preparar por ejemplo los siguientes compuestos, pre
feriblemente en forma de sus sales por adición de ácido o
sales de amonio cuaternario:

15

Ester 1-etil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil
metílico de ácido bencílico, éster 1-n-propil-1,2,5,6-tetra
hidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-isopro
pil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencíli
co, éster 1-n-butil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico
de ácido bencílico, éster 1-n-amil-1,2,5,6-tetrahidro-3-
piidilmetílico de ácido bencílico, éster 1-isoamil-1,2,5,
6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster
1-n-hexil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido
bencílico, éster 1-n-heptil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridil-
metílico de ácido bencílico, éster 1-n-octil-1,2,5,6tetra
hidro-3-piriidilmetílico de ácido bencílico, éster 1-n-no
nil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmetílico de ácido bencí-
lico, éster 1-n-decil-1,2,5,6,tetrahidro-3-piridilmetílico
de ácido bencílico, éster 1-beta-(cianoetil)-1,2,5,6-tetra
hidro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-beta -
(metoxietil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridilmétílico de ácido

20

25

30

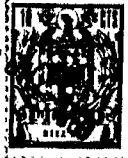


bencílico, éster -ciclopropil-1,2,5,6,-tetrahydro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-alil-1,2,5,6,-tetrahydro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-(3-cloro-alil-)1,2,5,6,-tetrahydro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-propargil-1,2,5,6,tetrahydro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-feniletíl-1,2,5,6-tetrahydro-3-piridilmetílico de ácido bencílico, éster 1-etil-1,2,5,6,-tetrahydro-3-piridilmetílico de ácido alfa-ciclopentil-alfa-fenil-acético, éster 1-etil-1,2,5,6,-tetrahydro-3-piridilmetílico de ácido alfa-ciclohexil alfa-fenilacético, éster 1-etil-1,2,5,6-tetrahydro-3-piridilmetílico de ácido 1'-fenil-ciclopentan-carboxílico, éster 1-etil-1,2,5,6,-tetrahydro-3-piridilmetílico de ácido hexahidrobencílico.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I, así como sus sales por adición de ácido y compuestos de amonio cuaternario, muestran intensas propiedades farmacológicas, especialmente propiedades espasmolíticas y sedantes del sistema nervioso central. No solo poseen la misma intensidad de acción que el conocido espasmolítico ATROPINA, sino que además constituyen un nuevo tipo del espasmolítico, ya que faltan prácticamente de modo total los fenómenos acompañantes, considerados como inevitables hasta ahora para dichas sustancias; tales como midriasis, taquicardia y parcialmente también inhibición de secreción. Se ha de hacer resaltar especialmente la relación extraordinariamente favorable entre la acción espasmolítica deseada y la acción secundaria midriática indeseable.

La lacrimación y la salivación permanecieron también sin afectar en las dosis aplicadas en ensayos

1.12.69



con animales. Como tampoco se observó ninguna taquicardia, y en algunos de los nuevos compuestos también falta prácticamente de modo total la acción inhibidora de la secreción de jugos estomacales de la ATROPINA, en los compuestos de acuerdo con el invento están casi excluidas todas las acciones secundarias indeseables de la ATROPINA.

5

Como especialmente activos se han mostrado los compuestos de la fórmula general I en que R_1 significa un grupo alcohilo con 2 a 6 átomos de carbono o el grupo alilo, R_2 significa el grupo hidroxilo, y R_3 y R_4 significan radicales fenilo.

10

Como dosis para la aplicación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se proponen 0,1 a 50, preferiblemente 1 a 5, mg/dosis.

15

Los compuestos según el invento pueden ser aplicados solos o en combinación con otras sustancias activas según el invento, eventualmente también en combinación con otros compuestos farmacéuticos, tales como agentes hipnóticos o tranquilizantes. Pueden ser aplicados en todas las formas de preparados farmacéuticos y pueden incorporarse por ejemplo en píldoras, tabletas, grageas, ungüentos, supositorios, soluciones y soluciones para inyección.

20

Los siguientes ejemplos sirvan para explicar el invento con más detalle.

25

Ejemplos de aplicación farmacéutica.

a) Grageas.

1 núcleo para grageas contiene:

Clorhidrato de éster 1-n-hexil-1,2,5,6,-tetrahidro-	
-3-piridilmetílico de ácido bencílico	5,0 mg
Lactosa	28,5 mg

30

1.12.69

374408



Fécula de maíz	15,0	mg
Gelatina	1,0	mg
Estearato de magnesio	0,5	mg

5 50,0 mg

Preparación: La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1 mm. de anchura de mallas, es secada a 40^o C, y es nuevamente triturada a través de un tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es comprimido. Los núcleos así obtenidos son revestidos de manera usual con una envolvente que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas acabadas son pulidas con cera de abejas. Peso final de las grageas: 100 mg.

15

b). Tabletas:

Clorhidrato de éster 1-etil-1,2,5,6,-tetrahi

dro-3-piridilmetílico de ácido bencílico 3 mg

20 Lactosa 50 mg

Fécula de maíz 32 mg

Almidón soluble 4 mg

Estearato de magnesio 1 mg

25 90 mg

Preparación: La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa de almidón soluble, el granulado es secado y mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. A continuación, la mezcla es comprimida para formar tabletas de 90 mg de peso.

30

1.12.69

374408



que contienen cada una 3 mg de sustancia activa.

c) Supositorios: 1 cono de supositorios contiene:

5	Clorhidrato de éster 1-alil-1,2,5,6,-tetrahi	
	dro-3-piridilmetílico de ácido bencílico	5,0 mg
	Masa de supositorios	1.695,0 mg
		<hr/>
		1.700,0 mg

10 Preparación: La sustancia finamente pulverizada es introducida con agitación en la masa de supositorios fundida y enfriada a 40º C, con ayuda de un homogeneizador de inmersión. La masa es colada a 35º C en moldes ligeramente enfriados de forma previa.

d) Ampollas:

15	Clorhidrato de éster 1-n-hexil-1,2,5,6,-tetrahi	
	dro-3-piridilmetílico de ácido bencílico	2,0 mg
	Cloruro de sodio	18,0 mg
	Agua destilada	hasta 2,0 ml

20 Preparación: La sustancia activa y cloruro de sodio son disueltos en agua, la solución es filtrada hasta quedar libre de partículas suspendidas, y es cargada bajo condiciones asépticas en ampollas de 2 cm³. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 2 mg de sustancia activa.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Austria, el 25 de Junio de 1.968, bajo el número A6098/68, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

374408



5

- REIVINDICACIONES -

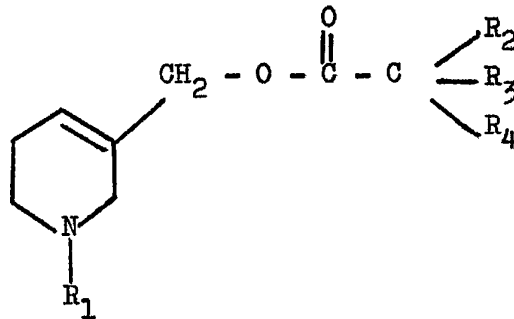
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si guientes:

15

1.- Procedimiento para la obtención de - preparados farmacéuticos con actividad espasmolítica y se dante, caracterizado porque un compuesto de la fórmula - general

20



25

en que R_1 significa un radical alcoholo con 2 a 10 átomos de carbono eventualmente sustituido por un grupo ciano o alcoxi, un radical alcoholo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, un radical alquenoilo con 2-3 átomos de carbono eventualmente sustituido por un átomo de halógeno, un radical alquinilo con 2-3- átomos de carbono, un radical ci

30

1.12.69

- 10 -

374408



5 cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono o un radical fe-
 nilalcohilo, R_2 significa hidrógeno, metilo, el grupo hi-
 droxi o un átomo de cloro, R_3 significa hidrógeno, el ra-
 dical fenilo o un radical cicloalcohilo con 5-6 átomos de
 10 carbono, o R_2 y R_3 representan juntamente un anillo ci-
 cloalifático de 5 ó 6 miembros, y R_4 significa un radical
 fenilo, en que cuando R_3 y R_4 representan cada uno un ani-
 llo fenilo, estos anillos pueden estar unidos entre sí e-
 ventualmente en posición orto con relación al lugar de -
 15 unión con el átomo de carbono alfa del ácido acético a -
 través de un enlace directo o a través de un átomo de oxí-
 geno, o sus sales por adición de ácido y compuestos de a-
 monio cuaternario, se mezclan con diluyentes, explosivos,
 aglutinantes, lubricantes, y eventualmente otros compues-
 tos farmacéuticos usuales, por ejemplo hipnóticos o tran-
 quilizantes y se llevan las formas usuales de aplicación
 médica.

20 2.- Procedimiento para la obtención de -
 preparados farmacéuticos con actividad espasmolítica y se-
 dante.

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

Esta Memoria consta de once hojas escri-
 tas a máquina por una sola cara.

25 Madrid, 11 D I C. 1969
 P.A.

Alberto de Eizaburu
 Por Poder

1.12.69

ATA/

- 11 -

374408