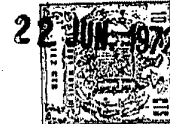


404134

404134 PATENTE DE INVENCION
Cas 358.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N,N'-DIACETIL-ORNITINATO
DE N,N-DIMETILAMINO-2 ETANOL.

Solicitante MELLE-BEZONS, entidad francesa, residente en 79-Saint-
-Léger-Les Melle, (Deux-Sèvres), Francia.

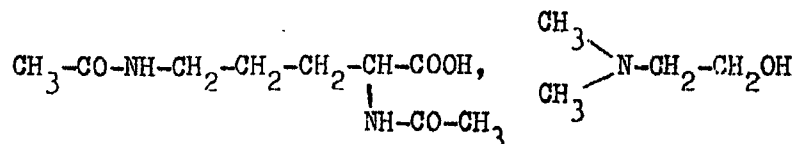
Int. Cl. ² : C07C11A61K

La presente invención se refiere, a título de
productos industriales nuevos, a las sales de N,N-di-
metilamino-2 etanol de la N,N'-diacetil-ornitina. Se
sabe que la ornitina es un diamino-ácido carboxílico
5. natural que puede existir bajo las formas dextrógira,

404134 - 2 -



levógira y racémica. El derivado preferido según la invención y que tiene por tanto la fórmula siguiente:



es el de la l-ornitina.

5. Para obtener las sales según la invención, se neutraliza la N,N'-diacetil-ornitina, que es un producto conocido, con N,N-dimetilamino-2 etanol. Se puede operar en medio homogéneo, en solución en agua o en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo el etanol. Se observará, sin embargo, que éstas sales son fuertemente higroscópicas, de forma que es difícil aislarlas en estado cristalizado a partir de sus soluciones acuosas.

10. Cuando se las desea obtener en estado sólido, se ha encontrado, según la presente invención, que era particularmente ventajoso efectuar la salificación de la diacetilornitina con el dimetilaminoetanol operando en medio heterogéneo, en el seno, por ejemplo, de un líquido que sea no disolvente de la diacetilornitina y de la sal deseada, pero que, por el contrario, sea disolvente del dimetilaminoetanol. Dicho líquido es, por ejemplo, la acetona.

15. Los productos de la presente invención están dotados de actividades fisiológicas útiles en terapéutica y en dietética.

20. En particular, el derivado de la l-ornitina está dotado de una acción protectora para el hígado, al mismo tiempo que está desprovisto el mismo de toda toxicidad.



dad.

5. Es un energizante y un neuroestimulante muy eficaz. Estas propiedades estimulantes, van acompañadas de una componente simpaticolítica, contrariamente a lo que tiene lugar en ciertos medicamentos excitantes, asegurando un efecto dinamizante sin perjuicio del sujeto.

10. Los productos de la invención convienen a los tratamientos de los estados depresivos, de las astenias, de la sobrealimentación. Actúan como hepatoprotectores, como sicoestimulantes y como dinamizantes síquicos.

Pueden administrarse en forma de comprimidos, de gélulas, de ampollas bebibles, de jarabes u otras presentaciones farmacéuticas o dietéticas. La posología diaria va de 0,1 g a 3 g.

15. Ejemplos de preparación de N,N'-diacetil-L-ornitinato de N,N-dimetilamino-2 etanol

Ejemplo 1

20. A una solución caliente de 20 g (0,092 moles) de N,N'-diacetil-L-ornitina en 200 ml de etanol se añaden 8,2 g (0,092 moles) de N,N,-dimetilamino-2 etanol en solución en 60 ml de etanol.

25. Se concentra bajo presión reducida hasta sequedad, la solución líquida obtenida y se tritura el residuo de ésta evaporación con acetato de etilo. Se recoogen 25,1 g de cristales blancos muy higroscópicos de la sal buscada, es decir un rendimiento del 89 %. Este producto presenta las características siguientes:

30. - Punto de fusión: próximo a 95° (tubo sellado)
 - Índice de acidez (valoración potenciométrica con H_2SO_4 en el seno de etanol): 184 (calculado: 183,6).

404134 - 4 -



- Índice de base (valoración potenciométrica con ácido perclórico en el seno de ácido acético): 181 (calculado: 183,6).

Ejemplo 2

5. A una dispersión de 216 g (1 mol) de N,N'-diacetil-L-ornitina en 1.500 ml de acetona se añade rápidamente, al mismo tiempo que se agita, 89 g (1 mol) de N,N-dimetilamino-2 etanol.

10. La salificación se efectúa progresivamente sin que haya disolución de la fase sólida.

15. 24 horas después del fin de la adición del dimetilaminoetanol, se escurren los cristales del producto formado, se les reempasta con 300 ml de acetona, y a continuación se les seca bajo vacío en presencia de un agente desecante. Se obtienen 293 g de cristales blancos muy higroscópicos de la sal buscada, es decir con un rendimiento del 96 %. Este producto presenta las características siguientes:

- Punto de fusión: como en el ejemplo 1.
- 20. - Índice de acidez (valoración como en el ejemplo 1): 182,5 (calculado: 183,6).
- Índice de base (valorado como en el ejemplo 1): 181,8 (calculado: 183,6).

Propiedades fisiológicas del N,N'-diacetil-L-ornitinato de N,N-dimetilamino-2 etanol

25. Toxicidad aguda: la dosis máxima tolerada, en el caso del ratón, es superior a 3 g/kg, tanto por vía peritoneal como por vía oral.

30. Influencia sobre el comportamiento del ratón: por tratamiento único a razón de 500 mg/kg, se observa



una disminución de la actividad espontánea y de la fuerza muscular; por tratamiento subcrónico a razón de 150 mg/kg por día durante 8 días, se observa un aumento importante de la fuerza muscular (+ 29 %) y una disminución de las facultades de exploración.

5.

Interferencia de acción con diversos reactivos farmacológicos:

Media hora a una hora después de una administración única se observa una disminución de los efectos tóxicos de la anfetamina y de los efectos catalépticos de la clorpromacina.

10.

Después de un tratamiento subcrónico de 8 días, se observa:

15.

- una protección contra los efectos convulsionantes del pentetrazol;
- un antagonismo con relación a los efectos miorelajantes del meprobamato;
- una protección completa contra el electrochoc.

20.

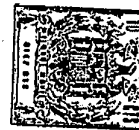
Protección contra la hiperamonemia experimental: se manifiesta sobre todo después de la administración subcrónica durante 8 días.

25.

En el caso del perro clorlosado, se observa una disminución de la hipotensión de vida a la isoprenalina (efecto beta-inhibidor). El producto de la inyección provoca un ligero freno del ritmo cardiaco y una ligera disminución de la presión arterial.

30.

En el caso de la rana, la preparación nervio asiática - musculo gastroneomia manifiesta una excitabilidad aumentada del nervio cuando está en contacto con una solución fisiológica de N,N'-diacetil-l-ornitinato

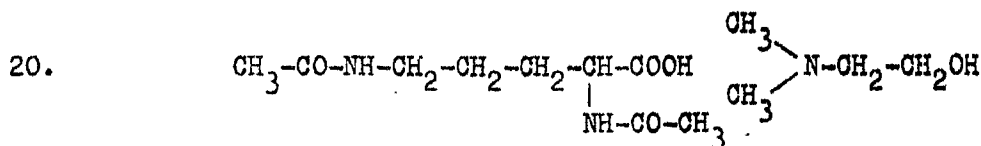


de N,N-dimetilamino-2 etanol.

NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 71.23558 de 22 de junio de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE N,N'-DIACETIL-ORNITINATO DE N,N-DIMETILAMINO-2 ETANOL; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de N,N'-diacetil-ornitinato de N,N-dimetilamino-2 etanol, de fórmula:



caracterizado porque se neutraliza la N,N'-diacetil-ornitina, más particularmente la N,N'-diacetil-l-ornitina, con N,N-dimetilamino-2 etanol.

25. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se opera en medio homogéneo.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se opera en solución en agua o en





un disolvente orgánico, más particularmente el etanol.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se opera en medio heterogéneo.

5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se opera en el seno de un líquido que es no disolvente de la N,N'-diacetil-ornitina y del N,N'-diacetil-ornitinato de N,N-dimetilamino-2 etanol pero que es disolvente del N,N-dimetilamino-2 etanol, siendo el citado líquido más particularmente la acetona.

10. 6.- Procedimiento para la obtención de N,N'-diacetil-ornitinato de N,N-dimetilamino-2 etanol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por una sola cara. . . ;

Madrid,

22 JUN. 1972

MELIE-BEZONS.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
E. E. Elmadfa L. Costa Fernandez

