



411208

P.- 53.239

ES/sm/B 221/224

Div.

Cl.:	C07C // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

411208

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 182-193 Euston Road, Londres, Inglaterra

por: "UN METODO DE PREPARACION DE UNA SAL NO TOXICA DEL
CATION N-m-METOXIBENCIL-N,N-DIMETIL-N-2-ETILARGO-
NIO" (Clase Internacional C07c)

**POOR
QUALITY**

411208



Esta invención se refiere a compuestos útiles en el tratamiento de la arritmia.

Se ha propuesto previamente el empleo de la potente droga hipotensiva bretylium (N-o-bromobencil-N-
5 etil-N,N-dimetilamonio) p-toluensulfonato en el tratamiento de la arritmia cardíaca [véase "Anti-arrhythmic Action of Bretylium" ("Acción Anti-arrítmica del Bretylium"), NATURE, Vol. 207, Núm. 4993, págs. 203-204, 10 de julio de 1965, y "Treatment of Ventricular Fibrillations and other Acute Arrhythmias with Bretylium Tosylate" ("Tratamiento de las Fibrilaciones Ventriculares y otras Arritmias Agudas con Tosilato de Bretylium"), The American Journal of Cardiology, abril de 1968, Vol. 21, Núm. 4, págs. 530-543]. La droga posee potentes propiedades anti-arrítmicas, pero la acción hipotensiva atribuible al bloqueo simpático causa una disminución sustancial indeseable de la presión sanguínea. Así, es esencial, cuando se utiliza la droga, que los pacientes se encuentren en las unidades de cuidados intensivos de los
10 hospitales.

Se ha encontrado ahora que compuestos que contienen el catión N-m-metoxi-bencil-N,N-dimetil-N-etilamonio o el catión N-m-metoxi-bencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxi-
15 xetilamonio poseen ventajas inesperadas sobre la droga citada en el tratamiento de la arritmia. Estos com-

411208



puestos no sólo poseen propiedades anti-arrítmicas com-
parables a las del bretylium, sino que poseen además
una acción de bloqueo simpática apreciablemente menor,
haciendo así posible el tratamiento de las alteraciones
5 cardíacas con poco o ningún efecto adverso sobre la pre-
sión sanguínea.

Entre los tipos de arritmias para cuya supre-
sión son efectivos los compuestos de esta invención se
encuentran las fibrilaciones ventriculares y las fibri-
10 laciones atriales. Se ha encontrado que puede utilizar-
se una cantidad efectiva de los compuestos, los cuales
son, en el caso más deseable, sales farmacológicas y
farmacéuticamente aceptables de acuerdo con esta inven-
ción, para tratar y suprimir las fibrilaciones ventricu-
15 lares y atriales en los mamíferos, tales como el hombre,
el perro, el gato, etc.

En uno de sus aspectos, la presente invención
proporciona compuestos que contienen el catión N-m-meto-
xibencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxietilamonio.

20 En otro aspecto, la presente invención propor-
ciona una composición farmacéutica que comprende un com-
puesto que contiene el catión N-m-metoxibencil-N,N-dime-
til-N-etilamonio o el catión N-m-metoxibencil-N,N-dime-
til-N-2-hidroxietilamonio, en asociación con un vehículo
25 terapéuticamente aceptable.

411208



En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la arritmia que comprende de la administración de una cantidad efectiva de un compuesto que contiene el catión N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-etilamonio o el catión N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxi-etilamonio al paciente.

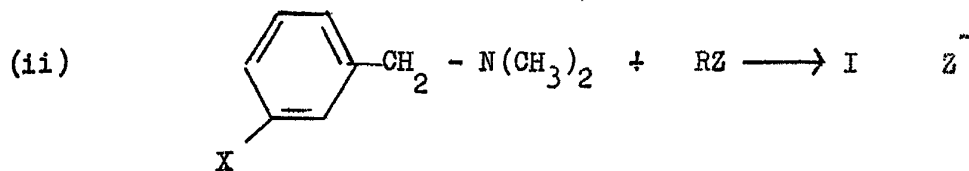
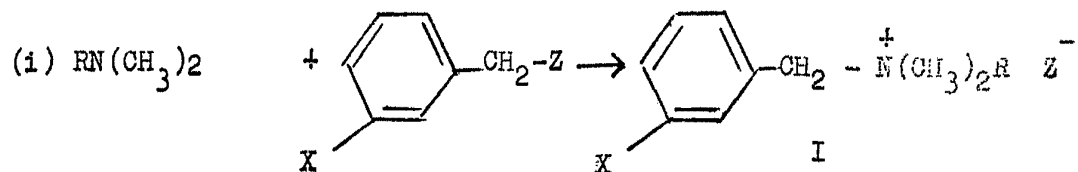
La actividad reside en el catión amonio cuaternario, teniendo la naturaleza del anión únicamente importancia en cuanto a los requisitos de administración. La administración de los compuestos se efectuará con frecuencia por espacio de un prolongado período de tiempo, y en tales casos el anión ha de ser farmacológicamente aceptable, esto es, no-tóxico, significando el término "no-tóxico" la carencia absoluta de efectos perjudiciales sobre el paciente después de un tratamiento prolongado, y teniendo dicho término "no-tóxico" este significado cuando se utiliza en esta memoria. Los bromuros y los yoduros de los compuestos de amonio cuaternario poseen una actividad fisiológica inherente a sus aniones, lo cual puede ser indeseable, especialmente cuando se trata de una administración prolongada.

De acuerdo con ello, en otro de sus aspectos, la invención proporciona sales no-tóxicas del catión N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-etilamonio o del catión N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxi-etilamonio.



Las sales que son especialmente preferidas para uso terapéutico son los cloruros, sulfatos y sulfonatos tales como el p-toluensulfonato.

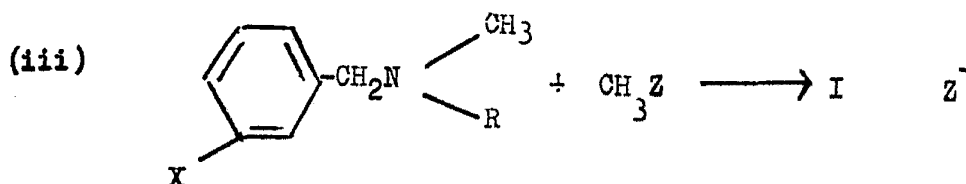
Los compuestos de la presente invención son sales de amonio cuaternario y su preparación más usual es por una reacción de cuaternización. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación de las sales aceptables del catión N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-etilamonio y para la preparación de las sales del catión N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxietilamonio por cuaternización de una amina terciaria apropiada. Las reacciones de cuaternización por las que pueden producirse aquéllas se indican a continuación:



25

25.1.73

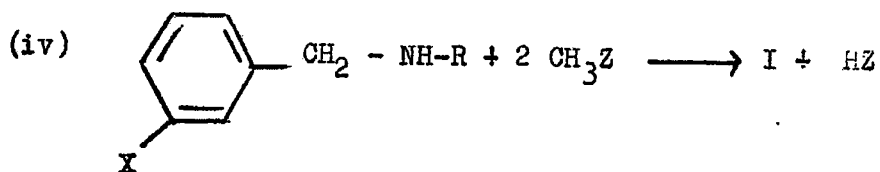
411208



5

En estas reacciones y en la que figura más abajo, el símbolo R representa el grupo etilo o el grupo 2-hidroxi-etilo, el símbolo X representa el grupo metoxi, y el símbolo Z representa un grupo nucleófilo, por ejemplo, un átomo de cloro o un grupo sulfato o sulfonato.

Los compuestos de la presente invención se pueden formar también haciendo reaccionar una amina secundaria apropiada con dos equivalentes de un agente de metilación.



20

En esta reacción, la amina terciaria utilizada en la reacción (iii) se forma in situ.

Las reacciones (i), (ii) y (iii) se pueden llevar a cabo en un disolvente, por ejemplo, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, metanol, benceno o

411208



éter. La forma más ventajosa de efectuar la reacción (iv) es en presencia de un agente de fijación de ácido, por ejemplo, una sal alcalina tal como carbonato sódico o potásico.

5 Las sales de la presente invención se pueden formar también a partir de otras sales por doble descomposición; las sales no-tóxicas de la presente invención se pueden formar, por tanto, a partir de una sal no adecuada para una administración prolongada.

10 La presente invención proporciona también los métodos anteriores de preparación de las sales de la fórmula I, en la que R es el grupo 2-hidroxietilo y X es el grupo metoxi, y las sales no-tóxicas de la fórmula I, en la que R es el grupo etilo y X es el grupo metoxi.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden presentar en cualquier composición farmacéutica aceptable. Se prefieren las composiciones para administración oral o parenteral. Es especialmente preferida la administración parenteral.

20 Para la administración oral, polvos finos o gránulos de los compuestos pueden contener agentes diluyentes, dispersantes y/o tensoactivos, y se pueden presentar en una bebida acuosa o en un jarabe, en cápsulas o sellos en estado seco o en una suspensión no-

411208

2 FEB 1973



-acuosa, en cuyo caso se pueden incluir agentes suspen-
dedores; en tabletas, en las que se pueden incluir
aglutinantes y lubricantes; o en una suspensión en agua,
un jarabe, un aceite o una emulsión agua/aceite. En ca-
5 so deseable o necesario, se pueden incluir agentes aro-
matizantes, conservadores, suspendedores, espesantes o
emulsificantes. Se prefieren las tabletas y los gránu-
los, los cuales pueden estar recubiertos.

Para la administración parenteral, los com-
10 puestos se pueden presentar en soluciones acuosas inyec-
tables, las cuales pueden contener antioxidantes, tampones,
bacteriostáticos, agentes que solubilicen un com-
puesto relativamente insoluble, y solutos que hacen la
sal isotónica con la sangre; en suspensiones acuosas,
15 en cuyo caso se pueden incluir también agentes suspende-
dores y espesantes; o en soluciones y suspensiones no-
acuosas si el compuesto particular seleccionado es efec-
tuado por el agua.

Las dosificaciones están comprendidas preferi-
20 blemente en el campo de 1 a 10 mg/kg del catión. Desea-
blemente, las composiciones farmacéuticas se presentan
en forma de dosificación unitaria, con un contenido com-
prendido usualmente entre 100 y 600 μ g de catión.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.
25

411208



Ejemplo 1

Se añadió lentamente cloruro de m-metoxibencilo (25 g) a una solución agitada caliente de metilaminoetanol (31 g) en benceno (63 ml). Después de calentar
5 en un baño de vapor de agua durante 1 hora, la mezcla resultante se enfrió y se trató con hidróxido sódico 5N (50 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con éter (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre carbonato potásico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se destiló a vacío para dar N-2-hidroxi-etil-N-m-metoxibencil-N-metilamina en forma de un aceite incoloro, p.eb.
10 116-118°/0,2 mm.

Se añadió yoduro de metilo (3 ml) a una solución de la base anterior (5 g) en etilmetilcetona (25
15 ml). Se calentó espontáneamente la mezcla y se separó un aceite, que cristalizó a continuación. El sólido resultante, yoduro de N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxi-etilamonio, se recogió y se recrystalizó en acetona o isopropanol, p.f. 95-96°.
20

Ejemplo 2

Se prepararon tabletas (0,555 g) de yoduro de N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxi-etilamonio mezclando la sal (0,25 g) en polvo fino con lactosa (0,25
25 g) y almidón (0,05 g), granulando la mezcla con alcohol

411208



o polivinil pirrolidina alcohólica o una mezcla de partes iguales de alcohol y agua, secando los gránulos a 40°C, añadiendo estearato magnésico (0,005 g) y comprimiendo la mezcla.

5

Ejemplo 3

Se prepararon tabletas (0,208 g) de yoduro de N-m-metoxi-N,N-dimetil-N-2-hidroxietilamonio granulando la sal (0,1 g) en polvo fino y lactosa (0,1 g) con gelatina (0,005 g) en partes iguales de alcohol y agua. Se añadió estearato magnésico (0,003 g) como lubricante, y se comprimió directamente la mezcla.

10

Ejemplo 4

Se prepararon soluciones inyectables que contenían yoduro de N-m-metoxi-N,N-dimetil-N-2-hidroxietilamonio en Agua para Inyecciones (0,2 g por ml) tratando en un autoclave la solución a 1,05 kgs/cm² de presión de vapor de agua durante 30 minutos en ampollas de dosificación unitarias o en recipientes de dosis múltiples. En el caso de éstos últimos, el Agua para Inyecciones contenía alcohol bencílico (1,0%), fenol (0,5%) o clorocresol (0,1%).

15

20

25

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 23 de Junio de

411208



1.969, bajo el Número 316.0/69 y 4 de Diciembre de
1.969, Número 59230/69, se concede a los beneficios del
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

5

10

- REIVINDICACIONES -

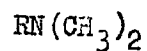
15

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
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un método de preparación de una sal no
tóxica del catión N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-2-etil-
amonio, en el que (a) una amina terciaria de la fórmula
(II)

25



(II)

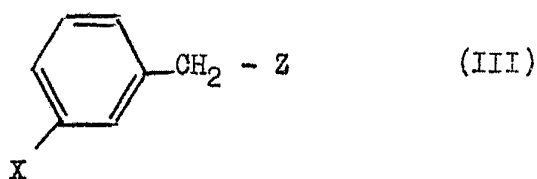
25.1.73

411208



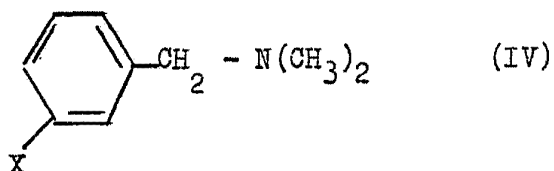
en la que R es el grupo etilo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)

5



en la que X es el grupo metoxi, y Z es un grupo nucleófilo; (b) una amina terciaria de la fórmula (IV)

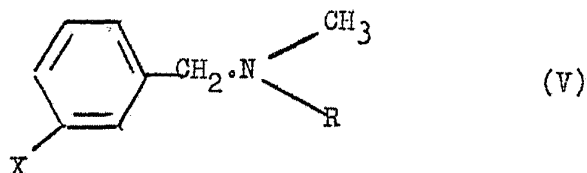
10



15

en la que X es un grupo metoxi, se hace reaccionar con un compuesto RZ, en el que R es el grupo etilo y Z es un grupo nucleófilo; (c) una amina terciaria de la fórmula (V)

20



25

ME
25.1.73

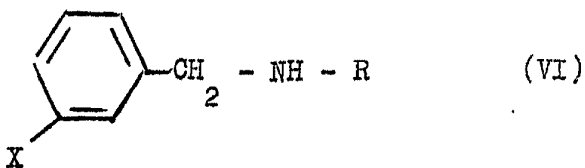
411208

2



en la que X es el grupo metoxi y R es el grupo etilo,
se hace reaccionar con un compuesto CH_3Z en el que Z
es un grupo nucleófilo; (d) una amina secundaria de la
fórmula (VI)

5




10

en la que X es el grupo metoxi y R es el grupo etilo,
se hace reaccionar con dos equivalentes de un agente de
metilación CH_3Z en el que Z es un grupo nucleófilo; o
(e) una sal tóxica del catión N-m-metoxibencil-N,N-di-
15 metil-N-etilamonio se convierte por doble descomposi-
ción en una sal no tóxica del catión.

2^a.- Un método según la reivindicación 1(d),
en el que las aminas terciarias de la fórmula (V), en
la que X es el grupo metoxi y R es el grupo etilo ó 2-
20 hidroxietilo, se forman in situ como compuestos inter-
medios en la formación de los cationes definidos en la
reivindicación 1.

3^a.- Un método según cualquiera de las rei-
vindicaciones precedentes en el que la sal es el cloru-
25 ro, sulfato o sulfonato de los cationes definidos en la


 25.1.73

411208



reivindicación 1.

4ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z es un átomo de cloro o un grupo sulfato o sulfonato.

5 5ª.- Un método según la reivindicación 1(a), 1(b), 1(c) y 1(e), en el cual la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

10 6ª.- Un método según la reivindicación 1(a), 1(b) y 1(c) en el cual la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de entre acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, metanol, benceno y éter.

7ª.- Un método según la reivindicación 1(d), en el que la reacción se efectúa en presencia de un agente de fijación de ácido.

15 8ª.- Un método según la reivindicación 7ª, en el que la sal de fijación de ácido es una sal alcalina.

20 9ª.- Un método según la reivindicación 8ª, en el cual la sal alcalina es carbonato sódico o potásico.

25 10ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª en el que una sal no-tóxica del cation definido en la reivindicación 1ª se convierte después en otra sal no-tóxica por doble descomposición.

mfe
25.1.73



411208

11ª.- Un método de preparación de una sal no tóxica del catión N-m-metoxibencil-N,N-dimetil-N-2-etil-amonio.

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

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

2 FEB. 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizaburu
Per Poder

me

25.1.73/RTA.-