

10



413535

P.53.798  
P 56/11/R TT/JFP

F.E. 7-11-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: CO7D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ISTITUTO DE ANGELI S.p.A.

entidad italiana

con domicilio en Via Serio N. 20139 Milán, Italia.

por: "UN METODO PARA PREPARAR UN DERIVADO DE ESCOPOLAMINA"  
(Clase Internacional CO7a)

413535

10

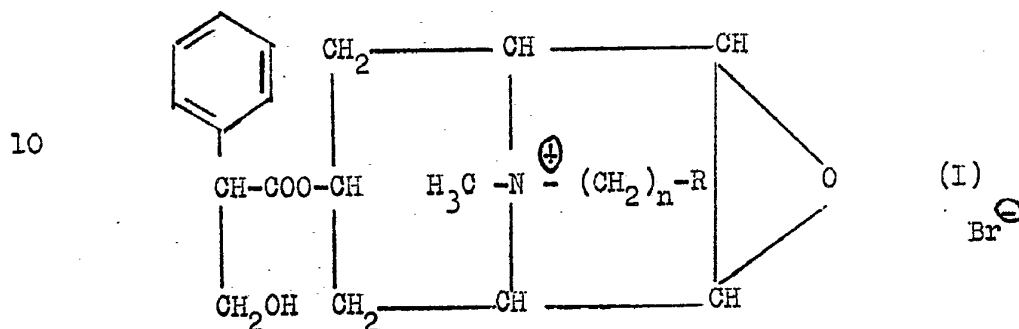


P.- 53.798

P 56/11/RM/JFF

El presente invento se refiere a nuevas sales cuaternarias de escopolamina (la forma levo de la hioscina) que tienen valiosas propiedades farmacológicas.

Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento tienen la fórmula general:



15

en la cual R representa un grupo cicloalcohilo, cicloalcohilo sustituido por alcohol o epoxistilo, y n es un número entero que puede ser 1 ó 2.

En los compuestos de fórmula (I) en la cual R es un grupo cicloalcohilo o un grupo cicloalcohilo sus-

20

413535



tituido por alcoholos tales grupos pueden contener hasta 6 átomos de carbono y preferiblemente son un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o metil-ciclopropilo.

5 Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades espasmolíticas y antiulcerosas como se muestra en detalle más adelante en esta memoria.

De acuerdo con otro aspecto del invento, se proporciona además un procedimiento para la preparación 10 de los compuestos de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar la escopolamina, en forma de base libre, con un bromuro de la fórmula:



15 en la cual R es como se ha especificado anteriormente para efectuar la cuaternización. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte polar o, si se desea, en un exceso del bromuro de la fórmula (II) y a una temperatura que varía desde la temperatura 20 ambiente hasta la temperatura de reflujo del medio de reacción, preferiblemente entre 40 y 100°C. Debe advertirse que el tiempo de reacción puede variar dependiendo del disolvente y de la temperatura de reacción. Así, el acetonitrilo se emplea ventajosamente como disolvente, 25 manteniéndose la temperatura a la temperatura de reflujo

413535

10



de la mezcla de reacción.

De acuerdo con un modo preferido de realizar la reacción, 1 mol de escopolamina, base libre, disuelta en acetonitrilo, se pone a reflujo con un exceso del bromuro de fórmula (II) (desde 1,1 a 2 moles), durante un periodo de 10 a 100 horas. La sal cuaternaria así obtenida puede luego aislarse enfriando la mezcla de reacción y filtrando con succión el sólido cristalino que se separa o, si la sal cuaternaria es tan soluble que no cristaliza en la mezcla de reacción, evaporando el disolvente a presión reducida, siendo disuelto luego en agua el residuo así obtenido, la solución filtrada sobre carbón vegetal se lava con éter etílico y la solución se evapora hasta sequedad y preferiblemente se liofiliza para dar la sal cuaternaria.

Debe apreciarse que la reacción principal puede estar acompañada por una reacción secundaria - principalmente deshidrohalogenación - que da como resultado la formación de bromhidrato de escopolamina, por lo que la separación de la sal cuaternaria pura puede ser difícil.

Se ha encontrado ahora que en tales casos puede aislarse un producto puro de una manera práctica y fácil tratando la mezcla de reacción con óxido de etileno, que reacciona con el bromhidrato de escopolamina dando

413535



la base libre escopolamina y bromhidrina etilénica, siendo ambos compuestos fácilmente separables de la sal cuaternaria.

De acuerdo con un modo preferido de efectuar esta purificación, la mezcla de reacción, después de completar la reacción, se enfría a temperatura ambiente, se trata con un exceso de óxido de etileno y se deja reposar durante 50-250 horas a 0-10°C. El disolvente y el exceso de óxido de etileno se separan después a presión reducida y a baja temperatura y el residuo así obtenido se disuelve en agua, se lava a fondo con éter para eliminar la escopolamina base y la bromhidrina etilénica formadas, y finalmente se evapora hasta sequedad (preferiblemente se liofiliza).

Los compuestos de fórmula (I) son sólidos incoloros y cristalinos, cuando se obtienen por cristalización, o sólidos amorfos blancos cuando se obtienen por liofilización. Dichos compuestos son solubles en agua, los alcoholes metílico y etílico, acetonitrilo, dimetilformamida y prácticamente insolubles en acetona, éter, dioxano y disolventes hidrocarbonados.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades espasmolíticas y anti-ulcerosas, unidas a una toxicidad relativamente baja.



Los compuestos preferidos por sus propiedades útiles son: escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro, escopolamina-N-(ciclobutil-metil)-bromuro, escopolamina-N-(2-metil-ciclopropil-metil)-bromuro. Un compuesto particularmente preferido es escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro.

Las propiedades de estos compuestos se ilustran mediante los resultados de los siguientes experimentos.

10 Toxicidad aguda

- Toxicidad aguda en ratones por via intraperitoneal. Ha sido calculada la  $DL_{50}$  después de 7 días de observación del tratamiento según Litchfield J.J. y Wilcoxon F., J. Pharm. Exp. Ther., 96, 99 (1949).

15 Actividad espasmolítica

- Actividad espasmolítica sobre el íleon "in vitro" del cobaya estimulado por acetilcolina ( $1.10^{-7}$  g/ml) y por  $BaCl_2$  ( $1.10^{-4}$  g/ml) según Turba G. y Marazzini Uberti E., *Arzneim Forsch. (Drug Res.)* 16, 386, 391 (1966).

- Actividad espasmolítica de la vesícula biliar "in vitro" del cobaya estimulada por acetilcolina ( $1.10^{-6}$  g/ml) según Bertaccini G., De Caro G., Eudean R., Ersparmer V. e Impicciatore M., *Brit. J. Pharmacol.*,

413535

16



34, 291-310 (1968).

- Actividad espasmolítica "in vivo" en la  
unión coledocoduodenal del conejo estimulada por neos-  
tigmina (60 mcg/kg i.v.), después de administración  
5 intravenosa del compuesto de examen, según Luoma P.,  
Acta Pharmacol. e Toxicol., 29, suppl. 1, 5-55  
(1971).

Actividad antiulcerosa

10 - Acción sobre la úlcera de Shay en ratas  
por vía intraduodenal según Shay H., Komarov S.A.,  
Fels S.S., Meranze D., Gruenstein M. y Siplet H., Gastroen-  
terology, 5, 43-61 (1945).

- Acción sobre la secreción gástrica en ratas  
15 después de administración intraduodenal según Birnbaum  
D., Medicina Psicosomatica, 13, 1-4 (1968).

Los experimentos anteriores se han efectuado  
en comparación con bromobutilato de escopolamina como  
referencia. Los resultados se muestran en la tabla si-  
20 guiente y se expresan sobre la base de la actividad del  
bromobutilato de escopolamina que es igual a 1.

25

15.3.73

- 7 -

413535

413535



DA-3177	D-3235	D-3236	D-3237	D-3245	Referen-
Escopola- mina-N- (ciclopro- pil-metil) -bromuro	Escopola- mina-N-(2- metil ciclo propil-me- til)	Escopola- mina-N- (ciclopro- pil-etil) bromuro	Escopola- mina-N- (ciclopro- pil-metil) -bromuro	Escopola- mina-N- (2,3-epo- xil-propil) -bromuro	cia bromo- butilato de escopo- lamina.

0,6	0,8	1,3	0,8	0,7	1
3,1	2,9	2,6	2,7	1,4	1
1,8	1,0	0,8	0,8	0,1	1
4,1	4	4,6	5,1	2,1	1
0,9	0,8	0,9	1,2	0,4	1
1,5	2	2	2	1,5	1
1	0,8	1,1	1,2	1,4	1

Ensayos farmacológicos

Dosis  
mg/kg

DL<sub>50</sub> i.p.

- Toxicidad agua (en ratones)
- Actividad espasmolítica en el íleon del cobaya "in vitro" estimulado por:  
acetilcolina (1.10<sup>-7</sup>)  
BaCl<sub>2</sub> (1.10<sup>-4</sup>)
- Actividad espasmolítica en la vesícula biliar del cobaya "in vitro" estimulada por:  
acetilcolina (1.10<sup>-6</sup>)
- Actividad espasmolítica "in vivo" en la unión coledocoduodenal del conejo estimulada por:  
neostigmina (60 mcg/kg i.v.):  
% de aumento de flujo
- Acción sobre la úlcera de Shay en ratas:  
% de animales protegidos contra la úlcera 100 i.d.
- Acción sobre la secreción gástrica en ratas:  
% de inhibición del jugo gástrico 40 i.d.

# 413535

Ensayos farmacológicos	Dosis mg/kg	DA- Esc mine (ci pil- -bro
- Toxicidad agua (en ratones)	DL <sub>50</sub> i.p.	
- Actividad espasmolítica en el íleon del cobaya "in vitro" estimulado por:		
acetilcolina ( $1.10^{-7}$ )	DE <sub>50</sub> g/ml	
BaCl <sub>2</sub> ( $1.10^{-4}$ )	DE <sub>50</sub> g/ml	
- Actividad espasmolítica en la vesícula biliar del cobaya "in vitro" estimulada por:		
acetilcolina ( $1.10^{-6}$ )	DE <sub>50</sub> g/ml	
- Actividad espasmolítica "in vivo" en la unión coledocoduodenal del conejo estimulada por neostigmina (60 mcg/Kg i.v.):		
% de aumento de flujo	10 mcg/Kg i.v.	
- Acción sobre la úlcera de Shay en ratas:		
% de animales protegidos contra la úlcera	100 i.d.	1
- Acción sobre la secreción gástrica en ratas:		
% de inhibición del jugo gástrico	40 i.d.	1

# 413535



Dosis mg/kg	DA-3177 Escopola- mina-N- (ciclopro- pil-metil) -bromuro	D-3235 Escopola- mina-N-(2- metil ciclo propil-me- til)	D-3236 Escopola- mina-N- (ciclopro- pil-etil) bromuro	D-3237 Escopola mina-N- (ciclobu til-metil) -bromuro	D-3245 Escopola- mina-N- (2,3-epo- xi-propil)- bromuro	Referen- cia bromo- butilato de escopo- lamina.
DL <sub>50</sub> i.p.	0,6	0,8	1,3	0,8	0,7	1
DE <sub>50</sub> g/ml	3,1	2,9	2,6	2,7	1,4	1
DE <sub>50</sub> g/ml	1,8	1,0	0,8	0,8	0,1	1
DE <sub>50</sub> g/ml	4,1	4	4,6	5,1	2,1	1
10 mcg/Kg i.v.	0,9	0,8	0,9	1,2	0,4	1
ra 100 i.d.	1,5	2	2	2	1,5	1
40 i.d.	1	0,8	1,1	1,2	1,4	1

# 413535



Los datos anteriores muestran que los compuestos del invento tienen valiosas propiedades espasmolíticas y antiulcerosas, dependiendo principalmente las propiedades espasmolíticas de su actividad anticolinérgica (inhibición de la acción de la acetilcolina). En particular el DA-3177, el DA-3235 y el DA-3237, teniendo en cuenta las toxicidades pertinentes, tienen actividades superiores a las del compuesto de referencia.

Según un aspecto adicional del invento, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) - solos o en combinación con otros ingredientes activos - y vehículos o excipientes adecuados. Las composiciones pueden presentarse en formas adecuadas para administración oral, parenteral o rectal.

Así, por ejemplo, las composiciones para administración oral pueden ser tabletas, grageas, píldoras o cápsulas. Los excipientes adecuados incluyen lactosa, azúcar, almidones (particularmente de trigo, maiz y almidones solubles), talco y/o estearato de magnesio.

Las composiciones para administración parenteral consisten preferiblemente en soluciones inyectables en un vehículo estéril preferiblemente soluciones

# 413535



acuosas. Tales composiciones están contenidas convenientemente en viales.

En las composiciones para administración rectal el vehículo es preferiblemente una base convencional para supositorios, por ejemplo un glicérido semisintético.

Las composiciones se formulan preferiblemente como unidades de dosis adaptadas para suministrar una dosis única del ingrediente activo. Cada unidad de dosis puede contener convenientemente de 1 a 100 mg y preferiblemente de 2,5 a 25 mg de compuesto de fórmula (I).

Como se ha establecido anteriormente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento pueden contener otros ingredientes activos además del compuesto de fórmula (I). Particularmente los productos de combinación útiles incluyen, por ejemplo, la combinación con analgésicos (tales como metamizol y d-propoxifeno), analgésicos-sedantes (tales como sales de codeína y barbituratos), tranquilizantes menores de la clase de las benzodiazepinas, fármacos antiulcerosos (tales como gefarnato), fármacos para dolencias antieméticas y antideposición tales como la prometazina.

Ejemplo 1

413535

10 A



19,67 g (0,065 moles) de escopolamina base y 17,6 g (0,13 moles) de ciclopropil-metil-bromuro se disuelven en acetonitrilo y la solución se lleva a reflujo durante 27 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción cristaliza el escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro y, después de filtrar, se recrystaliza en acetonitrilo (p. de f. 174°C,  $[\alpha]_D^{20}$  (C, 3% en H<sub>2</sub>O) = - 18,3°)

#### Análisis

10 enc. % C 57,46 H 6,45 N 3,24 Br 18,28  
 para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>BrNO<sub>4</sub>  
 cal. % 57,54 6,44 3,19 18,23

#### Ejemplo 2

15 11,65 g (0,038 moles) de escopolamina base y 10,9 g (0,073 moles) de ciclopropil-etil-bromuro se disuelven en 100 ml de acetonitrilo y la solución se calienta a reflujo durante 99 horas. Después de enfriar se añaden 4,82 g (0,11 moles) de óxido de etileno y  
 20 luego la mezcla de reacción se coloca en una caja con hielo durante 67 horas. Después de evaporación a presión reducida, el residuo así obtenido se disuelve en 150 ml de agua y la solución se lava a fondo con éter. La solución acuosa se liofiliza y se obtiene escopola-  
 25 mina-N-(ciclopropil-etil)-bromuro. (p. de f. 72-75°C,

413535



$$[\alpha]_D^{20} \text{ (C, 3\% en H}_2\text{O)} = -31,9^\circ$$

Análisis

enc. % C 57,73 H 6,73 N 3,05 Br 17,32

para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrNO}_4$  cal. % 58,41 6,68 3,09 17,66

5 De un modo análogo se obtienen las siguientes sales cuaternarias:

Escopolamina-N-(2-metil-ciclopropil-metil)-bromuro

Tiempo de reacción con óxido de etileno : 236 horas

(P. de f. 76-78°C,  $[\alpha]_D^{20} \text{ (C, 3\% en H}_2\text{O)} = -12,8^\circ$ )

10 Análisis

enc. % C 57,70 H 6,64 N 3,08 Br 17,76

para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrNO}_4$  cal. % 58,41 6,68 3,09 17,66

Escopolamina-N-(ciclobutil-metil)-bromuro

15 Tiempo de reacción con óxido de etileno: 225 horas

P. de f. 76-78°C,  $[\alpha]_D^{20} \text{ (C, 3\% en H}_2\text{O)} = -29,7^\circ$

Análisis

enc. % C 57,85 H 6,81 N 3,02 Br 17,41

20 para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrNO}_4$  cal. % 58,41 6,68 3,09 17,66

### Ejemplo 3

6,25 g (0,02 moles) de escopolamina base y  
3,39 g (0,024 moles) de epibromhidrina de disuelven en  
25 55 ml de acetonitrilo y la solución se lleva a reflu-



jo durante 15 horas. Después de evaporar el acetonitrilo a presión reducida, el residuo se disuelve en agua.

La solución se lava varias veces con éter y se trata con carbón vegetal. Se liofiliza la solución acuosa y

5 se obtiene escopolamina-N-(2,3-epoxi-propil)-bromuro (p. de f. 73-75°C),  $\alpha_D^{20}$  (C, 3% en H<sub>2</sub>O) = -7,4°

Análisis

enc. % C 54,32 H 6,03 N 3,13 Br 17,85

para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>5</sub>

10 cal. % 54,55 5,95 3,18 18,15

#### Ejemplo 4

Cápsulas de gelatina dura

	- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro	10 mg
15	- lactosa	89 "
	- talco	1 "

#### Ejemplo 5

Tabletas recubiertas

20	- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro	10 mg
	- lactosa, talco y azúcar, almidón de trigo	
	c.s. para	200 mg

#### Ejemplo 6

25 Supositorios

# 413535



- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro 10 mg
- Glicéridos semisintéticos c.s. para 1200 mg

### Ejemplo 7

5	Viales	<u>A</u>	<u>B</u>
	- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)- bromuro	10 mg	20 mg
	- Cloruro de sodio	6 mg	6 mg
	- Agua destilada c.s. para	1 ml	1 ml

10

### Ejemplo 8

Viales

	- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro	0,020 g
15	- 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metil- aminometansulfonato de sodio (Novalgin <sup>R</sup> )	2,5 g
	- Agua destilada c.s. para	5 ml

### Ejemplo 9

Supositorios

20	- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro	0,010 g
	- 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metil- aminometansulfonato de sodio (Novalgin <sup>R</sup> )	1 g
	- Glicéridos semisintéticos c.s. para	2,8 g

### Ejemplo 10

25

Tabletas recubiertas



- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro 0,010 g
  - 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metil-aminometansulfonato de sodio (Novalgin<sup>R</sup>) 0,250 g
  - lactosa, talco, azúcar, almidón de trigo
- 5 c.s. para 0,500 g

Ejemplo 11

Tabletas recubiertas

- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro 10 mg
  - 10 - Clorhidrato de d-propoxifeno 65 mg
  - Almidón de trigo, talco, azúcar, lactosa
- c.s. para 200 mg

Ejemplo 12

- 15 Supositorios
- |  | A     | B       |
|--|-------|---------|
| - Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro | 10 mg | 7 mg    |
| - Clorhidrato de d-propoxifeno               | 65 mg | 32,5 mg |
| - Glicéridos semisintéticos c.s. para        | 1,2 g | 1 g     |

20

Ejemplo 13

- Cápsulas elásticas blandas
- |  | A     | B      |
|--|-------|--------|
| - Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro | 5 mg  | 10 mg  |
| 25 - Farnésilacetato de geranilo             | 50 mg | 100 mg |

413535

10



A - B

- Triglicéridos de ácidos grasos  
vegetales saturados c.s. para 100 mg 200 mg

Ejemplo 14

5

Tabletas recubiertas	<u>A</u>	<u>B</u>
- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro	10 mg	5 mg
- Clorhidrato de prometazina	25 mg	12,5 mg
- Almidón de trigo, talco, azúcar, lactosa, c.s. para	200 mg	150 mg

10

Ejemplo 15

15

Supositorios	<u>A</u>	<u>B</u>
- Escopolamina-N-(ciclopropil-metil)-bromuro	10 mg	5 mg
- Clorhidrato de prometazina	25 mg	12,5 mg
- Glicéridos semisintéticos c.s. para	1,2 g	1 g

20

25

413535

10



La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 18 de Abril de 1.972, bajo el Número 17920/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

20

1ª.- Un método para preparar un derivado de escopolamina que tiene la fórmula general siguiente:

25

5.3.73



413535

13



2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde R es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o un grupo ciclopropilo sustituido por metilo.

5 3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde la reacción se efectúa en un disolvente polar inerte.

10 4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3ª, en donde el disolvente polar es acetonitrilo.

5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde la reacción se efectúa en presencia de exceso del bromuro.

15 6ª.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 3ª a 5ª, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura del margen de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del medio de reacción.

20 7ª.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª y 3ª a 5ª, en donde la temperatura de reacción está comprendida entre 40°C y 100°C.

25 8ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde la mezcla de reacción se trata con óxido de etileno en exceso durante 50 a 250 horas a

9-8-75

- 19 -

413535



una temperatura de 0º a 10ºC.

5 9ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª u 8ª, en donde la separación se efectúa separando por evaporación el disolvente y la mayor parte de la bromhidrina a presión reducida, disolviendo el residuo en agua y lavando con éter dietílico para separar la escopolamina libre y la bromhidrina etilénica restantes.

10 10ª.- Un método para preparar un derivado de escopolamina.

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

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

13 ABO 1975

P.A. Alberto de Alarcón  
Por Poder.

9-8-75

- 20 -