

437774

18 JUN 1975

P.- 60.437

Int. Cl.² C07C/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de MEDICHEMIE AG

entidad suiza

establecida en Grellingérstrassé 81A, 4000 Basilea, 20,
Suiza

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FUMARATO
DE ESPASMIO"

10.6.75

En la memoria de patente suiza nº 513884 está descrita la preparación de 1-dietilamino-etil-3-(p-metoxibencil)-1,2-dihidro-quinoxalin-2-ona (espasmio), en forma de su base con un punto de fusión 69°C. Esta base, que posee valiosas propiedades terapéuticas, tiene el inconveniente de una cierta inestabilidad; sobre todo, es sensible frente a la luz y al calor. Además de ello, es casi insoluble en agua. Para preparar sales solubles en agua se sintetizó su clorhidrato, que sin embargo, es aún menos estable que la base.

En el modelo farmacológico de espasmólisis, el fumarato es por lo menos equivalente a la base. Existe una tendencia hacia un mejor efecto del fumarato en el caso de administración de dosis equimolares. Además el fumarato de espasmio tiene efectos destacados sobre los vasos cerebrales o sobre la circulación sanguínea cerebral, en el sentido de una dilatación de los vasos arteriales y un aumento de la circulación sanguínea. Tales efectos no habían sido comprobados experimentalmente hasta ahora ni con la base espasmio ni con otras sales de espasmio.

La preparación del fumarato se realiza, por ejemplo, según el método siguiente:

36,5 g (0,1 moles) de la base espasmio se disuelven a 45-50°C en 100 cm³ de etanol.

25
10.6.75

- A esta solución se añaden 11,6 g (0,1 moles) de ácido fumárico.

En lugar de etanol se pueden utilizar también metanol o propanol.

5 La solución transparente formada se enfría con agitación, separándose por precipitación el fumarato de espasmo en forma finamente cristalina. El precipitado se separa por filtración y se lava con etanol frío. Se obtiene un rendimiento de aproximadamente 90% de la teoría. El fumarato de espasmo así obtenido tiene un punto de fusión de 155-157°C, está ligeramente coloreado de amarillo y es poco soluble en agua fría (pero por el contrario muy soluble en caliente) y algo más soluble en metanol y etanol. Se puede recrystalizar en estos disolventes.

10 La investigación comparativa acerca de la estabilidad de la base, del clorhidrato y del fumarato de espasmo se llevó a cabo del modo siguiente:

Disposición de los ensayos

15 Soluciones al 2 por ciento en metanol de la base, del clorhidrato y del fumarato de espasmo se irradiaron con luz ultravioleta, a $30^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ (lámpara de inmersión UV marca Original Hanau, tipo PL 368). El contenido de las soluciones se determinó periódicamente con ayuda de la cromatografía de capa delgada cuantitativa.

25

10.6.75

	Tiempo de irradiación a 30°C	Compuesto de espasmio inalterado %		
		Base	HCl	Fumarato
5	1 hora	99,00	98,38	99,32
	2 horas	98,85	97,46	99,32
	3	98,52	96,42	99,32
	5	97,28	93,63	97,62
	7	95,64	92,48	96,22
10	9	93,93	88,39	95,53
	12	92,70	86,00	94,74
	16	91,08	80,93	93,90
	33	81,19	63,89	88,14
	36	79,90	58,10	85,30
15	39	76,73	56,30	83,65

20 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Suiza, con fecha 21 de Mayo de 1974, bajo el Nº 6957/74, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10.6.75

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, son los que se recogen en
las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de fuma-
rato de espasmo, caracterizado porque la base de espas-
mio se hace reaccionar con una cantidad equimolecular de
ácido fumárico, en un disolvente orgánico.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque como disolvente se utiliza metanol,
etanol o propanol.

3ª.- Procedimiento para la preparación de fuma-
rato de espasmo.

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

20 Esta Memoria consta de cinco hojas escritas a

máquina por una sola cara.

Madrid,

18 JUN. 1975

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder
Oscar de Elzaburu

10.6.75
IAG/