

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO	A 1
	(21) 451407	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	11-9-76	

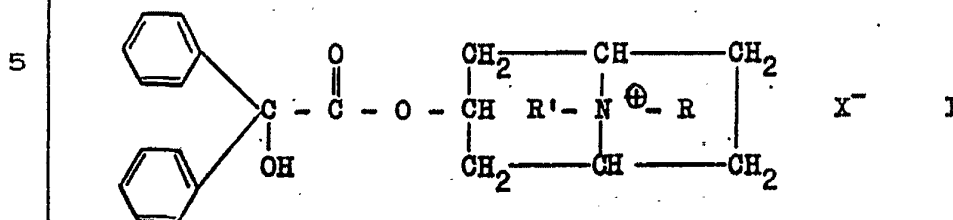
P.- 63.889
Case 1/552
Loe/A

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 25 40 633.1	12-9-75	Rep. Fed. Alemana
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES CUATERNARIOS N-ALCOHIL-NORTROPINICOS DE ACIDO BENZILICO SUSTITUIDOS EN N- β ".		
(71) SOLICITANTE (S)		
C. H. BOEHRINGER SOHN		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Rolf Banholzer, Dr. Rudolf Bauer, Dr. Alex Heusner y Dr. Werner Schulz.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

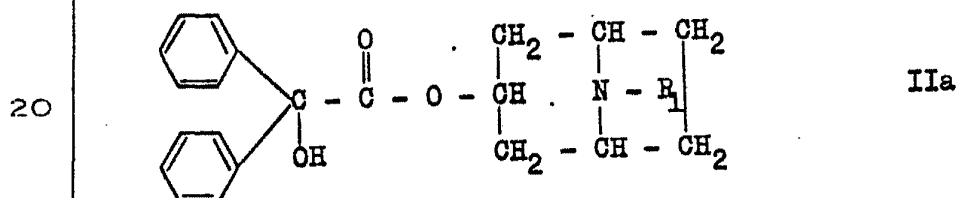
LFG/

1 El presente invento concierne a nuevos compuestos de la fórmula
la general I.



10 en donde R significa un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono
y R' significa un grupo β -halógenoetilo o β -hidroxietilo, o R -
significa un grupo β -halógenoetilo o, β -hidroxietilo y R' signi-
fica un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, representando X⁻
15 un anión farmacológicamente inocuo, preferiblemente un átomo de haló-
geno, así como a un procedimiento para su preparación.

Además, el presente invento concierne a los nuevos productos -
intermedios de la fórmula general IIa



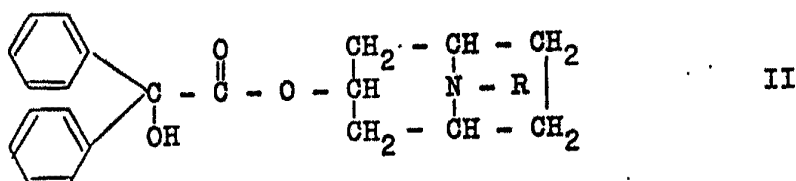
25 en donde R₁ significa un grupo β -hidroxietilo o β -halógenoetilo, -
para la preparación de los compuestos de la fórmula I antes expues-
tos.

Además de ello, la presente solicitud concierne a las sales -
por adición de ácido de los compuestos terciarios de la fórmula ge-
neral II, especialmente a las sales con un anión farmacológicamente
inocuo.

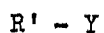
30 Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula I pueden

ser preparados convenientemente de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



con un compuesto de la fórmula general III



en donde R' tienen los significados arriba expuestos e Y significa un grupo reactivo susceptible de ser separado como anión, por ejemplo un átomo de halógeno o el radical de un ácido sulfónico - apropiado tal como ácido toluenosulfónico o metanosulfónico, y el compuesto así obtenido es transformado en caso necesario en una - sal con un anión farmacológicamente compatible. La preparación de los compuestos, en los que R' significa un grupo β -halógenoetilo, puede efectuarse convenientemente también por halogenación de los correspondientes compuestos hidroxílicos. La cuaternización puede llevarse a cabo en un disolvente inerte orgánico tal como acetoni-
trilo, tolueno, cloroformo o acetona. El margen apropiado de tem-
peraturas se encuentra entre 0° y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Los productos intermedios de la fórmula general II pueden ser preparados haciendo reaccionar éster nortropínico de ácido bencíli-
co con un agente de alcoholación de la fórmula general IV



IV

en donde R e Y poseen los significados arriba mencionados, en las condiciones arriba indicadas para la cuaternización. En caso dese-
do, se pueden preparar también en este caso de nuevo los compues-

1 tos sustituidos con β -halógenoetilo a partir de los correspondien
tes alcoholes. En caso deseado, éstos pueden ser transformados de
modo en sí conocido en sus sales por adición de ácido.

5 El éster nortropínico de ácido bencílico es conocido y puede
ser preparado de acuerdo con el procedimiento de Pflieger y otros,
Arzneim. Forsch. 17, 719 (1967).

10 Los compuestos de la fórmula I que pueden ser preparados de -
acuerdo con el invento, poseen valiosas propiedades farmacológicas.
Son especialmente eficaces los isómeros en los que R significa un
grupo alcohilo, especialmente un grupo metilo, y R' significa espe
cialmente un grupo β -fluoroetilo. Los compuestos son especialmen
te bien apropiados para el tratamiento de espasmos y de espasmos -
bronquiales así como para emplearse en el caso de secreción estoma
cal excesiva. Como dosis individual para la administración por vía
15 oral entra en consideración en este caso una cantidad de sustancia
activa de 5-350 mg.

Los nuevos productos intermedios de la fórmula IIa son también
valiosos productos farmacéuticos, especialmente espasmolíticos.

20 Formas de administración farmacéuticas apropiadas son, por -
ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, zumos, emulsiones o pol
vos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden ser obtenidas, por ejem
plo, mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxilia
res conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como -
carbonato de calcio, o estearato de magnesio o talco, y/o agentes -
25 para lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipo
limetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o -
poli(acetato de vinilo).

Las tabletas pueden también consistir en varias capas.

30 De modo correspondiente se pueden preparar grageas, revistien
do núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes -

1 usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo
coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o -
azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evi-
tar incompatibilidades, el núcleo puede también consistir en va-
5 rias capas. Igualmente, también la envolvente de grageas puede -
consistir en varias capas, para lograr un efecto de liberación re-
tardada, utilizándose las sustancias auxiliares arriba menciona-
das en el caso de las tabletas.

10 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias
activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente -
también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glice-
rina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo
sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja.
Pueden contener, además de ello, sustancias auxiliares de suspen-
15 sión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica,
agentes hemectantes, por ejemplo productos de condensación de alco-
holes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales
como l-hidroxibenzoatos.

20 Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o
combinaciones de sustancias activas pueden ser preparadas, por ejem-
plo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, ta-
les como lactosa o sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

25 Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejemplo, -
mezclando con agentes excipientes previstos para ello, tales como
grasas neutras o polietilenglicol o derivados del mismo.

30 Para el tratamiento de enfermedades de vías respiratorias bron-
coespasmolíticas, las sustancias activas son transformadas de modo
usual en aerosoles y son envasadas en botes para aerosoles (preferi-
blemente con dispositivo dosificador). Como dosis terapéutica indi-
vidual entra en consideración en el presente caso una cantidad de -

1 5-300 γ , preferiblemente de 20-150 γ , correspondiente a un contenido de sustancia activa de 0,007-1,0%. Como sustancia activa preferida entra en consideración en el presente caso el metobromuro de éster N- β -fluoroetilnortropínico de ácido bencílico.

5 Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo en su extensión.

1. Clorhidrato de éster N- β -fluoroetil-nortropínico de ácido bencílico.

146,0 g (0,434 moles) de éster nortropínico de ácido bencílico,
10 60,6 g (0,477 moles) de 2-bromofluoroetano y 101,1 g (0,954 moles) de carbonato de sodio son calentados con agitación y a reflujo durante 10 horas en 1.200 ml de acetonitrilo.

Tras la separación de acetonitrilo por destilación, el residuo orgánico-inorgánico es recogido en agua y cloruro de metileno y la
15 fase acuosa alcalina es extraída repetidamente con cloruro de metileno.

Las fases en cloruro de metileno reunidas son secadas sobre sulfato de sodio.

Tras la filtración con succión del sulfato de sodio se prepara
20 con ácido clorhídrico de modo usual el clorhidrato de éster N- β -fluoroetil-nortropínico de ácido bencílico.

Rendimiento 131,3 g (91,2% de la teoría). Cristales blancos -
(en metanol-éster), punto de fusión 209°C (con descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este
25 compuesto.

2. Metobromuro de éster N- β -fluoroetilnortropínico de ácido bencílico.

109,9 g (0,287 moles) de éster N- β -fluoroetilnortropínico de ácido bencílico (preparado de modo usual a partir del clorhidrato)
30 son disueltos en una mezcla de disolventes, que consta de 450 ml de

1 cloruro de metileno absoluto y 300 ml de acetonitrilo absoluto, y son cuaternizados a la temperatura ambiente con 136,1 g (1,433 moles) de bromuro de metilo.

Después de 3 días el producto cristalizado es filtrado con succión, lavado con acetona y secado a 50°C y con un vacío de 12 mm de Hg.

Rendimiento: 129,8 g (94,7% de la teoría).

Cristales blancos (en acetonitrilo), punto de fusión 192-193°C (con descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

10 3. Etobromuro de éster N- β -fluoroetilnortropínico de ácido bencílico.

15 10,2 g (0,0266 moles) de éster N- β -fluoroetilnortropínico de ácido bencílico (preparado de modo usual a partir del clorhidrato) son calentados a reflujo en 30 ml de acetonitrilo absoluto añadiendo en porciones 23,2 g (0,213 moles) de bromuro de etilo. A partir de la solución precipitan, al progresar la reacción, de modo gradual, cristales blancos. Después de 14 días los cristales precipitados son filtrados con succión, lavados con cloruro de metileno y secados a 50°C y con un vacío de 12 mm de Hg.

Rendimiento: 9,2 g (70,2% de la teoría).

Cristales blancos (en acetonitrilo-éster), punto de fusión 215-216°C (con descomposición).

25 El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

4. Butobromuro de éster N- β -fluoroetil-nortropínico de ácido bencílico.

30 6,7 g (0,0175 moles) de éster N- β -fluoroetil-nortropínico de ácido bencílico (preparado de modo usual a partir del clorhidrato) son calentados a reflujo en 20 ml de acetonitrilo absoluto con 12,0g

1 (0,0875 moles) de bromuro de n-butilo.

Dentro de la duración de reacción de tres semanas se añaden -
12,0 g (0,0875 moles) más de bromuro de n-butilo.

Después de terminada la reacción, el disolvente es separado -
5 por destilación y el residuo es recristalizado en acetonitrilo-éster.

Rendimiento: 1,2 g (25,3% de la teoría).

Cristales blancos (en acetonitrilo-éster), punto de fusión 201-
202°C (con descomposición).

El análisis elemental y los espectros confirman la presencia
10 de este compuesto.

5. β -fluoroetobromuro de éster tropínico de ácido benílico

7,0 g (0,02 moles) de éster tropínico de ácido benílico y -
2,8 g (0,022 moles) de bromuro de 2-fluoroetilo son calentados a -
reflujo en 50 ml de acetonitrilo absoluto. Al ir progresando la -
15 reacción precipitan cristales desde la solución de reacción. Den-
tro de la duración de reacción de una semana se añaden 2,8 g más -
(0,022 moles) de bromuro de 2-fluoroetilo. Después de terminada la
reacción se filtran con succión los cristales y se lavan con cloru
ro de metileno.

20 Rendimiento: 8,1 g (85,0% de la teoría).

Cristales blancos (en metanol-éster), punto de fusión 242-243°C
(con descomposición).

El análisis elemental y los espectros confirman la presencia
de este compuesto.

25 6. β -fluoroetobromuro de éster N-etilnortropínico de ácido bení-
lico.

7,3 g (0,02 moles) de éster N-etilnortropínico de ácido bení
lico (es conocido de la bibliografía y puede ser preparado análoga
mente al Ejemplo 3 o al Ejemplo 10 a partir de éster nortropínico
30 de ácido benílico y bromuro de etilo, clorhidrato de éster N-etil-

1 nortropínico de ácido benzoico de punto de fusión 228°C (con des-
composición), cristales blancos (en acetonitrilo) y 2,8 g (0,022 -
moles) de bromuro de 2-fluoroetilo son calentados a reflujo en 50
ml de acetonitrilo absoluto. A partir de la solución resultante -
5 precipitan cristales al progresar la reacción.

Dentro de la duración de reacción de 2-1/2 semanas se añaden
5,6 g (0,044 moles) más de bromuro de 2-fluoroetilo. Los cristales
son filtrados con succión, lavados con cloruro de metileno y seca-
dos a 50°C en un vacío de 12 mm de Hg.

10 Rendimiento: 6,7 g (68,1% de la teoría).

Cristales blancos (en etanol), punto de fusión 238-239°C (con
descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman -
la presencia de este compuesto.

15 9. β -fluoroetobromuro de éster N-n-butilnortropínico de ácido ben-
zoico.

7,9 g (0,02 moles) de éster N-n-butilnortropínico de ácido -
benzoico (es conocido de la bibliografía y puede ser preparado -
análogamente al Ejemplo 3 o al Ejemplo 10 a partir de éster nortro-
pínico de ácido benzoico y bromuro de n-butilo, éster N-n-butil-
20 nortropínico de ácido benzoico, punto de fusión 105-106°C, crista-
les blancos (en acetonitrilo) y 2,8 g (0,022 moles) de bromuro de
2-fluoroetilo son calentados a reflujo en 50 ml de acetonitrilo ab-
soluta.

Dentro de la duración de reacción de dos semanas se añaden -
25 5,6 g (0,044 moles) más de bromuro de 2-fluoroetilo. Después de -
terminada la reacción, el disolvente es separado por destilación y
el residuo es mezclado con acetona, el producto cristalizado resul-
tante es lavado con acetona y secado a 50°C en un vacío de 12 mm -
de Hg.

30 Rendimiento: 7,3 g (69,9% de la teoría).

1 Cristales blancos (en etanol), punto de fusión 214-215°C (con descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

5 10. Clorhidrato de éster N- β -hidroxietilnortropínico de ácido bencílico.

 44,9 g (0,12 moles) de clorhidrato de éster nortropínico de ácido bencílico, 15,0 g (0,12 moles) de bromoetanol y 25,4 g (0,24 moles) de carbonato de sodio son calentados con agitación y a reflujo en 200 ml de acetonitrilo. Después de una duración de reacción de 4 horas se añaden 7,5 g (0,06 moles) más de bromoetanol. Después de una duración total de reacción de 6 horas, tras separar por destilación el disolvente, el residuo orgánico-inorgánico es recogido en agua-cloruro de metileno y la fase acuosa alcalina es extraída repetidamente con cloruro de metileno.

15 Las fases en cloruro de metileno reunidas son secadas sobre sulfato de sodio.

 El sulfato de sodio es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación.

20 El residuo de destilación cristaliza y puede ser utilizado sin purificación para otras reacciones. Rendimiento casi cuantitativo.

 Cristales blancos (en acetonitrilo), punto de fusión 121-122°C.

 De modo usual se puede preparar el correspondiente clorhidrato:

 Cristales blancos (en metanol-éter), punto de fusión 203°C (con descomposición).

25 El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

 11. Clorhidrato de éster N- β -cloroetilnortropínico de ácido bencílico.

30 11,0 g (0,026 moles) de clorhidrato de éster N- β -hidroxietilnortropínico de ácido bencílico son calentados a reflujo durante 1

1 hora en 50 ml de cloruro de tionilo.

Después de ello el cloruro de tionilo es separado por destilación bajo presión reducida y el residuo de destilación es mezclado para la hidrólisis con 30 ml de agua. Después de reposar a la temperatura ambiente durante la noche, el agua es separada por destilación en el vacío de trompa de agua. El residuo de destilación, que ya no debe manifestar ninguna reacción ácida, es reocrystalizado en acetona-éter y secado a 50°C en un vacío de 12 mm de Hg.

Rendimiento: 9,5 g (82,7% de la teoría) de clorhidrato.

10 Cristales blancos (en etanol-éter), punto de fusión 227°C - (con descomposición).

12. Metobromuro de éster N-β-cloroetilnortropínico de ácido bencílico.

15 1,6 g (0,004 moles) de éster N-β-cloroetilnortropínico de ácido bencílico (preparado de modo usual a partir del clorhidrato) son cuaternizados a la temperatura ambiente en una solución de 10 ml de acetonitrilo absoluto con 1,9 g (0,02 moles) de bromuro de metilo.

20 Después de tres días el producto cristalizado es filtrado con succión, lavado con un poco de acetona y secado a 50°C bajo un vacío de 12 mm de Hg.

Rendimiento: 1,8 g (90,9% de la teoría).

25 Cristales blancos (en acetonitrilo), punto de fusión 194-195°C (con descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

13. Metobromuro de éster N-β-hidroxietilnortropínico de ácido bencílico.

30 5,0 g (0,013 moles) de éster N-β-hidroxietilnortropínico de ácido bencílico son cuaternizados a la temperatura ambiente en una solución de 20 ml de cloruro de metileno absoluto y 15 ml de acetona.

1 nitrilo absoluto con 6,2 g (0,065 moles) de bromuro de metilo.

En el espacio de cuatro días se añaden 6,2 g (0,065 moles) -
más de bromuro de metilo en forma de solución en acetonitrilo.

Después de ello el producto cristalizado es filtrado con suc
5 ción, lavado con un poco de acetona y secado a 50°C en un vacío de
12 mm de Hg.

Rendimiento: 5,0 g (80,1% de la teoría).

Cristales blancos (en metanol-éster), punto de fusión 221-222°C
(con descomposición). El análisis elemental y los espectros confir
10 man la presencia de este compuesto.

14. Etobromuro de éster N- β -hidroxietilnortropínico de ácido ben-
cílico.

10,0 g (0,0262 moles) de éster N- β -hidroxietilnortropínico -
de ácido bencílico son calentados a reflujo en 30 ml de acetonitri
15 lo absoluto con 5,7 g (0,0524 moles) de bromuro de etilo. A partir
de la solución precipitan cristales al progresar la reacción. Des-
pués de tres días, los cristales precipitados son filtrados con -
succión, lavados con cloruro de metileno y secados a 50°C en un va
cío de 12 mm de Hg.

20 Rendimiento: 6,1 g (47,4% de la teoría).

Cristales blancos (en acetonitrilo), punto de fusión 212-213°C
(con descomposición). El análisis elemental y los espectros confir
man la presencia de este compuesto.

25 15. Etobromuro de éster N- β -cloroetil-nortropínico de ácido bencí-
lico.

2,0 g (0,0041 moles) de etobromuro de éster N- β -hidroxietil-
nortropínico de ácido bencílico son calentados a reflujo durante 15
minutos en 10 ml de cloruro de tionilo. Después de ello el cloruro
de tionilo es separado por destilación bajo presión reducida y el
30 residuo de destilación es mezclado con 50 ml de agua para la hidró

1 lisis. Después de reposar durante la noche la solución ácida es extraída con cloruro de metileno y la fase en agua es saturada con sal común, estableciéndose gradualmente cristalización. Los cristales -

5 Rendimiento: 0,5 g (24,1% de la teoría).

Cristales blancos (en acetonitrilo), punto de fusión 205-206°C (con descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

10 16. n-butobromuro de éster N- β -hidroxietil-nortropínico de ácido benfílico.

9,5 g (0,0249 moles) de éster β -hidroxietilnortropínico de ácido benfílico son calentados a reflujo en 25 ml de acetonitrilo absoluto con 34,1 g (0,249 moles) de bromuro de n-butilo.

15 Después de 10 días el disolvente es separado por destilación - bajo presión reducida, el residuo de destilación es disuelto en cloruro de metileno y es extraído con agua alcalinizada con carbonato de sodio.

20 Las fases en agua neutralizadas con ácido bromhídrico son secadas por congelación y el producto resultante es recrystalizado en isopropanol.

Rendimiento: 3,0 g (23,2% de la teoría).

25 Cristales blancos (en isopropanol), punto de fusión 102-103°C (con descomposición). Contiene alcohol de cristalización. El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

17. n-butobromuro de éster N- β -cloroetilnortropínico de ácido benfílico.

30 4,8 g (0,0093 moles) de n-butobromuro de éster N- β -hidroxietilnortropínico de ácido benfílico son calentados a reflujo durante 30 minutos en 30 ml de cloruro de tionilo.

1 Tras la separación por destilación de cloruro de tionilo bajo presión reducida se recoge el residuo en una mezcla de 100 ml de agua y 20 ml de acetona y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas para la hidrólisis. Luego se lleva el valor de pH a 4-5 con carbonato de sodio y se separa la acetona por destilación bajo presión reducida.

5 La solución acuosa es después de ello extraída varias veces con cloruro de metileno. Después del secado de las fases en cloruro de metileno reunidas sobre sulfato de sodio, el cloruro de metileno es separado por destilación. El residuo de destilación cristaliza por trituración con acetona. Los cristales son filtrados con succión, lavados con un poco de acetona y secados a 50°C en un vacío de 12 mm de Hg.

Rendimiento: 3,1 g (62,4% de la teoría).

15 Cristales blancos (en isopropanol), punto de fusión 205°C (con descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

18. β -hidroxietobromuro de éster tropínico de ácido benfílico

20 12,0 g (0,0341 moles) de éster tropínico de ácido benfílico son calentados a reflujo en 100 ml de acetonitrilo absoluto con 8,5 g (0,068 moles) de bromoetanol. A partir de la solución precipitan, al progresar la reacción, gradualmente, cristales blancos. Después de 6-1/2 horas son filtrados con succión los cristales precipitados, son lavados con acetonitrilo y secados a 50°C bajo un vacío de 12 mm de Hg.

Rendimiento: 15,6 g (95,9% de la teoría)

Cristales blancos (en etanol), punto de fusión 256-257°C (con descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

30 19. β -cloroetobromuro de éster tropínico de ácido benfílico

1 9,5 g (0,0193 moles) de β -hidroxietobromuro de éster tropi-
nico de ácido benéfico son calentados a reflujo durante 30 minu-
tos en 70 ml de cloruro de tionilo.

5 Después de ello, el cloruro de tionilo es separado por desti-
lación bajo presión reducida y el residuo de destilación es mez-
clado con 80 ml de agua para la hidrólisis.

10 Después de reposar durante 3-1/2 horas a la temperatura ambien-
te, tras clarificación con carbón activo, se lleva la solución áci-
da a un valor de pH de 5-6 con carbonato de sodio, y luego se seca
por congelación.

 El residuo es extraído con etanol absoluto para eliminar clo-
ruro de sodio. Mediante sobresaturación con éster se establece cris-
talización.

15 Los cristales son filtrados con succión, lavados con una mez-
cla de etanol-éster y secados a 50°C bajo un vacío de 12 mm de Hg.

 Rendimiento: 7,8 g (79,0% de la teoría).

20 Cristales blancos (en etanol-éster), punto de fusión \sim 100°C.
Contiene alcohol de cristalización. Mediante extracción por ebulli-
ción con cloruro de metileno, punto de fusión 154-155°C. El análi-
sis elemental y los espectros confirman la presencia de este com-
puesto.

20. β -hidroxietobromuro de éster N-etilnortropínico de ácido ben-
éfico.

25 9,0 g (0,0246 moles) de éster N-etilnortropínico de ácido ben-
éfico (es conocido de la bibliografía y puede ser preparado análo-
gamente al Ejemplo 3 o al Ejemplo 10, véase Ejemplo 8) son calenta-
dos a reflujo en 50 ml de acetonitrilo absoluto con 6,2 g (0,0496
moles) de bromoetanol.

30 Después de una duración de la reacción de 4 días, el disolven-
te es separado por destilación y el residuo de destilación es pues

1 to en ebullición con acetona. Los cristales son filtrados con succión, lavados con un poco de acetona y secados a 50°C bajo un vacío de 12 mm de Hg.

Rendimiento: 6,2 g (51,3% de la teoría).

5 Cristales blancos (en etanol), punto de fusión 216-217°C (con descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

21. β -cloroetobromuro de éster N-etilnortropínico de ácido bencílico.

10 4,9 g (0,01 moles) de β -hidroxietobromuro de éster N-etilnortropínico de ácido bencílico son calentados a reflujo durante 30 minutos en 30 ml de cloruro de tionilo.

Después de ello el cloruro de tionilo es separado por destilación bajo presión reducida y el residuo de destilación es mezclado, para la hidrólisis, con una mezcla de disolventes a base de 100 ml de agua y 20 ml de acetona. Tras reposar durante la noche se separa la acetona por destilación bajo presión reducida, después de que se hubo ajustado a un valor de pH de 4-5 con carbonato de sodio, y la solución turbia es saturada con cloruro de sodio, separándose cristales. Los cristales son filtrados con succión y secados a 50°C en un vacío de 12 mm de Hg.

Rendimiento: 4,6 g (90,6% de la teoría).

25 Cristales blancos (en metanol-éter), punto de fusión 214-215°C (con descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

22. β -hidroxietobromuro de éster N-n-butilnortropínico de ácido bencílico.

30 15,7 g (0,0399 moles) de éster N-n-butilnortropínico de ácido bencílico (es conocido de la bibliografía y puede ser preparado análogamente al Ejemplo 3 o análogamente al Ejemplo 10, véase Ejemplo 9)

1 son calentados a reflujo en 80 ml de acetonitrilo absoluto con 10,0 g (0,04 moles) bromoetanol.

Después de una duración de la reacción de 5 días el disolvente es separado por destilación y el residuo de destilación es puesto -
5 en ebullición con acetona. Los cristales son filtrados con succión, lavados con un poco de acetona y secados a 50°C bajo un vacío de -
12 mm de Hg.

Rendimiento: 12,5 g (60,4% de la teoría).

Cristales blancos (en etanol), punto de fusión 223-224°C (con
10 descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la presencia de este compuesto.

23. β -cloroetobromuro de éster N-n-butilnortropínico de ácido ben-
cílico.

4,0 g (0,077 moles) de β -hidroxietobromuro de éster N-n-butil-
15 nortropínico de ácido benílico son calentados a reflujo durante 35 minutos en 20 ml de cloruro de tionilo.

Después de ello el cloruro de tionilo es separado por destila-
ción bajo presión reducida y el residuo de destilación es mezclado
con una mezcla de disolventes a base de 100 ml de agua y 30 ml de -
20 acetona. Tras reposar durante 24 horas la acetona es separada por -
destilación bajo presión reducida, después de que se hubo ajustado
a un valor de pH de 4-5 con carbonato de sodio, y la solución acuosa,
que previamente había sido extraída con éter, es saturada con -
cloruro de sodio, separándose cristales. Los cristales son filtra-
25 dos con succión y secados a 50°C en un vacío de 12 mm de Hg.

Rendimiento 4,0 g (96,6% de la teoría).

Cristales blancos (en etanol-éter), punto de fusión 217°C (con
descomposición). El análisis elemental y los espectros confirman la
presencia de este compuesto.

Preparados farmacéuticosA) Tabletas

Una tableta contiene:

Clorhidrato de éster N- β -fluoroetilnortropínico

5	de ácido bencílico	0,25 mg
	Lactosa	85,75 mg
	Fécula de patata	30,0 mg
	Gelatina	3,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
10		120,0 mg

Procedimiento de preparación:

La sustancia activa es triturada intensamente con una cantidad diez veces mayor de lactosa. Esta masa triturada se mezcla con el resto de la lactosa así como con fécula de patata y se granula con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz de 1,5 mm. Se seca a 40°C. El producto granulado secado es triturado nuevamente a través de un tamiz de 1 mm y es mezclado con estearato de magnesio. A partir de la mezcla se comprimen tabletas.

Peso de las tabletas: 120 mg.

Troquel: 7 mm plano con entalladura de división.

B) Grageas

Un núcleo para grageas contiene:

Metobromuro de éster N- β -fluoroetilnortropínico

	de ácido bencílico	0,25 mg
25	Lactosa	32,25 mg
	Fécula de maíz	15,0 mg
	Polivinilpirrolidona	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
30		50,0 mg

1 Procedimiento de preparación:

La sustancia activa es triturada intensamente con una cantidad diez veces mayor de lactosa, es mezclada con el resto de la lactosa así como con la fécula de maíz, y es granulada a través de un tamiz de 1 mm con una solución acuosa al 15% de la polivinilpirrolidona. La masa secada a 40°C es triturada de nuevo a través del antedicho tamiz, es mezclada con estearato de magnesio y a continuación es comprimida para formar núcleos de grageas.

Peso de los núcleos: 50 mg.

10 Troquel: 5 mm abovedado.

Los núcleos para grageas así preparados son revestidos según un procedimiento conocido con una envoltente, que consiste en lo esencial en azúcar y talco. Las grageas terminadas son pulidas con ayuda de cera de abejas. Peso de las grageas: 85 mg.

15 C) Gotas

Composición:

Etobromuro de éster N- β -fluoroetilnortropínico

de ácido benéfico 0,0125 g

Sacarina sódica 0,3 g

20 Acido sórbico 0,1 g

Etanol 30,0 g

Sustancias aromáticas 1,0 g

Agua destilada hasta 100,0 g

Procedimiento de preparación

25 Se mezcla la solución de la sustancia activa y de la esencia de licor en etanol con la solución de ácido sórbico y de sacarina en agua y se filtra hasta ausencia de fibras. 1 ml de solución para gotas contiene 0,125 mg.

D) Ampollas

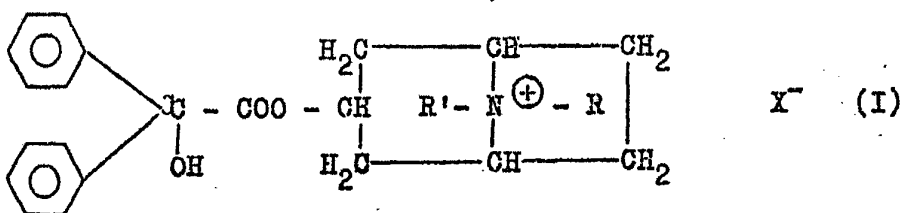
30 Una ampolla contiene:

1	Butobromuro de éster N- β -fluoroetil-nortropínico de ácido bencílico	0,25 mg
	Acido tartárico	150,0 mg
	Agua destilada hasta	3,0 ml
5	<u>Procedimiento de preparación:</u>	
	En agua destilada se disuelven sucesivamente ácido tartárico, polietilenglicol y la sustancia activa. Se completa con agua destilada hasta el volumen establecido y se filtra hasta ausencia de gérmenes.	
	Envasado: en ampollas blancas de 3 ml bajo protección con nitrógeno gaseoso. Esterilización: 20 minutos a 120°C.	
10	<u>E) Supositorios</u>	
	Un supositorio contiene:	
	β -fluorostobromuro de éster tropínico de ácido bencílico	0,25 mg
15	Lactosa	4,75 mg
	Masa para supositorios (por ejemplo Witepsol W 45)	1695,0 mg
	<u>Procedimiento de preparación:</u>	
20	La masa triturada de la sustancia activa con lactosa es incorporada con agitación con ayuda de un homogeneizador por inmersión en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. Se enfría a 37°C y se vierte en moldes ligeramente enfriados de modo previo. Peso de los supositorios: 1,7 g.	
	<u>F) Aerosol para dosificación</u>	
25	Metobromuro de éster N- β -fluoroetilnortropínico de ácido bencílico	0,007-0,7%
	Sustancia tensioactiva, por ejemplo trioleato de sorbitán	0,5-2,0%
	Monofluorotriclorometano y difluorodichlorometano 40:60 hasta	100%
30	Dosificación individual por cada pulsación	20 - 150 χ

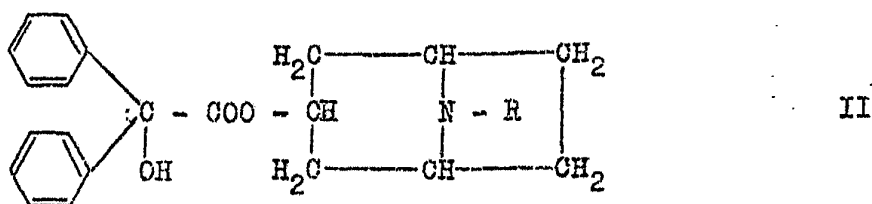
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres cuaternarios N-alcohol-nortropínicos de ácido benzoílico sustituidos en N-β, de la fórmula general I



en donde R significa un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono y R' significa un grupo β-halógenoetilo o β-hidroxi-etilo o R significa un grupo β-halógenoetilo o β-hidroxi-etilo y R' significa un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, representando X⁻ un anión farmacológicamente inocuo, preferiblemente un átomo de halógeno, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



1 en donde R posee el significado indicado, con un compuesto de la fórmula general III

R' - Y

III

5 en donde R' tiene significados arriba indicados e Y significa un grupo reactivo susceptible de ser separado como anión, y el compuesto así obtenido es transformado en caso necesario en una sal con un anión farmacológicamente compatible.

10 2ª.- "Procedimiento para la preparación de nuevos esteres cuaternarios N-alcohol-nortropínicos de ácido bencílico sustituidos en N-β".

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

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

15

Madrid,

14. DIC. 1976

P.A.

Fernando de Elizabero
Por Poder.

20

25

30