

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	458893	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	18 MAYO 1976		

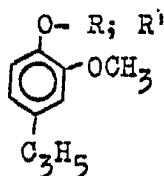
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
74.973	18 de Mayo 1976	Luxemburgo
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para la obtención de un espasmolítico		
71 SOLICITANTE (S)		
CHIMICASA GMBH		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Scalettastrasse 26, CH-700 CHUR, Suiza		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Rolf Deininger, Dr. Erich Wolf		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Gomez-Acebo		

Se conocen espasmolíticos - eso es, medicamentos antiespasmódicos - que sin embargo presentan distintos inconvenientes. Un espasmolítico conocido es la atropine que, al igual que otros antiespasmolíticos, provoca como efecto secundario somnolencia, inseguridad de tráfico, falta de atención en general y, en muchos casos, especialmente en un tratamiento prolongado, hasta una dependencia de las drogas. Otro espasmolítico conocido es la papaverina que, al igual que otros espasmolíticos conocidos, para el tratamiento de convulsiones graves, en proporción con la dosis letal - esto es la dosis que en el ensayo con animales hace esperar una determinada proporción de muertes - exige unas dosificaciones muy altas. La papaverina tiene buena eficacia en el ensayo con animales. En su aplicación en el ser humano su eficacia es insuficiente, por lo cual la papaverina no tiene importancia en la terapia humana.

El cometido de la invención es poner a disposición un espasmolítico que a ser posible, sin efectos secundarios, actúe específicamente antiespasmódicamente sobre los músculos en espasmo y que también en espasmos graves actúe en reducida dosis.

La invención se caracteriza porque un compuesto de fórmula general



donde R significa un resto de ácido carboxílico y R' es un resto alcohol, se preparan haciendo reaccionar en el caso de esterificación (R) haluro de ácido o anhídrido de ácido sobre

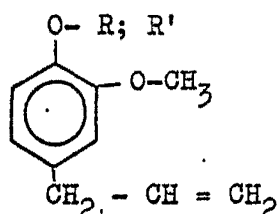
4-hidroxi-3-metoxi-1-alil-benceno en presencia de carbonato potásico ó piridina y, en el caso de la eterización (R') haluro de alquilo en solución etanólica sobre 4-hidroxi-3-metoxi-1-propenil-benceno.

5 Preferentemente se efectúa la reacción, en el caso de la esterificación, según Schotten-Baumann y, en el caso de la eterización según Williamson.

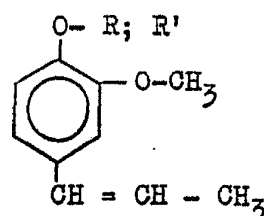
Para el compuesto de la mencionada fórmula general existen dos isómeros, como sigue:

10

Isómero I



Isómeros II



La invención se refiere a estos dos isómeros.

Un ulterior desarrollo se caracteriza porque se prepara el acetato del 4-alil-2-metoxifenilo haciendo reaccionar haluro de ácido o anhídrido de ácido sobre 4-hidroxi-3-metoxi-1-alil-benceno en presencia de carbonato potásico o piridina.

Otro ulterior desarrollo se caracteriza porque se prepara 1-alil-3,4-dimetoxibenceno haciendo reaccionar haluro alquílico en solución etanólica sobre 4-hidroxi-3-metoxi-1-propenil-benceno.

20 El acetato de 4-alil-2-metoxifenilo, el acetato de 2-metoxi-4-propenilfenilo, el valerianato de 4-alil-2-metoxifenilo y el valerianato de 2-metoxi-4-propenilfenilo son ejemplos preferentes del espasmolítico para el caso R, cuando R es el resto de un ácido carboxílico alifático.

El benzoato de 4-alil-2-metoxifenilo y el benzoato de 2-metoxi-4-propenilfenilo son ejemplos preferentes del espasmolítico para el caso R, cuando R es el resto de un ácido carboxílico aromático.

5 El 1-alil-3,4-dimetoxibenceno y el 3,4-dimetoxi-propenilbenceno son ejemplos preferentes del espasmolítico para el caso R', cuando R' es el resto de un alcohol alifático.

El 2-metoxi-4-propenilfenil-1-benciléter es un ejemplo preferente del espasmolítico para el caso R', cuando R' es el resto de un alcohol aromático.

La eficacia espasmolítica, no esperada, en la estructura química del espasmolítico preparado se determinó y midió en un ensayo standard farmacológico, y esto como sigue:

Varios trozos de 3 cm de longitud de un intestino de cobaya aislado se tensaron bajo carga en baños independientes con 0,5 g. El líquido del baño era en todos los baños una solución de Tyrode calentada a 32°C. Mediante adición de 0,5 mg de cloruro histamínico por litro de líquido de baño se inició en cada caso una primera contracción de los trozos de intestino. El acortamiento de la longitud provocada por la primera contracción se midió 2 minutos después de agregar el cloruro histamínico.

Se renovaron entonces los líquidos del baño y después de iniciar la primera contracción se agregó espasmolítico previamente disuelto en propilenglicol a los líquidos del baño y 2 minutos mas tarde se agregaron de nuevo 0,5 mg de cloruro histamínico por litro de líquido del baño. De esta manera se provocó una segunda contracción y el acortamiento de la longitud provocada por éste se midió 2 minutos después de agregar el cloruro histamínico. Se apreció que las segundas contraccio

nes se habian inhibido por el espasmolítico agregado en comparación con la primera contracción. Se determinaron las concentraciones (  $ED_{50}$  ) de espasmolítico por litro de líquido del baño que inhiben la concentración del intestino en un 50 % (  $ED_{50}$  = dosis efectiva para inhibir a un 50 % ).

Los valores hallados se han indicado en la tabla 1.

T a b l a 1

Espasmolítico	$ED_{50}$ (mg/litro)
Acetato de 4-alil-2-metoxifenilo	25,0
10 Butanoato de 4-alil-2-metoxifenilo	14,5
Valerianato de 4-alil-2-metoxifenilo	44,6
Benzoato de 4-alil-2-metoxifenilo	160,0
1-alil-3,4-dimetoxibenceno	11,8
3,4-dimetoxi-propenilbenceno	27,0
15 Acetato de 2-metoxi-4-propenilfenilo	52,0

En concordancia con la eficacia espasmolítica en el ensayo farmacológico hemos descubierto que las mencionadas sustancias químicas también actúan como antoconvulsivos en el organismo humano y esto también en un ataque espasmódico muy fuerte desarrollando un efecto antiespasmódico suficiente con una dosificación reducida. No se apreciaron efectos secundarios desagregables, en todos los casos en la medida a esperar de los espasmolíticos conocidos, y en forma ventajosa repercutió el hecho de que el efecto espasmolítico también se presenta después de una aplicación oral y rectal. No se presentan efectos no específicos tal y como se observan en la papaverina.

La invención se explica ahora con más detalle a base de los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

100 g de acetato de 4-alil-2-metoxifenilo se introducen en una bandeja de acero inoxidable y en el baño María se calienta a unos 45°C. Funde así la sustancia. La fusión se ajusta a 40°C y bajo agitación y ulterior calentamiento se introducen 2300,0 g de masa de supositorios fisiológicamente neutra. Como masa de supositorios se empleó una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos vegetales de número par saturados con la longitud de cadena C<sub>12</sub> - C<sub>18</sub> y un punto de fusión de 32 - 33,5°C.

Después de la fusión total y homogenización de la masa se enfrió a 36 - 38°C y la masa se vertió en moldes de supositorios conocidos. Mediante enfriamiento a temperatura ambiente se hizo solidificar la masa y los supositorios así obtenidos, con un peso de 2,4 g se soltaron del molde y se pusieron a disposición de personas para comprobar la eficacia espasmolítica del acetato de 4-alil-2-metoxifenilo.

La comprobación de efectividad se efectuó mediante medición cistométrica de la amortiguación del aumento del tono vesical originado por el espasmolítico después de la administración intravesical de un espasmógeno, como sigue:

En varias personas de experimentación se midió, catter permanente horizontal, la capacidad BK de la vejiga mediante llenado con agua calentada a 37°C. Se midió la presión de micción máxima MM con la vejiga llena. Después se vació la vejiga y nuevamente se llenó con agua limpia, caliente, con la mitad de la capacidad antes medida (1/2 BK) y se midió la

presión P1 con la vejiga medio llena. Se volvió a vaciar la vejiga y de nuevo se lleno en la mitad de su capacidad con una solución 1. La solución 1 se componía de agua limpia, calentada a 37°C en la que por 1 litro de agua se habian disuelto 1,76 g de carbacol - un espasmógeno. Se midió la presión P2 con la mitad de la capacidad. A continuación se volvió a vaciar la vejiga y a la persona del experimento se le administró rectalmente 100 mg de acetato de 4-alil-2-metoxifenilo mediante introducción de uno de los supositorios en el intestino grueso. 30 minutos después se lleno la vejiga vaciada con agua calentada a 37°C a la mitad de su capacidad y se midió la presión P3. Seguidamente se vació la vejiga y se lleno a la mitad de su capacidad con la solución 1 y se midió la presión P4. 15 minutos mas tarde se volvió a vaciar la vejiga y se lleno en la mitad de su capacidad con agua calentada a 37° y se midió la presión P5. Directamente a continuación se vació la vejiga y se lleno a la mitad de su capacidad con la solución 1 y de midió la presión P6. Los valores medidos figuran en la tabla 2.

La presión de micción es la presión interior de la vejiga necesaria para provocar el vaciado de la vejiga. Todas las presiones P1 hasta P6 indicadas son presiones de micción.

Tabla 2

Valores de medición en administración rectal de 100 mg de acetato de 4-alil-2-metoxifenilo.

Persona de experimento nº	BK	MM	P1	P2	P3	P4	P5	P6
1	200	59	0	19	0	6	0	9
2	300	60	2	16	0	0	0	0
3	300	56	0	5	0	2	0	5
4	400	80	6	10	0	2	0	1
5	400	85	0	40	0	6	0	2
6	300	72	3	32	1	9	2	10
7	400	57	0	6	0	1	0	2
8	200	40	1	5	0	0	0	0
9	200	45	2	14	0	0	0	0
10	200	70	2	31	0	0	0	0
11	200	32	2	6	0	1	0	1
12	200	50	0	7	0	1	0	1
13	300	37	0	6	0	1	0	1
14	300	79	2	12	0	2	0	7
15	200	51	0	10	0	4	0	4

Ejemplo 2

Como en el ejemplo 1, con la única diferencia de que en lugar de 100 g de acetato de 4-alil-2-metoxifenilo se mezclaron 50,0 g de 1-alil-3,4-dimetoxibenceno en 2350,0 g de masa de supositorios. Los supositorios colados de 2,4 g de peso contienen, por lo tanto, cada uno 50 mg de 1-alil-3,4-dimetoxibenceno. Diez personas de experimento se trataron empleando estos supositorios como indicado en el ejemplo 1. Los valores de medición se indican en la tabla 3.

10 T a b l a 3

Valores de medición en administración rectal de 50 mg de 1-alil-3,4-dimetoxibenceno.

Persona de experimento nº	BK	MM	P1	P2	P3	P4	P5	P6
15 21	300	60	0	22	0	2	0	4
22	400	55	1	8	0	0	0	2
23	300	85	0	15	1	0	0	0
24	200	57	3	10	0	2	1	2
25	200	70	2	32	1	6	1	4
20 26	400	37	0	12	0	2	0	0
27	500	52	0	10	0	0	0	0
28	350	45	1	14	0	1	0	1
29	300	65	2	23	2	1	1	1
30	300	48	2	12	0	1	0	2

Ejemplo 3

10,0 g de acetato de 4-alil-2-metoxifenilo se calientan en una bandeja de acero inoxidable a 40°C, se agregan 10,0 g de ácido silícico disperso (con un 99,8 % de SiO<sub>2</sub> y un peso a granel de 60 g/l) y 10,0 g de fécula de maiz bajo agitación. La mezcla pulverulenta se impulsa a continuación cinco veces a través de un tamiz de 100 μm de ancho de luz de malla para asegurar la distribución igualada de la sustancia de ensayo en la masa pulverulenta. En cada caso 300 mg de esta mezcla homogénea se lleno en una cápsula de gelatina dura. Cada una de estas cápsulas contenia por lo tanto 100 mg de acetato de 4-alil-2-metoxifenilo y sirvió para la administración oral.

5 personas de ensayo se trataron según el ejemplo 1 pero con la diferencia de que en lugar de la administración rectal del espasmolítico en cada caso se administró una de estas cápsulas por via oral. Los valores hallados se indican en la tabla 4.

T a b l a 4

Valores de medición en administración oral de 100 mg de acetato de 4-alil-2-metoxifenilo.

Persona de experimento nº	BK	MM	P1	P2	P3	P4	P5	P6
1	400	80	15	55	22	32	13	18
2	500	50	5	10	7	7	5	7
3	350	75	22	30	20	25	20	22
4	600	66	15	25	20	23	12	15
5	400	55	5	17	12	15	8	10

Mediante el carbacol de la solución 1 se provocó en todos los ejemplos un espasmo. Se demostró que los valores de P2 son mayores que los valores de P1. Este espasmo se soltó totalmente con el espasmolítico administrado rectalmente y se redujo considerablemente con el espasmolítico administrado por vía oral, tal y como lo indican los valores P3 y P5 en todos los ejemplos. El espasmolítico actúa también contra el efecto directo del carbacol aún existente en la vejiga. Esto se aprecia en que los valores de medición P4 y P6 son inferiores a los valores de medición para P2. Los valores de medición P3 y P5 indican que 30, o bien 45 minutos después de la administración del espasmolítico se logra un considerable efecto anti-espasmódico. Especialmente estos valores aseguran la destacada eficacia espasmolítica de los espasmódicos empleados según estos ejemplos en el ser humano.

Los ejemplos demuestran la eficacia espasmolítica muy buena del acetato de 4-alil-2-metoxifenilo después de aplicación rectal y oral y del 1-alil-3,4-dimetoxibenceno en aplicación rectal, en cada caso en el ser humano.

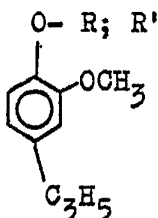
La correlación clínica de los resultados de los ensayos de los ejemplos es la eficacia terapéutica en los espasmos de la musculatura lisa, tales como perturbaciones sanguíneas arteriales y venosas, angina pectoris, asma, bronquitis espástica, espasmos estomacales e intestinales, neurosis vesical no específica, cólicos biliares y renales, dificultades en la menstruación y expulsión de piedras en la vía biliar y urinaria.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,

así como la manera de realizarse en la practica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de un espasmolítico, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula general



10 donde R significa un resto de ácido carboxílico y R' es un resto de alcohol haciendo reaccionar en el caso de la esterificación (R) un haluro de ácido o anhídrido de ácido con 4-hidroxi-3-metoxi-1-alil-benceno en presencia de carbonato potásico o piridina y, en el caso de la eterización (R') un haluro de alquilo en solución etanólica con 4-hidroxi-3-metoxi-1-propenil-benceno.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el acetato de 4-alil-2-metoxifenilo se prepara haciendo reaccionar haluro de ácido o anhídrido de ácido con 4-hidroxi-3-metoxi-1-alil-benceno en presencia de carbonato potásico o piridina.

20 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el 1-alil-3,4-dimetoxibenceno se prepara haciendo reaccionar haluro de alquilo en solución etanólica con 4-hidroxi-3-metoxi-1-propenil-benceno.

4. *40* Procedimiento para la obtención de un espasmolítico

tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

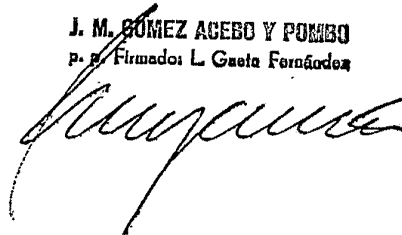
La presente memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

18 MAYO 1977

CHIMICASA GMBH.

J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO  
p. p. Firmado: L. Gueta Fernández



5