

317053

16



P.- 30.075

Nº 69235: Importation of
U.S. Patent 3.065.261

16 ABR. 1966

317053

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

formulada el 2 de Septiembre de 1.965, con el nº 317.053

e n

E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de ELI LILLY AND COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 740 South Alabama Street, Indianápolis, Indiana, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS DE 1,2-DIFENIL-2-ACILOXI-3-METIL-n-BUTILAMINA"

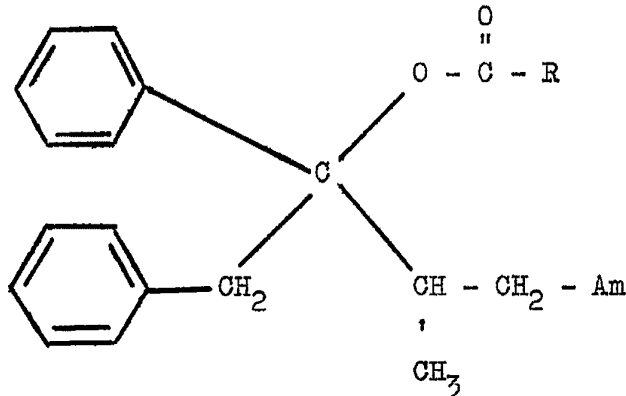
=====

Este invento se refiere a compuestos mejorados analgésicos y antitusivos, y más particularmente, a nuevas sales de ciertos compuestos de 1,2-difenil-2-aciloxi-3-metil-n-butilamina.

5 Los compuestos base empleados para preparar las composiciones del invento, se representan por la siguiente fórmula:



5



10

en la cual R es un radical metilo o etilo y Am es un radical de la clase que consta de dimetilamino, dimetilamino-N-óxido, pirrolidino y pirrolidino-N-óxido. Estos compuestos poseen dos centros de asimetría, y por ello se encuentran en formas diastereoisómeras, Según la práctica

15

convencional, los diastereoisómeros menos solubles, se designan como isómeros α y los más solubles como isómeros β . El presente invento, se refiere sólo a los isómeros

α , ya que se ha encontrado que los isómeros β tienen poca o ninguna actividad farmacéutica. Los α -l compuestos,

20

son excelentes antitusivos y los α -d compuestos son analgésicos de utilidad sobresaliente, que no tienen tendencia a producir hábito.

25

Los compuestos base tienen un sabor característico intensamente amargo, que ocasiona problemas al prepararlos para su uso por administración oral. El sabor es un problema particularmente severo, al preparar los compuestos para su uso en forma de suspensiones.

30

Es por ello, un objeto del presente invento, preparar compuestos de la clase indicada en forma de derivados que tienen características de gusto mejoradas.



Otro objeto, es convertir los compuestos base en derivados que dan suspensiones, que tienen un gusto atractivo, cuando dichos derivados se incorporan en un vehículo apropiado.

5 Otro objeto, es preparar suspensiones analgésicas y antitusivas, que tienen propiedades de sabor y efectividad farmacéutica superiores.

Otros objetos del invento, serán evidentes de la descripción siguiente.

10 Los nuevos compuestos del presente invento, son las sales de 2-naftalenosulfonato de los compuestos base representados por la fórmula estructural anterior. Estas sales, son materiales estables que tienen muy baja solubilidad en agua y una intensidad de gusto marcadamente inferior. Tienen esencialmente, la misma actividad farmacéutica que las sustancias afines y la misma ausencia substancial de efectos secundarios. Pueden utilizarse, para fines terapéuticos, por las rutas usuales, tal como por administración parenteral en forma de una suspensión en
15 agua u otro medio extendedor farmacéuticamente aceptable, por administración oral en tabletas, cápsulas, o semejantes, o como una suspensión en un vehículo apropiado, siendo ésta una forma farmacéutica a la cual, los compuestos presentes se adaptan especialmente.

25 Entre los nuevos compuestos del presente invento, están los siguientes:

2-naftalenosulfonato de α -l-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano,

2-naftalenosulfonato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-me
30 til-4-dimetilaminobutano,

317053



2-naftalenosulfonato de α -l-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano-N-óxido,

2-naftalenosulfonato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano-N-óxido,

5 2-naftalenosulfonato de α -l-1,2-difenil-2-acetoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano,

2-naftalenosulfonato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-pirrolidinobutano,

10 2-naftalenosulfonato de α -l-1,2-difenil-2-acetoxi-3-metil-4-pirrolidinobutano-N-óxido, y semejantes.

Los nuevos compuestos, se preparan fácilmente disolviendo el compuesto base y un exceso ligeramente molar de ácido 2-naftaleno sulfónico, en un disolvente mutuo inerte, a temperatura elevada, filtrar para separar cualquier material no disuelto y enfriar, con lo cual, la sal de 2-naftalenosulfonato del compuesto base deseada, cristaliza con buen rendimiento y puede separarse de la mezcla de reacción por filtración o de manera semejante. El disolvente apropiado, es una solución acuosa de un alcohol miscible en agua, tal como etanol acuoso que contiene 15 de 25 aproximadamente a 50% aproximadamente en volumen de alcohol. Otros disolventes se encuentran fácilmente en la técnica, siendo bien conocidas las características de solubilidad de los reaccionantes. El producto sólido de la reacción, se lava si se desea, para separar los materiales ocluidos de partida, y puede recristalizarse si se 25 desea.

En un procedimiento alternativo, el compuesto en la forma de un halohidrato u otra sal de ácido fuerte, se hace reaccionar a temperatura elevada en un disolvente 30

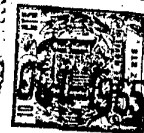
317053



mutuo inerte, con una sal de ácido 2-naftalenosulfónico, y la mezcla de reacción se enfría para cristalizar el producto deseado. La sal del ácido 2-naftalenosulfónico, puede ser apropiadamente la sal de sodio, potasio, calcio, u otra sal soluble de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. El disolvente puede ser etanol acuoso, u otro disolvente mutuo inerte como se indicó anteriormente. La sal subproducto, que resulta de la reacción (por ejemplo, cloruro sódico), se queda en gran parte atrás en la fase líquida cuando se emplea un disolvente acuoso. El producto sólido de reacción, después de la separación de la fase líquida, se lava con agua para separar cualquier material ocluido de partida y el subproducto sal, y luego se re-cristaliza, si se desea, en alcohol acuoso.

En un nuevo procedimiento alternativo, el compuesto base en la forma de una sal de ácido fuerte, se hace reaccionar en solución acuosa, con el mismo ácido 2-naftalenosulfónico, y la sal de 2-naftalenosulfonato deseada del compuesto base, se precipita.

Los compuestos, producto del presente invento, se preparan fácilmente en una suspensión acuosa apropiada para uso pediátrico y general, por homogeneización con un vehículo acuoso de tipo convencional que contiene un agente de suspensión, un agente edulcorante y un material para dar sabor. En tales suspensiones, se encuentra que el gusto del medicamento se reduce al mínimo incorporándole una sal de 2-naftalenosulfonato farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, 2-naftalenosulfonato sódico u otro 2-naftalenosulfonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. La mejora del gusto se observa, aun con proporciones muy



bajas de dicha sal añadida, y al efecto se incrementa con dosis hasta el nivel de saturación. Se prefiere generalmente, adicionar la sal en una proporción entre 1 aproximadamente y 3% en peso aproximadamente de la suspensión total.

En la preparación de los nuevos compuestos y de sus suspensiones, es por supuesto importante, emplear una calidad de ácido 2-naftalenosulfónico o sus sales, que no tengan esencialmente impurezas objetables y particularmente, que no tengan impurezas con propiedades objetables en cuanto al gusto. A este fin, es conveniente generalmente, purificar el grado técnico de 2-naftalenosulfonato sódico que se utiliza comercialmente. Tal purificación, puede efectuarse por un procedimiento, como se indica a continuación: El material de calidad técnica (400 gr), se disuelve en 8 litros de agua destilada a la temperatura ambiente. Se hace una suspensión con la solución y 80 gr. de carbón activo a la temperatura ambiente, se agita durante varios minutos y se filtra. Al filtrado, se añade cloruro sódico (800 gr.) y la mezcla se calienta a ebullición, añadiéndose una pequeña cantidad adicional de agua, la necesaria para producir una solución transparente. La solución se filtra en caliente, dejándola luego enfriar a la temperatura ambiente. El 2-naftalenosulfonato sódico purificado, cristaliza en la solución durante la operación de enfriamiento y se separa por filtración. Los cristales separados, se lavan una vez con la cantidad mínima de agua helada, secándose a continuación.

Los compuestos de 1,2-difenil-2-aciloxi-3-metil-n-butilamina, empleados como materiales de partida, en

317053

29



el presente invento, pueden prepararse por el método descrito en la patente de los E.U.A. 2.728.779 Pohland, expedida el 27 de Diciembre, 1.955.

5 Los N-óxidos de aquél, se preparan fácilmente disolviendo el compuesto afín en un disolvente apropiado, tal como metanol o ácido acético, y haciéndolo reaccionar con un agente oxidante, tal como peróxido de benzoilo, ozono, ácido de Caro neutro o peróxido de hidrógeno. Los derivados N-óxidos, formados así, se aislan por cristalización en el disolvente empleado, y se obtienen en la forma de sólidos cristalinos blancos, que contienen generalmente, una o más moléculas de disolvente de cristalización (por ejemplo, agua, o alcohol).

10

Los isómeros α -l y α -d de los compuestos base del presente invento, pueden obtenerse por distintos caminos. La síntesis descrita en la patente de los E.U.A. 2.728.779, produce la mezcla racémica dl, como producto principal, esta mezcla se separa en los componentes α y β por cristalización fraccionada en etanol acuoso, siendo la fracción α la menos soluble. La fracción α puede separarse entonces de forma apropiada, por reacción con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido dibenzoil-l-tartárico, ácido dibenzoil-d-tartárico, ácido d-canfosulfónico, ácido l-canfosulfónico o semejantes, para formar sales diastereoisómeras que son también separables por cristalización fraccionada. Las fracciones salinas, pueden descomponerse separadamente, para dar los isómeros individuales α -l y α -d del compuesto base.

15

20

25

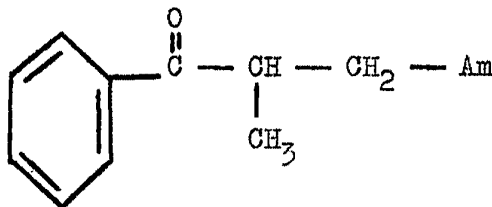
Mientras lo anterior representa una forma efectiva de obtener los compuestos base del presente invento,

30



en la forma ópticamente activa, un método preferido requiere una separación preliminar de la 3-amino-2-metilpropiofenona,

5



10

empleada en la síntesis del compuesto base. Tal separación, puede efectuarse fácilmente, disolviendo la cetona en un disolvente apropiado y haciéndola reaccionar con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido dibenzoil

15

-d-tartárico. La sal diastereoisómera d,d formada así, precipita de la solución y se separa. El isómero l de la cetona, que queda en solución, racemiza fácilmente a temperatura elevada y puede hacerse reaccionar entonces con una nueva cantidad del ácido ópticamente activo, de forma que puede alcanzarse últimamente la completa conversión

20

al diastereoisómero d,d. El diastereoisómero d,d separado, se descompone con hidróxido amónico para separar el d-isómero puro. Este, cuando se hace reaccionar con un haluro de bencilmagnesio, y luego se esterifica con anhídrido propiónico, produce gran cantidad del isómero α-l del

25

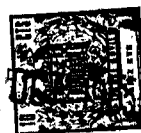
compuesto base deseado, mezclado con una pequeña proporción (10-20%) de un diastereoisómero β, que puede separarse fácilmente a causa de su diferencia de solubilidad, siendo el isómero α - l relativamente insoluble en agua.

30

El invento, se comprenderá más completamente con los siguientes ejemplos específicos. Debe entenderse

317053

29



que los ejemplos son ilustrativos solamente, y no intentan limitar el alcance del invento.

EJEMPLO I

5 Clorhidrato de α -l-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano (26,25 gr, 0,07 moles) y 2-naftalenosulfonato de sodio purificado (17,75 gr. 0,077 moles) se mezclan con 70 ml de etanol y 100 ml de agua destilada y se calientan hasta que se disuelven substancial y completamente. La solución se filtra en caliente, para separar cualquier material no disuelto, y se enfría a continuación a 0°C. aproximadamente. La sal 2-naftalenosulfonato de α -l-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano, cristaliza durante la operación de enfriamiento, y se separa por filtración. Los sólidos de la filtración, se lavan varias veces con agua, y se recristalizan disolviéndolos de nuevo en agua-etanol 100:70 caliente, se filtra y se enfría. El material recristalizado, se lava varias veces con agua, a continuación se seca al aire a las 15 temperaturas ordinarias. El rendimiento, es de 38 gr. aproximadamente, o 96% del teórico. El producto obtenido de esta forma es el monohidrato, un material cristalino blanco, que funde a 108-113°C. y que tiene una solubilidad en agua de 0,15 gramos por 100 ml a 20°C. Por recristalización en benceno, se obtiene en forma anhidra, fundiendo a 162-165°C.

EJEMPLO 2

El clorhidrato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano, se convierte en el derivado 30



de la sal de 2-naftalenosulfonato, según el procedimiento del Ejemplo 1. El producto, es un material cristalino blanco, que tiene el mismo punto de fusión que el isómero α - ℓ .

5

EJEMPLO 3

El clorhidrato de α - ℓ -1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano-N-óxido (58,65 gr.) y el 2-naftalenosulfonato de sodio purificado (37,5 gr.) se mezclan con 175 ml de etanol y 150 ml. de agua destilada, calentándose hasta que se disuelven substancial y completamente. La solución se filtra en caliente, para separar cualquier material no disuelto. Se agrega a continuación agua destilada (50 ml.) con lo cual el 2-naftalenosulfonato de α - ℓ -1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano-N-óxido, se separa por cristalización y se separa por filtración. Los sólidos de la filtración, se lavan con agua, se recristalizan en etanol-agua 70:100 y se secan. El rendimiento es de 81 gr. que corresponde al 95% del teórico. El producto es un material anhidro, blanco, cristalino, que funde a 169-171°C. y que contiene el 60,6% en peso del compuesto base.

10

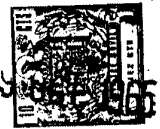
15

20

EJEMPLO 4

25

Una suspensión acuosa antitusiva, que contiene 10,2 mg./ml. de 2-naftalenosulfonato de α - ℓ -1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano calculado como el compuesto base, se prepara según el procedimiento siguiente. La suspensión tiene la composición siguiente:



Parte I

	2-naftalenosulfonato de sodio	gr...	10,0
	Acido cítrico	gr...	4,25
	Ciclamato de sodio	gr...	10,0
5	Sacarina, soluble	gr...	2,0
	Agua, destilada	ml...	500

Parte II

	Metil celulosa, 1.500 cp. al 2%	gr...	3,0
10	Metil celulosa, 4.000 cp. al 2%	gr...	4,5

Parte III

	Sacarosa	gr...	450
--	----------------	-------	-----

Parte IV

15	Glucosa	gr...	150,0
----	---------------	-------	-------

Parte V

20	2-Naftalenosulfonato de α - <u>P</u> -1,2-difenil- 2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobuta no	gr...	17,0
----	--	-------	------

Parte VI

	Emulsión de silicona, 30%	gr...	3,3
25	Agua, destilada	ml...	25,0

Parte VII

	F.D. y C. rojo nº 2	gr...	0,050
	F.D. y C. rojo nº 1	gr...	0,050
30	Agua, destilada	ml...	10,0

317053 29



Parte VIII

Aroma de cereza, imitación	ml...	2,0
Aroma de hueso de cereza, imitación	ml...	0,5

5

Parte IX

Etanol, 95%	ml...	10,5
Parahidroxibenzoato de metilo	gr...	0,3
Parahidroxibenzoato de propilo	gr...	0,15
10 Parahidroxibenzoato de butilo	gr...	0,15
Aceite de menta piperita	ml...	0,1

Parte X

Agua, destilada, cantidad suficiente para 1000,0 ml.

15

La parte I se mezcla, se disuelve y se calienta a 90°C. La parte II, se agrega y se mezcla bien con la solución, agitándose la mezcla mientras se enfría a 30°C. para efectuar la completa disolución. Las partes III y IV se agregan sucesivamente y se disuelven. La parte V, se agrega en la forma de un polvo finamente dividido y se mezcla bien durante 10 minutos. Las partes VI, VII, VIII y IX se agregan sucesivamente y se mezclan bien, después de lo cual, se agrega el agua destilada (parte X) en cantidad suficiente para ajustar el volumen a 1000 ml. La mezcla final, se homogeneiza.

20

25

El producto terminado tiene un agradable aroma a cereza de excelente aceptación en los ensayos con el equipo de catadores.

EJEMPLO 5

30

Una suspensión acuosa, analgésica de 2-naftale-



nosulfonato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano, que contiene 6,0 mg/ml. del compuesto base, expresado como clorhidrato del compuesto base, se prepara usando las proporciones y el procedimiento del Ejemplo IV con las modificaciones siguientes:

Parte V

2-naftalenosulfonato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano gr... 10,0

10

Parte VII

F. D y C. amarillo nº 5 gr... 0,10
 Agua, destilada ml... 10,0

15

Partes VIII y IX

Etanol, 95% ml... 10,5
 Parahidroxibenzoato de metilo gr... 0,3
 Parahidroxibenzoato de propilo gr... 0,15
 Parahidroxibenzoato de butilo gr... 0,15
 Aroma de limón y lima, imitación..... ml... 0,3

20

La suspensión completa tiene un agradable gusto a limón, de excelente aceptación en los ensayos con el equipo de catadores.

25

N O T A

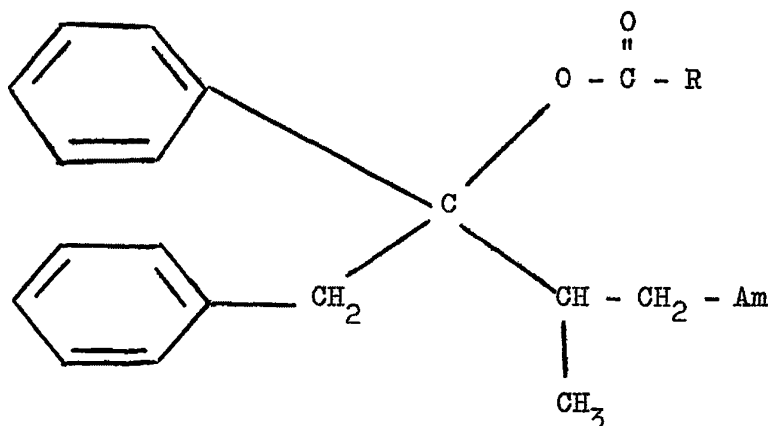
30

Los puntos de invención propia, no nueva, pero



no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

- 5 1.- Un procedimiento para preparar nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de 1,2-difenil-2-aciloxi-3-metil-n-butilamina, que se caracteriza por llevar a una forma terapéuticamente útil de administración un compuesto seleccionado del grupo consistente en las formas alfa-d y alfa-l de una base representada por la fórmula
- 10



- en la que R representa un radical del grupo consistente en metilo y etilo, y Am represente un radical del grupo consistente en dimetilamino, dimetilamino-N-óxido, pirrolidino y pirrolidino-N-óxido, formando la sal 2-naftaleno sulfonato de dicho compuesto de base que tiene propiedades mejoradas analgésicas y antitusivas.
- 15

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de base es hecho reaccionar con ácido 2-naftaleno sulfónico.

- 20 3.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque una sal de ácido fuerte de dicho compuesto de base es hecha reaccionar con una sal de ácido



317053

2-naftaleno sulfónico.

4.- El procedimiento de las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado porque la reacción es llevada a cabo a una elevada temperatura en un disolvente mutuo inerte.

5 5.- El procedimiento de la reivindicación 1, ca-
racterizado porque una sal de ácido fuerte de dicho com-
puesto de base es hecho reaccionar en solución acuosa con
ácido 2-naftaleno sulfónico.

10 6.- El procedimiento para preparar una composi-
ción analgésica mejorada, caracterizado porque la sal
2-naftalenosulfonato de la forma alfa-d de un compuesto
de base que tiene la fórmula indicada en la reivindica-
ción 1 es llevada a una forma farmacéuticamente aceptable
de administración, tal como dándole la forma de tabletas
15 o cápsulas o en suspensión en un medio vehículo extende-
dor farmacéuticamente aceptable.

20 7.- El procedimiento para preparar una composi-
ción antitusiva mejorada, caracterizado porque la sal
2-naftalenosulfonato de la forma alfa- β de un compuesto
de base que tiene la fórmula indicada en la reivindica-
ción 1 es llevada a una forma de administración farmacéu-
ticamente aceptable, tal como dándole la forma de table-
tas o cápsulas o en suspensión en un medio o vehículo ex-
tendedor farmacéuticamente aceptable.

25 8.- El procedimiento de la reivindicación 6 ó 7,
caracterizado porque la sal 2-naftalenosulfonato del com-
puesto de base es homogeneizada con un vehículo farmacéu-
ticamente aceptable y una sal 2-naftaleno sulfonato farma-
cúticamente aceptable.

30 9.- El procedimiento de las reivindicaciones 6

317053



5 u 8, caracterizado porque la sal 2-naftalenosulfonato de la forma alfa-d del compuesto de base empleado es 2-naftalenosulfonato de alfa-d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano o 2-naftalenosulfonato de alfa-d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano-N-óxido.

10 10.- El procedimiento de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porque la sal 2-naftaleno sulfonato de la forma alfa-*l* del compuesto de base empleado es 2-naftalenosulfonato de alfa-*l*-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano o 2-naftalenosulfonato de alfa-*l*-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano-N-óxido.

15 11.- Un procedimiento para preparar nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de 1,2-difenil-2-aciloxi-3-metil-n-butilamina.

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

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

Madrid, 16 ABR. 1966

P. A.

Alberto de Eizaburo
Por Poderes