



PATENTE DE INVENCION

=====

FMC 5227.

\_\_\_\_\_

331 495

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
UNA COMPOSICION HIPOTENSORA".

\_\_\_\_\_

*Solicitante:* FMC CORPORATION, entidad norteamericana,  
residente en : 633 Third Avenue,  
New York, NEW YORK, EE. UU. de A.

\_\_\_\_\_

Este invento se refiere al nuevo compuesto  $\beta$ -estirenosulfonil azida, que es útil como agente hipotensor para el control de la presión sanguínea en los mamíferos y a la preparación del nuevo compuesto.

5.

El predominio y persistencia de la hipertensión y los graves trastornos físicos que están asociados con ella, han impulsado una extensa búsqueda de agentes quimioterapéuticos que puedan ser administrados sin peligro por un largo período de tiempo para reducir la presión sanguínea, particularmente la presión diastólica, sin producir manifestaciones tóxicas desfavorables o efectos adicionales.

5.

Es muy deseable que un agente hipotensor muestre, no solo baja toxicidad y ausencia de efectos adicionales, sino también larga duración de su actividad, uniformidad y estabilidad de acción para que la deseada reducción de la presión sanguínea pueda ser conseguida por la administración de niveles de dosificación sustancialmente constantes que continúen siendo efectivos durante los intervalos más largos que sea posible. La búsqueda de un agente hipotensor que tenga tales propiedades no ha sido completamente satisfactoria.

10.

15.

Se ha descubierto que el compuesto hasta ahora desconocido  $\beta$ -estirenosulfonil azida es un agente hipotensor estable de muy baja toxicidad que muestra una suave y prolongada actividad de alto nivel.

20.

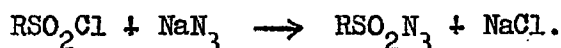
El nuevo compuesto del presente invento es particularmente notable en el aspecto de que muestra actividad antihipertensora en administración oral, y aumentos moderados en el tamaño de una dosis no tóxica, pero efectiva de él, resultan en un aumento proporcional de la duración del efecto hipotensor, pero no en el grado de éste, y sin un aumento observable en manifestación tóxica.

25.

30.



5. El  $\beta$ -estirenosulfonil azida de la presente invención se obtiene fácilmente mediante reacción del correspondiente haluro sulfonil, preferentemente el cloruro sulfonil, con un azida de metal, preferentemente azida de sodio, de acuerdo con la siguiente ecuación:



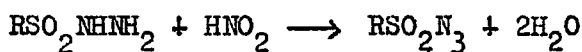
10. El método es similar al descrito para la preparación de p-toluenosulfonil azida por Curtis et. al., Journal für Praktische Chemie, (2) volumen 125, págs. 323-324 (1930). La reacción se efectúa en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetoni-trilo, tetrametilúrea, etanol, acetona y éteres de etilenoglicol y dietilenoglicol. La reacción se efectúa preferentemente a 20-30°C y está terminada en 10-20 horas. Sin embargo, se pueden emplear temperaturas de 0 a 100°C. Se utiliza un exceso de azida de metal, preferentemente aproximadamente un 20%.

20. En general, una solución de un 1,2 moles de azida de sodio, disueltos en un mínimo de agua, se añade con lentitud y refrigerada a 1 mol del cloruro de sulfonilo disuelto o suspendido en unos 200 - 300 cc de alcohol o acetona. Se remueve la mezcla durante 1-2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se separa el cloruro sódico. El producto es diluido entonces con unas cinco veces su volumen de agua, por lo cual se separa la zida en cristales. La  $\beta$ -estirenosulfonil azida puede ser recristalizada en alcohol, acetona, benceno o hexano.

30. La  $\beta$ -estirenosulfonil azida se puede obtener también mediante nitración del sulfonil hidracida corres-



pondiente según se indica por Curtis et al., Supra, págs. 326-327, según la siguiente ecuación:



5. El ácido nítrico se puede preparar por separado o producirse in situ, según métodos conocidos. Por ejemplo, se puede reaccionar un nitrito de metal alcalino con ácido acético o ácido clorhídrico en un medio acuoso. La reacción entre el ácido nitroso y la hidracida sulfonílica es prácticamente instantánea y se termina en pocos minutos. Se puede emplear temperatura ambiente, pero preferentemente se efectúa la reacción a 0°. Al final de la reacción debe haber un ligero exceso de ácido nítrico.

10.

15. Es preferible que la  $\beta$ -estirenosulfonil azida sea manejada en forma diluída puesto que puede ser ligeramente sensible al choque.

EJEMPLO I -

20. Una mezcla de 20,2 gr. de cloruro de  $\beta$ -estireno-sulfonil azida, 9 gr. de azida sódica y 100 cc de acetona fue agitada durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió 5 cc de agua y se continuó la agitación una hora. Entonces la mezcla se virtió sobre hielo. El precipitado cristalino obtenido fue separado del agua madre por decantación, lavado con H<sub>2</sub>O por decantación,

25. secado al vacío y recristalizado en hexano para conseguir 20 gr. de  $\beta$ -estirenosulfonil azida, con punto de fusión a 39-40°C.

|             |         |
|-------------|---------|
| N calculado | 20,08 % |
| N hallado   | 20,05 % |



EJEMPLO II -

5. Un mol de  $\beta$ -estirenosulfonil hidrazida fue disuelto en HCl, 6N acuoso y una solución acuosa saturada de  $\text{NO}_2\text{Na}$  se añadió a  $0^\circ\text{C}$  hasta que hubo exceso indicado por papel KI-almidón y la mezcla agitada durante 30 minutos. La solución fue extraída con éter etílico. El extracto secado sobre un agente desecante convencional, tal como el sulfato sódico y el éter eliminado al vacío para conseguir  $\beta$ -estirenosulfonil azida como un aceite que cristalizó en reposo produciendo un 80 %.

10. El producto se recristalizó en alcohol para dar un producto con punto de fusión a  $42^\circ\text{C}$ .

15. La  $\beta$ -estirenosulfonil azida de este invento, puede ser administrada parenteral, oralmente o en inhalación o pulverización. Para administración oral, puede ser asociada con un vehículo farmacéutico sólido en forma de tableta, píldora, polvo, cápsula u otra unidad de dosificación que sea apropiada para administración oral.

20. Vehículos sólidos apropiados incluyen la lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, y similares. Las grageas o píldoras son en especial apropiadas. Las cápsulas también son particularmente apropiadas. Se pueden usar las cubiertas de cápsulas farmacéuticas típicas como la gelatina.

25. La  $\beta$ -estirenosulfonil azida puede también ser administrada en forma líquida. Para uso oral son apropiadas suspensiones acuosas que contengan del 15 al 40% de sulfonil azida. Se pueden añadir como estabilizantes

30.



5. los agentes dispersantes convencionales. Estas composiciones pueden también contener una pequeña cantidad de alcohol que disolverá en parte la sulfonil azida. Las grasas líquidas no son apropiadas como vehículos porque las sulfonil azidas son muy solubles en estas grasas y, en apariencia tienden a quedar dispersas en la fase grasa del líquido.

10. La  $\beta$ -estirenosulfonil azida puede ser disuelta en polietileno glicol (por ejemplo, Carbowax 300) o cualquier otro vehículo farmacológico inerte en que sea soluble, y usar esta disolución para administración oral o parenteral. Son apropiadas las concentraciones de  $\beta$ -estirenosulfonil azida del 15 al 50 %. Puede también administrarse por inhalación o pulverización nasal de disoluciones o suspensiones, pero no se usa normalmente por la dificultad de controlar la dosificación. Sin embargo, en situaciones agudas en que sea necesaria una inmediata reducción de la presión sanguínea, pueden ser aplicables los inhalantes y pulverizaciones.

15. La determinación de la dosis apropiada para la corrección de la hipertensión se determina por varios factores, tales como la gravedad de la enfermedad y la duración deseada del efecto. La dosis efectiva para pacientes humanos es de unos 25 - 500 mg y con preferencia 50 - 300 miligramos.

- N O T A -

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modifica-

30.



5. ciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con fecha 22 de Septiembre de 1965, bajo el N<sup>o</sup> Ser. 489.426, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION HIPOTENSORA"; caracterizándose por lo siguiente:

10.

15. 1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de una composición hipotensora, caracterizado porque comprende mezclar íntimamente una cantidad de beta-estireno-sulfonil azida con un vehículo inerte apropiado farmacológicamente compatible.

20. 2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se mezclan de 25 a 500 miligramos de beta-estireno-sulfonil azida, con el vehículo inerte, y más preferiblemente de 50 a 300 miligramos.

25. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la beta-estireno-sulfonil azida, se obtiene por reacción de una azida metálica con cloruro de beta-estireno-sulfonilo, o por reacción de beta-estireno-sulfonil hidracida con ácido nitroso.

4<sup>a</sup>.- "Procedimiento para la preparación de una composición hipotensora"; tal y como queda



substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid.

22 SEP 1968

FMC CORPORATION,

J. GOMEZ ACEDO Y MODER

P. Firmado: E. Fernández Ruiz