

Int. Cl: C07C123/00 // A61K 31/155

26



SECCION TECNICA
CLASIFICACION IPC
CLASE A61 - C07
SUBCLASE k c

374940

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

2º CERTIFICADO DE ADICION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS.

Indiana.- USA

ENUNCIADO: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE

LA PATENTE PRINCIPAL No. 372.453 POR:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE BETA-NAFTILACETAMIDINA".

Prioridad: Patente n.º del.....

374949



1 La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar beta-naftilacetamida y las sales áci-
das de adición farmacéuticamente aceptables de la misma.

5 Más específicamente, la presente invención
provee un procedimiento para preparar beta-naftilacetamidi-
na y una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable
de la misma, que comprende hacer reaccionar beta-naftilace-
tamida con un fluoroborato de trietiloxonio, y hacer reac-
10 cionar el fluoroborato de beta-naftilacetaminato así obteni-
do con amoníaco.

La preparación de amidinas mediante reacción
de la amida correspondiente con fluoroborato de trietiloxo-
nio y la conversión del fluoroborato de imidato resultante
al producto deseado mediante reacción con amoníaco, se ha
15 descrito por Weitraub y otros, J. Org. Chem 33, 1979 (1968).

La beta-naftilacetamida es un compuesto hi-
potensor que tiene un efecto hipotensor uniforme y carece
de la elevación de presión sanguínea transitoria antes de
la iniciación de la actividad. En la práctica, la beta-naftil
20 acetamida o una sal ácida de la misma, se administra a un
sujeto que sufre de hipertensión. El nivel de dosis emplea-
do varia de conformidad con la necesidad del sujeto, y de-
pende del tipo y severidad de la hipertensión. En la mayor
parte de los casos, la administración diaria de 10 a 500
25 mg. del compuesto usualmente en la forma de una sal ácida
de adición farmacéuticamente aceptable, no tóxica, sirve
para reducir la presión sanguínea a un nivel seguro, y man-
tenerla en ese nivel. Una cantidad apropiada de la droga
puede darse como una dosis individual una vez al día, o la
30 dosis requerida puede dividirse y darse dosis fraccionadas

374949³



Nº 374.949

12

1 ya sea mediante la vía parenteral u oral, aunque se prefiera el método de administración oral debido a su conveniencia más grande.

5 La beta-naftilacetamidina no provoca la hipertensión transitoria inicial que se nota con compuestos similares, tales como por ejemplo la alfa-naftilacetamidina y las fenilacetamidinas sustituidas. Además el compuesto también posee una relación de actividad-toxicidad más elevada que los compuestos del arte anterior.

10 Para administración oral, la beta-naftilacetamidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede formularse a tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, soluciones o trociscos o similares. Estas formas farmacéuticas comprenden el agente activo en combinación con
15 los excipientes y medios de extensión comunmente empleados, bien conocidos a aquellos expertos en el arte. Típicamente, se mezclan 10 mg. de la sal clorhidrato del compuesto provisto en la presente con un excipiente adecuado, tal como por ejemplo almidón o lactosa, se introducen en una cápsula
20 de gelatina dura, y se administran oralmente de una a cinco veces al día, dependiendo de la severidad del estado de hipertensión. La sal clorhidrato es soluble en agua, y puede administrarse en formas de dosis líquidas que contienen agentes sazonadores adecuados para enmascarar el sabor indeseable del compuesto. Alternativamente, puede administrarse una sal insoluble en agua, como por ejemplo la sal naftalen-sulfonato como una suspensión en un medio acuoso que contiene agentes sazonadores y de coloreo adecuados.

25 Las siguientes composiciones específicas son
30 ilustrativas de aquellas útiles en la administración de los

374949



1969

1 ilustrativas de aquellas útiles en la administración de los compuestos de esta invención.

5 Las cápsulas que contienen clorhidrato de beta-naftilacetamidina se preparan mezclando concienzudamente 2,50 g. de la sal, con 52,50 g. de almidón e introduciendo la mezcla a cápsulas de gelatina dura telescópicas, colocándose 0,22 g. de la mezcla en cada cápsula para proveer una dosis de 10 mg. de clorhidrato de beta-naftilacetamidina por cápsula.

10 El clorhidrato de beta-naftilacetamidina se prepara en forma de tableta mezclando juntos 232 g. de la droga activa, 1624 g. de lactosa, 452 g. de almidón y 12 g. de estearato de magnesio, granulando la mezcla y prensando la mezcla granulada a tabletas ranuradas de un tamaño tal que cada una contiene aproximadamente 10 mg. de la droga activa.

15 Las cápsulas que contienen clorhidrato de beta-naftilacetamidina, se preparan mezclando concienzudamente 14,25 g. de la droga con 168,15 g. de almidón e introduciéndola después en 550 cápsulas, cada una con aproximadamente 0,3 g. de la mezcla, proveyendo así en cada cápsula una cantidad de dosis de 25 mg. de la sal clorhidrato.

20 La preparación del compuesto de esta invención se describe en el siguiente ejemplo ilustrativo.

25 EJEMPLO 1

30 Se disolvieron beta-naftilacetamida 17,1 g. y fluoroborato de trietiloxonio, 19 g. en un litro de dicloruro de metileno seco. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, después del cual tiempo se concentró al vacío a 300 ml., y se agre-

374949



1969

- REIVINDICACIONES -

1

1. MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 372.453 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BETA-NAFTILACETAMIDINA", o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de la misma, caracte-
5 rizadas porque la beta-naftilacetamida se prepara haciendo reaccionar beta-naftilacetamida con un fluoroborato de trialquiloxonio y haciendo reaccionar el fluoroborato beta-naftilacetaminato así obtenido con amoníaco.

5

10

2. MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 372.453 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BETA-NAFTILACETAMIDINA", según la reivindica-
15 ción 1, caracterizadas porque se hace reaccionar la beta-naftilacetamida con fluoroborato de trialquiloxonio en presencia de un disolvente inerte.

15

20

3. MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 372.453 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BETA-NAFTILACETAMIDINA", según la reivindica-
20 ción 2, caracterizadas porque el disolvente es dicloruro de metileno.

25

4. MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 372.453 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BETA-NAFTILACETAMIDINA", según las reivindi-
25 caciones 1, 2 o 3, caracterizadas porque el fluoroborato de trialquiloxonio es fluoroborato de trietiloxonio.

30

5. MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 372.453 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BETA-NAFTILACETAMIDINA", caracterizadas porque
30 el fluoroborato de beta-naftilacetaminato se trata con alcohol amoniacado.

374949



C. 1969

1 6. MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 372.453 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BETA-NAFTILACETAMIDINA", caracterizadas porque el alcohol es etanol.

5 7. MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 372.453 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BETA-NAFTILACETAMIDINA", caracterizadas porque la beta-naftilacetamida así obtenida se hace reaccionar en forma básica con un ácido seleccionado para proporcionar una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable.

10 8. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer el 2º Certificado de Adición que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No. 372.453 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BETA-NAFTILACETAMIDINA".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de siete páginas mecanografiadas.

20 Madrid, 26 Diciembre 1969
BERNARDO UNGRIA
p.p.

25

30