

27



Int. Cl.	C07C

404317

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	
SUBCLASE	

404317

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a .

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana 46206, USA

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE SALES 4-CLORO-M-TOLUENSULFONICAS 6
3,4-DICLOROBENZOSULFONICAS"

fb. Prioridad: Patente estadounidense n. 158.126 del 29.6.71



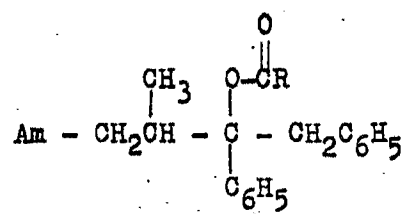
1

Esta invención se refiere a la preparación de sales 4-cloro-m-toluensulfónicas y 3,4-diclorobenzosulfónicas de las formas α-d y α-l de los ésteres acetílico y propionílico de 1,2-difenil-2-hidroxi-3-metil-4-(amino sustituido)butanos.

5

Específicamente, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de las sales 4-cloro-m-toluensulfónicas o 3,4-diclorobenzosulfónicas de las formas α de una base representada por la fórmula:

10



FORMULA I

15

donde R es metilo o etilo y Am es dimetilamino o pirrolidino, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar:

(a) dicha base con ácido 4-cloro-m-toluensulfónico o con ácido 3,4-diclorobenzosulfónico o

(b) una sal de dicha base con ácido 4-cloro-m-toluensulfónico o con ácido 3,4-diclorobenzosulfónico o con sales de dichos ácidos,

20

en presencia de un disolvente inerte común.

25

Las realizaciones preferidas de los productos del procedimiento de esta invención son las sales 4-cloro-m-toluensulfónicas y 3,4-diclorobenzosulfónicas de las formas α-d y α-l de propoxifeno (1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano). El isómero α-d es denominado en adelante d-propoxifeno y el isómero α-l es denominado l-propoxifeno. Las sales de d-propoxifeno y l-propoxifeno de esta invención son compuestos mejorados útiles como analgésicos y antitusivos, respectivamente.

30



1

5

10

15

20

25

30

El propoxifeno posee dos centros de asimetría y, por lo tanto, se presenta en formas diastereoisoméricas. Los diastereoisómeros menos solubles son denominados isómeros α y los más solubles isómeros β . Esta invención se refiere solamente a los isómeros α , ya que se ha encontrado que los isómeros β poseen poca o ninguna actividad farmacéutica. En la patente estadounidense nº 7.728.779 se describe la preparación del α -d,l-racemato como base libre y como ciertas sales de adición con ácido del mismo. La mezcla α -d,l-racémica, aunque farmacológicamente activa, se resuelve en el compuesto α -l que es un excelente antitusivo y el compuesto α -d que es un analgésico de notable utilidad, con poca o ninguna tendencia a producir adicción.

Los compuestos básicos poseen un característico sabor intensamente amargo que plantea problemas en la formación de preparados para uso por administración oral. El sabor constituye un problema especialmente grave en la formación de preparados de los compuestos para uso en forma de suspensiones. Debido a su sabor amargo, no resulta práctico preparar los materiales de propoxifeno de la patente estadounidense nº 2.728.779 en forma de suspensiones pediátricas.

La patente estadounidense nº 3.065.261 describe las sales 2-naftalensulfónicas de d- y l-propoxifeno como compuestos de mejor sabor, buena estabilidad y solubilidad muy pequeña en agua. Estas sales poseen esencialmente la misma actividad farmacéutica que la base libre y están exentas prácticamente por igual de efectos secundarios.

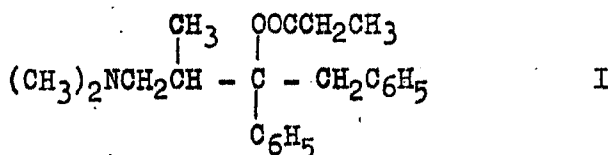
Esta invención implica el descubrimiento de dos nuevas sales de d- y l-propoxifeno. Estas sales resuelven el problema del sabor altamente desagradable del compuesto

404317



1 inicial mientras conservan la actividad farmacológica de-
 seada. Además, estos compuestos son considerablemente menos
 solubles que las sales 2-naftalensulfónicas descritas en la
 patente estadounidense nº 3.065.261. Las sales de esta in-
 5 vención, debido a la mucho menor intensidad de su sabor,
 pueden ser preparadas en forma de suspensiones pediátricas
 de excelente aceptabilidad.

El propoxifeno base empleado en la preparación de las
 composiciones preferidas de esta invención responde a la si-
 10 guiente fórmula:



15 Las sales 4-cloro-m-toluensulfonato y 3,4-dicloro-
 benzosulfonato de d y l-propoxifeno son solo ligeramente so-
 lubles en agua: 0,72 mg/ml (a 33°C) para el α-d y α-l-4-clo-
 ro-m-toluensulfonato y 0,38 mg/ml (a 25°C) para el α-d- y
 α-l-3,4-diclorobenzosulfonato. Las velocidades de solución
 son muy bajas, 0,075 mg/ml al cabo de 1 hora para las sales
 20 4-cloro-m-toluensulfonato de d- y l-propoxifeno y 0,2 mg/ml
 al cabo de 1 hora para los 3,4-diclorobenzosulfonatos. Es-
 tas características de solubilidad proporcionan una libera-
 ción retardada altamente deseable del efecto analgésico y
 antitusivo de estos compuestos. Las sales de esta invención
 25 también tienen un sabor agradable de excelente aceptabilidad
 cuando son formuladas en suspensiones para administración
 oral. Estas propiedades de sabor se encuentran en marcado
 contraste con el sabor amargo de la base libre de los hidro-
 cloruros de α-d y α-l-propoxifeno. Asimismo, las sales de
 30 esta invención presentan características de formulación que

40431727



1 facilitan su combinación en una forma de dosificación oral
con aspirina, con excelentes propiedades de sabor y mayor
estabilidad que el hidrocioruro o el 2-naftalensulfonato.

5 Las sales preferidas de esta invención son fácilmente
te preparadas haciendo reaccionar el propoxifeno básico en
forma de hidrohialuro o de otra sal de ácido fuerte, a tempe-
raturas elevadas, en un disolvente inerte común, con una sal
de ácido 4-cloro-m-toluensulfónico o de ácido 3,4-dicloro-
10 benzosulfónico, seguido de enfriamiento de la mezcla de reac-
ción para cristalizar la sal de propoxifeno deseada. Pueden
emplearse adecuadamente las sales del ácido de sodio, pota-
sio, calcio o de otro metal alcalino o alcalino-térreo solu-
bles. El disolvente puede ser etanol acuoso, metanol u otro
15 disolvente inerte común. Preferiblemente el disolvente es
una solución acuosa de un alcohol miscible con agua que con-
tiene alrededor de 25 a 50 % en volumen del alcohol. Como
las características de solubilidad de las sustancias reaccio-
nantes son muy conocidas, pueden determinarse fácilmente
otros disolventes. El producto de reacción sólido deseado
20 puede ser separado de la fase líquida, quedando como subpro-
ducto la sal resultante de la reacción (v.g. cloruro sódico)
en la fase líquida cuando se utiliza un disolvente acuoso.
Después de la separación, el producto de reacción sólido se
lava con agua para eliminar cualquier subproducto salino
25 ocluido y después se recristaliza, si se desea, en alcohol
acuoso.

30 En la preparación de las nuevas sales de esta inven-
ción pueden utilizarse otras técnicas; por ejemplo, disol-
viendo el compuesto básico y un ligero exceso molar del áci-
do 4-cloro-m-toluensulfónico o del ácido 3,4-diclorobenzo-



1 sulfónico en un disolvente inerte común, a temperaturas ele-
vadas y después filtrando para separar la sustancia no di-
suelta, seguido de enfriamiento, con lo que cristalizan con
buen rendimiento las sales deseadas del compuesto básico.
5 La separación de las sales del compuesto básico puede reali-
zarse por filtración o similar.

En otro posible procedimiento, el compuesto básico
en forma de sal de ácido fuerte puede reaccionar en solu-
ción acuosa con el ácido 4-cloro-m-toluensulfónico o con el
10 propio ácido 3,4-diclorobenzosulfónico y la sal correspon-
diente deseada del compuesto básico es precipitada de la so-
lución.

Los productos de esta invención son preparados fácil-
mente en forma de suspensión acuosa adecuada para uso pediat-
15 rico y general, por homogeneización con un vehículo acuoso
del tipo convencional que contenga un agente suspensor, un
agente edulcorante y una sustancia aromatizante.

Una realización preferida de esta invención compren-
de las suspensiones acuosas a las que se ha incorporado un
20 4-cloro-m-toluensulfonato o un 3,4-diclorobenzosulfonato
farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un sulfonato de
sodio o de otro metal alcalino o alcalino-térreo, para re-
ducir al mínimo el sabor del medicamento. Se observa una
mejora del sabor incluso con proporciones muy bajas de es-
25 tas sales añadidas y el efecto es aumentado a proporciones
que llegan hasta el nivel de saturación. En general, se
prefiere añadir la sal en una proporción comprendida entre
1 y 3 % aproximadamente, respecto al peso de la suspensión
total.

30 En la preparación de los nuevos compuestos y de sus

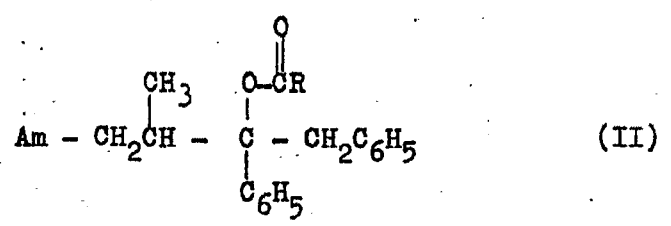


1
5
10
15
20
25
30

suspensiones, naturalmente es importante emplear una calidad de ácido 4-cloro-m-toluensulfónico y de ácido 3,4-diclorobenzosulfónico, o de sus sales, que no contengan esencialmente impurezas que sean objetables desde el punto de vista farmacéutico y en especial que no contengan impurezas con propiedades de sabor objetables.

La preparación del propoxifeno racémico y su resolución en sus formas dextrógira y levógira son muy conocidas, por ejemplo véanse las patentes estadounidenses números 2.728,779 y 3.065.261 y J. Am. Chem. Soc., 77, 3400 (1955) y J. Am. Chem. Soc., 75J 4458 (1953).

Los compuestos básicos citados en estas patentes son representados por la siguiente fórmula:



donde R es metilo o etilo y Am es dimetilamino o pirrolidino. Esta fórmula comprende el propoxifeno y sus derivados estrechamente relacionados, cuyos isómeros α-d y α-l, como el propoxifeno, presentan actividad analgésica y antitusiva. Los 4-cloro-m-toluensulfonatos y los 3,4-diclorobenzosulfonatos de los compuestos representados por (II) constituyen por lo tanto una realización de este invento.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención más específicamente.

EJEMPLO 1

Se disuelven 2,28 g (0,01 moles) de 4-cloro-m-toluensulfonato sódico purificado en 20 cc de agua. A 30 cc de agua se añaden 3,75 g (0,01 moles) de hidrocioruro de

404317 27



1 l-propoxifeno, calentando hasta que se ha disuelto todo el
sólido. Después se combinan estas soluciones y forman un
precipitado cristalino denso, que se disuelve por adición
de 50 cc de metanol y calentando. Esta solución se filtra
5 y calienta para separar la materia no disuelta. El filtrado
se diluye con agua destilada hasta unos 200 cc y se deja en
reposo. Por cristalización se separan grandes plaquetas bri-
llantes que se filtran; peso: 4,7 g. Por análisis se deter-
mina que el producto obtenido de esta forma contiene 57,2 %
10 de propoxifeno básico, 3,16 % de agua y tiene una solubili-
dad en agua de 0,72 mg/ml a 33°C. La velocidad de disolu-
ción es muy lenta, solamente alrededor de 0,075 mg/ml al
cabo de 1 hora.

EJEMPLO 2

15 El hidrocioruro de α -d-propoxifeno se convierte en
el 4-cloro-m-toluensulfonato por el procedimiento del Ejem-
plo 1. El producto es una sustancia cristalina blanca con
el mismo punto de fusión y la misma solubilidad que el isó-
mero α -l.

20 El siguiente ejemplo indica que no es necesario pu-
rificar la sal sulfónica. En este ejemplo se emplean resi-
duos de 4-cloro-m-toluensulfonato sódico en la preparación
de la sal de d-propoxifeno.

EJEMPLO 3

25 Se llevan a ebullición 114 g de 4-cloro-m-toluensul-
fonato sódico en 500 cc de agua, se filtra, se enfría y re-
cristaliza. La sustancia recristalizada contiene la sal só-
dica purificada. El filtrado contiene 4-cloro-m-toluensulfo-
nato sódico impuro. A este filtrado se añaden 15 g de hidro-
cloruro de d-propoxifeno en 200 cc de etanol. El precipita-
30

404317



1 do inmediatamente formado se recoge y lava con agua y se se-
ca en estufa de vacío. Se obtienen 20 g de 4-cloro-m-toluen-
sulfonato de d-propoxifeno con un punto de fusión de 126-
132°C. Este producto se recristaliza en una mezcla de etanol
5 y agua (100 cc de etanol y 150 cc de agua) y se enfría du-
rante la noche. El sólido así formado se filtra y lava con
agua seguido de secado al aire, utilizando una lámpara calo-
rífica, para obtener 17,8 g de la sal 4-cloro-m-toluensul-
fonato de d-propoxifeno, con un punto de fusión de 125-
10 133°C y una solubilidad de 0,72 mg/ml en agua a 33°C. El
análisis del producto indica un 59,1 % de propoxifeno bási-
co y 3,11 % de agua. El sabor de este producto no difiere
significativamente del obtenido empleando 4-cloro-m-toluen-
sulfonato sódico purificado.

15 EJEMPLO 4

Se convierte hidrocloreuro de α -d-propoxifeno en la
sal 3,4-diclorobenzosulfónica por el procedimiento del Ejem-
plo 1, a excepción de que en lugar de toluensulfonato se
utiliza una cantidad equimolecular de 3,4-diclorobenzosul-
fonato sódico. El producto es una sustancia cristalina blan-
ca (grandes plaquetas brillantes) que funde a 120-130°C y
20 tiene una solubilidad de 0,38 mg/ml (a 25°C). Análisis:
57,9 % de propoxifeno y 3,3 % de agua.

25 EJEMPLO 5

Se prepara 3,4-diclorobenzosulfonato de α -l-propoxi-
feno a partir de hidrocloreuro de α -l-propoxifeno, como en
el Ejemplo 4. El producto es una sustancia cristalina blan-
ca brillante, con el mismo punto de fusión y la misma solu-
bilidad que el isómero α -d.

30 Los hidrocloreuros de los compuestos básicos de fór-

404317



- 1 mula II pueden ser convertidos en los correspondientes sul-
fonatos por reacción de 1 mol de 4-cloro-m-toluensulfonato
sódico y 1 mol del compuesto básico seleccionado de acuerdo
con el procedimiento del Ejemplo 1, para producir los si-
5 guientes compuestos nuevos:
4-cloro-m-toluensulfonato de α -l-1,2-difenil-2-propionoxi-
3-metil-4-dimetilaminobutano,
4-cloro-m-toluensulfonato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-
3-metil-4-dimetilaminobutano,
10 4-cloro-m-toluensulfonato de α -l-1,2-difenil-2-acetoxi-3-
metil-4-dimetilaminobutano,
4-cloro-m-toluensulfonato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-
3-metil-4-pirrolidinobutano,
3,4-diclorobenzosulfonato de α -l-1,2-difenil-2-propionoxi-
15 3-metil-4-dimetilaminobutano,
3,4-diclorobenzosulfonato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-
3-metil-4-dimetilaminobutano,
3,4-diclorobenzosulfonato de α -l-1,2-difenil-2-acetoxi-3-
metil-4-dimetilaminobutano, o
20 3,4-diclorobenzosulfonato de α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-
3-metil-4-pirrolidinobutano.

EJEMPLO 6

Se prepara una suspensión acuosa analgésica que con-
tiene 20 mg/ml de 4-cloro-m-toluensulfonato de α -d-propoxi-
25 feno, de acuerdo con el siguiente procedimiento. La suspen-
sión tiene la siguiente composición:



404317

1	<u>Parte I</u>	
	4-cloro-m-toluensulfonato sódico ácido	20,0 g
	ácido cítrico	4,25 g
	sacarina soluble	5,0 g
5	agua destilada	450 ml
	<u>Parte II</u>	
	metilcelulosa, 1500 cp al 2 %	5,0 g
	metilcelulosa, 4000 cp al 2 %	1,0 g
	<u>Parte III</u>	
10	sacarosa	600,0 g
	<u>Parte IV</u>	
	glucosa	100 g
	<u>Parte V</u>	
	4-cloro-m-toluensulfonato de α-d-propoxifeno	20,3 g
15	<u>Parte VI</u>	
	emulsión de silicona al 30 %	3,3 g
	agua destilada	10 ml
	<u>Parte VII</u>	
	rojo F.D. and C. nº 2	0,05 g
20	amarillo F.D. and C. nº 6	0,01 g
	agua destilada	10 ml
	<u>Parte VIII</u>	
	aroma de cereza, imitación	2,0 ml
	aroma de hueso de cereza, imitación	0,5 ml
25	<u>Parte IX</u>	
	etanol al 95 %	10,5 ml
	parahidroxibenzoato de metilo	0,3 g
	parahidroxibenzoato de propilo	0,15 g
	parahidroxibenzoato de butilo	0,15 g
30	aceite de menta	0,01 ml



404317²

1

Parte X

agua destilada, c.s. hasta 1000,0 ml

5

Se mezcla la Parte I, se disuelve y calienta a 90°C. Se añade la Parte II y se mezcla bien con la solución y la mezcla se agita mientras se enfría a 30°C para efectuar la disolución completa. Sucesivamente se añaden y disuelven las Partes III y IV. Se añade la Parte V en forma de polvo finamente dividido y se mezcla bien durante 10 minutos. Sucesivamente se añaden y se mezclan bien las Partes VI, VII, VIII y IX, después de lo cual se añade agua destilada (Parte X) en cantidad suficiente para ajustar el volumen a 1000 ml. La mezcla final es homogeneizada.

10

El producto completo tiene un agradable sabor a cereza de excelente aceptabilidad en los ensayos con el panel de catadores.

15

EJEMPLO 7

Se prepara una suspensión acuosa antitusiva que contiene 17,5 mg/ml de 4-cloro-m-toluensulfonato de α -l-propoxifeno, empleando las proporciones y procedimientos del Ejemplo 6, con las siguientes modificaciones:

20

Parte V

4-cloro-m-toluensulfonato de α -l-propoxifeno 17,5 g

Parte VII

amarillo F.D. and C. n° 5 0,1 g

25

agua destilada 10 ml

Parte VII y IX

etanol al 95 % 10,5 ml

parahidroxibenzoato de metilo 0,3 g

parahidroxibenzoato de propilo 0,15 g

30

parahidroxibenzoato de butilo 0,15 g

aroma de limón-lima, imitación 0,3 ml

404317 27



1 La suspensión terminada tiene un agradable sabor cí-
trico de excelente aceptabilidad en los ensayos con un pa-
nel de catadores.

5 La toxicidad de las sales 4-cloro-m-toluensulfonato
y 3,4-diclorobenzosulfonato de α -d y α -l-propoxifeno de
esta invención se determina administrándolas por vía oral
a ratones en ayunas. Después de 7 días de observación, la
10 DL_{50} (dosis a la cual mueren la mitad de los ratones some-
tidos a prueba) de estas nuevas sales es, en cada caso, su-
perior a 1000 mg/kg. Determinada por el mismo método, la
toxicidad del 2-naftalensulfonato de d-propoxifeno es
 $DL_{50} = 765 \pm 126$ mg/kg.

15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

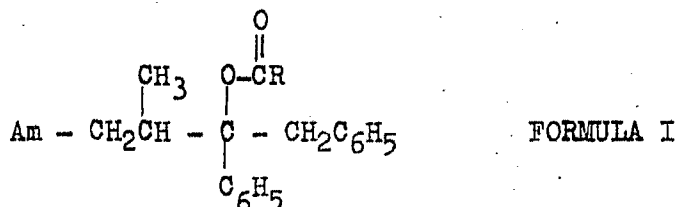
30

404317



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de sales 4-cloro-m-toluensulfónicas o 3,4-diclorobenzosulfónicas de las formas a de una base representada por la fórmula:



donde R es metilo o etilo y Am es dimetilamino o pirrolidino, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar:

(a) dicha base con ácido 4-cloro-m-toluensulfónico o con ácido 3,4-diclorobenzosulfónico; o

(b) una sal ácida de dicha base con ácido 4-cloro-m-toluensulfónico o con ácido 3,4-diclorobenzosulfónico o con sales de dichos ácidos;

en presencia de un disolvente inerte común.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar una sal de ácido fuerte de la base de Fórmula I con una sal de metal alcalino o alcalino-térreo de ácido 4-cloro-m-toluensulfónico o de ácido 3,4-diclorobenzosulfónico, en un disolvente inerte común y a temperatura elevada.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por disolver la base de Fórmula I y un exceso molar de ácido 4-cloro-m-toluensulfónico o de ácido 3,4-diclorobenzosulfónico en un disolvente inerte común, a temperatura elevada, filtrar la solución y enfriar el filtrado.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar una sal de ácido fuerte de

30



404317

1 la base de Fórmula I, en solución acuosa, con ácido 4-cloro-
m-toluensulfónico o con ácido 3,4-diclorobenzosulfónico.

5 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivind-
dicaciones 1 a 3, caracterizado porque el disolvente inerte
común es un alcohol inferior acuoso.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, ca-
racterizado por hacer reaccionar hidrocloreuro de α -l-propo-
xifeno con 4-cloro-m-toluensulfonato sódico en metanol acuo-
so.

10 7. Un procedimiento según la Reivindicación 2, ca-
racterizado por hacer reaccionar hidrocloreuro de α -d-propo-
xifeno con 4-cloro-m-toluensulfonato sódico en etanol acuo-
so.

15 8. Un procedimiento según la Reivindicación 2, ca-
racterizado por hacer reaccionar hidrocloreuro de α -d-propo-
xifeno con 3,4-diclorobenzosulfonato sódico en un alcohol in-
ferior acuoso.

20 9. Un procedimiento según la Reivindicación 2, ca-
racterizado por hacer reaccionar hidrocloreuro de α -l-propo-
xifeno con 3,4-diclorobenzosulfonato sódico en un alcohol
inferior acuoso.

25 10.- Se reivindica por último como objeto sobre el -
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES 4-CLORO-M-
TOLUENSULFONICAS ó 3,4-DICLOROBENZOSULFONICAS".

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

Madrid, 27 de Junio 1972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

