

404739

29 JUL 1972



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

P.- 51.319
LU 304-1 Spa

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC.

entidad norteamericana

Int. Cl.²: C07c, A61k

con domicilio en Neponset Street, Worcester, Mass.
01606, Estados Unidos de América

por: "UN METODO DE PREPARAR 2-AMINO-2'6'-PROPIONOXILIDIDA"

(Clase Internacional C07c, A61k)

404739

29



El presente invento se refiere al nuevo compuesto 2-amino-2',6'-propionoxilidida, al método para preparar este compuesto, y a su utilización como droga antiarrítmica en mamíferos.

5 Siempre, desde la introducción de intensivos cuidados de la coronaria, se ha puesto énfasis en el tratamiento de extrasístoles ventriculares y otras arritmias cardíacas. Ninguna droga convencional es enteramente satisfactoria para reprimir a largo plazo tales arritmias.

10 Se han utilizado drogas tales como quinidina, procainamida, propanolol y difenilhidantoína (fenitoina Brit. Pharm), pero éstas exhiben efectos secundarios indeseables. Ciertos derivados fenoxílicos de aminopropano también han sido estudiados, pero su acción sobre el sistema nervioso central es similar a la de la fenitoina. Proceedings of the British Pharmacological Society, volumen 39, página 183 P, (1970). Además de los compuestos arriba mencionados, otros preparados farmacéuticos exhiben propiedades antiarrítmicas. Por ejemplo, el anestésico local,

15 xilocaína (lidocaína), cuyo nombre químico es 2-dietilamino-2',6'-acetoxilidida, es una droga antiarrítmica apropiada para utilizarse por vía intravenosa o intramuscular, Parkinson, P. I., y otros, Brit. Med. J. Vol. 2, páginas 29 y 30, (1970) y The Merck Index, 8ª edición (Merck & Company, Inc., Rahway, Nueva Jersey, 1968), página 618,

20

25

23-7-72

404739



5 pero no es eficaz por vía oral debido a los bajos niveles de la droga en la sangre. Eisinger y Hellier, Lancet, 1969, II, 1303 y Boyes y otros, Clin. Pharmacol. Therap. 12, Nº 1, páginas 105-116 (1971). Cuando la lidocaína es administrada por vía oral se produce una pronunciada pérdida de la droga, debida probablemente a las funciones del hígado, a través del cual ha de pasar inmediatamente la mayor parte de la droga después de absorción desde el tracto intestinal. La duración de estos niveles en la sangre obtenidos con lidocaína es también bastante corta, impidiendo de este modo una larga duración de la protección.

10 Es sabido también que ciertas 2-amino-tetralinas exhiben propiedades antiarrítmicas. D. M. Graeff y otros, Journal of Medicinal Chemistry, volumen 14, páginas 60-62 (1971).

15 El presente invento se refiere al compuesto 2-amino-2',6'-propionoxilidida, al método para su preparación y a la utilización del mismo como droga antiarrítmica. El compuesto del invento reivindicado y sus sales terapéuticamente aceptables, incluso cuando son administrados por vía oral, proporcionan un nivel relativamente elevado de la droga en la sangre. La duración del nivel en la sangre es también relativamente larga.

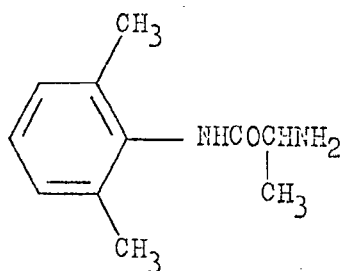
20 El compuesto 2-amino-2',6'-propionoxilidida tiene la siguiente fórmula estructural:

23-7-72

404739



5



10

15

Es sintetizado preferiblemente saturando una suspensión de 2-bromo-2',6'-propionoxilidida en una mezcla de alcohol y amoníaco acuoso con amoníaco gaseoso a la temperatura ambiente, con agitación mecánica. Cuando la 2-amino-2',6'-propionoxilidida se requiere en forma de una sal terapéuticamente aceptable, el procedimiento puede incluir la etapa de convertir la forma normal de base, descrita por la fórmula estructural antedicha, en la sal deseada haciéndola reaccionar con el ácido apropiado.

20

25

La expresión "sal terapéuticamente aceptable" es admitida en la técnica para designar una sal por adición de ácido que es fisiológicamente inocua cuando es administrada en dosis y a intervalos (es decir frecuencia de administración) que es eficaz para la utilización terapéutica indicada del compuesto original. Las sales por adición de ácido terapéuticamente aceptables típicas de 2-amino-2',6'-propionoxilidida incluyen, aunque sin estar

404739

29 J



limitadas a ellas, las sales de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como los ácidos succínico y tartárico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metano-sulfónico.

5

En la práctica clínica, los derivados del invento serán normalmente administrados por vía oral o por inyección en la forma de preparados farmacéuticos que comprenden el ingrediente activo en la forma de la base libre o de una de las sales terapéuticamente aceptables comunes, por ejemplo el clorhidrato, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido o una cápsula ingerible. Usualmente, la sustancia activa constituirá entre 0,1' y 10% en peso del preparado, tal como, por ejemplo, en una solución acuosa en la forma de su sal de ácido soluble, aunque cuando está presente en la forma de preparados sólidos, es decir tabletas o cápsulas, la concentración de los compuestos del invento reivindicado puede estar presente en cantidad hasta de 100% en peso de la tableta o cápsula.

10

15

20

Preparados farmacéuticos en la forma de unidades de dosificación de 100 a 250 mg cada una, para administración por vía oral, pueden ser formados mezclando o bien la base o bien la forma de sal de ácido con un

25

23-7-72

404739



excipiente pulverulento sólido. Ejemplos de éste son lac-
tosa, sacarosa, sorbitol, manitol, y almidones tales como
fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina; deriva-
dos de celulosa, y gelatina. El excipiente puede estar
5 constituido también por lubricantes tales como estearato
de magnesio o de calcio, una Carbowax u otra cera de po-
lietilénglicol comprimida para formar tabletas o núcleos
que luego pueden ser recubiertos con una solución concen-
trada de azúcar que puede contener también goma arábica,
10 gelatina, talco y/o dióxido de titanio, o que puede ser
recubierta alternativamente con un barniz disuelto en un
disolvente orgánico fácilmente volátil o una mezcla de
disolventes orgánicos. Se pueden añadir colorantes a es-
tos recubrimientos. Se obtienen tabletas de liberación
15 retardada utilizando varias capas de la droga activa, se-
paradas por recubrimientos de disolución lenta. Otro mo-
do de preparar tabletas de liberación retardada consiste
en dividir la dosis de la droga activa en gránulos con
recubrimientos de diferentes espesores, y comprimir los
20 gránulos a la forma de tabletas juntamente con la sustan-
cia de excipiente. La sustancia activa puede ser incorpo-
rada también en tabletas de disolución lenta hechas de
sustancias grasas y céreas, o puede ser distribuida de
modo uniforme en una tableta o una sustancia insoluble,
25 tal como una sustancia plástica fisiológicamente inerte

404739

28 JUL 1958



tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos número 3.317.394 de Fryklof.

5 Cápsulas de gelatina blanda (cápsulas cerradas con forma de perla) y otras cápsulas cerradas consisten, por ejemplo, en una mezcla de gelatina y glicerina, y pueden contener mezclas de la sustancia activa con un aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura contienen 10 granulados de la sustancia activa con excipientes pulverulentos sólidos tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, o almidones tales como fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, o derivados de celulosa o gelatina así como estearato de magnesio o ácido esteárico. La unidad de dosificación para todas estas cápsulas puede oscilar entre 100 y 250 mg bien sea para la base bien sea para la sal por adición de ácido. 15

20 Para administración por vía parenteral por medio de inyección, los preparados del invento comprenden de modo ventajoso una solución acuosa de una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable y soluble en agua de la sustancia activa y opcionalmente contiene también un agente estabilizador y/o una sustancia tampón. Las 25 soluciones pueden ser hechas isotónicas mediante la adición de cloruro de sodio. La unidad de dosificación preferida para estas soluciones es también de 100 a 250 mg de 2-amino-2',6'-propionoxilidida o de sus sales terapéu-



ticamente aceptables.

La aptitud de la 2-amino-2',6'-propionoxilida para suprimir arritmias cardiacas ha sido demostrada tanto en ratones como en perros.

5 Los experimentos con ratones se realizaron de acuerdo con una modificación del método descrito por J. W. Lawson, "Antiarrhythmic activity of some isoquinoline derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse" ("Actividad antiarrítmica de algunos derivados de isoquinoleína determinada por un método de exploración rápida en el ratón"), J. Pharm. Exp. Therap., Volumen 160, páginas 22 a 31 (1968). Este método está basado en la observación de que cuando un ratón no anes-
10 tesiado y no tratado es expuesto a vapor de cloroformo, su respiración cesa pronto y en ese momento tanto la inspección electrocardiográfica como la visual revelan que los ventrículos cardiacos están fibrilándose. Si el ratón es tratado de modo apropiado con agentes antiarrítmicos conocidos antes de ser expuesto a cloroformo, el
15 fallo respiratorio no está acompañado por fibrilación ventricular.

Grupos de 10 ratones albinos hembra Swiss (HAM/ICR), cada uno de los cuales pesaba 18 a 25 g, fueron tratados previamente con una dosis (aproximadamente
25 $DL_{0,1}$ - la dosis para matar uno entre un millar) de 2-ami

404739

29 JUL 1972



no-2',6'-propionoxilidida a los 10, 20, 40, 80 y/o 160 minutos, respectivamente, antes de ser colocado en un vaso de boca ancha de 2000 ml que contenía algodón y 50 ml de cloroformo. Inmediatamente después de haber cesado la respiración, cada uno de los ratones fue retirado del vaso, se abrió su tórax y se examinó su corazón para comprobar la presencia o ausencia de fibrilación ventricular. Luego se confirmó la naturaleza del ritmo cardiaco mediante registros electrocardiográficos. Cuando no era evidente la fibrilación, el corazón fue tocado con forceps. Se consideró que el corazón estaba fibrilado cuando existían movimientos trémulos y finos sobre la superficie del ventrículo y persistían durante al menos 5 segundos después de la toracotomía o el estímulo mecánico. Se consideró ausente la fibrilación ventricular en aquellos animales en los cuales era evidente la actividad ventricular coordinada de acuerdo con tales métodos.

La siguiente tabla muestra los efectos obtenidos administrando lidocaína, quinidina, procaïnemida y 2-amino-2',6'-propionoxilidida:

25

23-7-72

404739

404739



TABLA I

TOXICIDAD CON AGUA Y EFECTOS ANTIPTILÓRICOS

PROPORCIÓN DE RATONES EN CADA GRUPO QUE HAN SIDO PROTEGIDOS CONTRA LA FIBRILACION CON LA DL_{0,1}

EN RATONES

PROPORCIÓN DE RATONES EN CADA GRUPO QUE TAMBIEN ATAXIA JUSTAMENTE ANTES DE COMENZAR CON CHCl₃

MORTALIDAD EN 24 HORAS (mg/kg)

(TIEMPO DE ADMINISTRACION DE DROGA ANTES DE PROVOCAR CON CHCl₃)

DROGAS	DL ₅₀	DL _{0,1}	(minutos)							
			5	10	20	40	80	160		
QUINIDINA(=)	382	348	-	-	10/10	9/9	9/9	-	-	-
PROCAINAMI- DA (**)	643	248	0/10	1/10	0/10	-	-	-	-	-
LIDOCAI- NA (**)	224	154	-	9/10	10/10	7/10	0/10	0/10	0/10	-
2-AMINO- -2',6'-PRO- FENOXILIDI	529	382	-	-	9/10	9/10	10/10	10/10	9/10	9/10

(=) En forma de la sal sulfato

(**) en forma de la sal cloruro.

10-111

404739

TABLA I

TOXICIDAD ORAL AGUDA Y EFECTOS ANTIFIBRILATORIOS EN RATONES											
DROGAS	MORTALIDAD EN 24 HORAS (mg/kg)		PROPORCION DE RATONES EN CADA GRUPO QUE HAN SIDO PROTEGIDOS CONTRA LA FIBRILACION CON LA DL _{0,1}						PROPORCION DE F ATAXIA JUSTAMENTE (TIEMPO DE ADMINISTRACION DE LA DROGA ANTES DE PROVOCAR CON CHCl ₃)		
	DL ₅₀	DL _{0,1}	(minutos)						5	10	20
			5	10	20	40	80	160	min	min	mi
QUINIDINA (≡)	382	348	-	-	10/10	9/9	9/9	-	-	-	0/
PROCAINAMI- DA (≡≡)	643	248	0/10	1/10	0/10	-	-	-	0/10	0/10	0/
LIDOCAI- NA (≡≡)	224	154	-	9/10	10/10	7/10	0/10	-	-	0/10	9/
2-AMINO- -2',6'-PRO- PIONOXILIDI DA (≡≡)	529	382	-	-	9/10	9/10	10/10	9/10	-	-	10/

(≡) En forma de la sal sulfato

(≡≡) en forma de la sal cloruro.

POOR
QUALITY

404739



TABLA I

3 ANTIFIBRILATORIOS			EN RATONES					
ONES EN CADA GRUPO			PROPORCION DE RATONES EN CADA GRUPO QUE TIENEN					
EGIDOS CONTRA LA			ATAXIA JUSTAMENTE ANTES DE COMBATIR CON CHCl ₃					
DL _{0,1}			(TIEMPO DE ADMINISTRACION DE DROGA ANTES DE					
STRACION DE LA DRO			PROVOCAR CON CHCl ₃)					
OCAR CON CHCl ₃)								
os)								
40	80	160	5 min	10 min	20 min	40 min	80 min	160 min
9/9	9/9	-	-	-	0/10	2/10 ⁺	9/9 (suave)	-
						1 muerte	1 muerte	
-	-	-	0/10	0/10	0/10	-	-	-
7/10	0/10	-	-	0/10	9/10	0/10	0/10	-
9/10	10/10	9/10	-	-	10/10	10/10	8/10	5/10

-10- Pri

POOR QUALITY



El compuesto 2-amino-2',6'-propionoxilidida fue ensayado también con perros, de acuerdo con una modificación del método descrito por A. S. Harris en "Delayed Development of Ventricular Ectopic Rhythms Following Experimental Coronary Occlusions" ("Desarrollo retardado de ritmos ectópicos ventriculares después de oclusiones coronarias experimentales", Circ. Volumen 1, páginas 1.318-1.328 (1.950). En este método, los perros fueron anestesiados, el corazón fue expuesto, y el ramal descendente anterior de la arteria coronaria izquierda fue ligado en dos etapas. El tórax fue cerrado y al perro se le permitió recuperarse de la anestesia. A lo largo de los primeros 2 a 3 días después de esta operación quirúrgica, los electrocardiogramas han revelado la presencia de arritmias ventriculares y se ha mostrado que estas arritmias son suprimidas por agentes antiarrítmicos conocidos. B.B. Clark y J. R. Cummings "Arrhythmias Following Experimental Coronary Occlusion and Their Response to Drugs", ("Arritmias después de oclusión coronaria experimental y su respuesta a las drogas") Annals New York Academy of Sciences, Volumen 65, páginas 543-551 (1956). Con el fin de ensayar el efecto que la 2-amino-2',6'-propionoxilidida tiene sobre estas arritmias, perros no anestesiados fueron apoyados en angarillas de lona y fueron tratados por vía intravenosa o por vía oral con la droga.

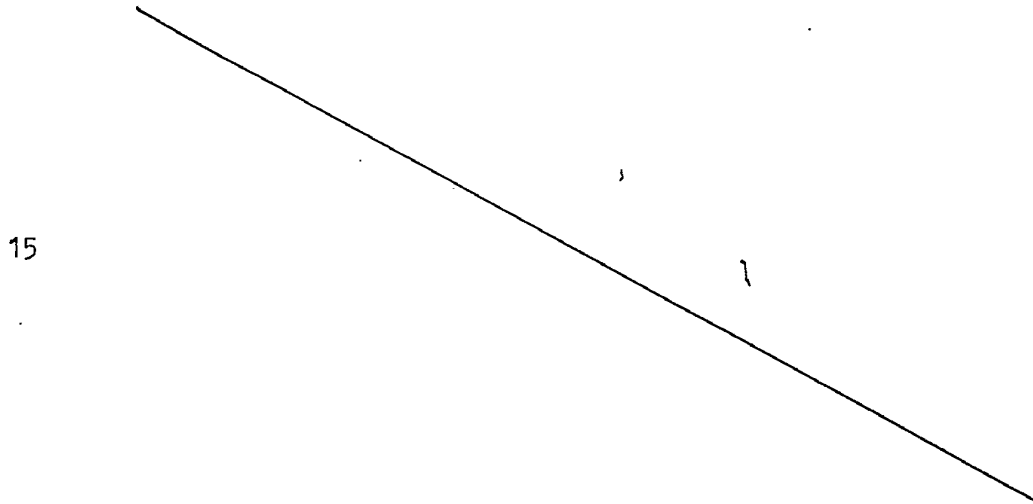
404739

29 33



Se vigilaron los efectos electrocardiográficos, cardiovascular
vasculares y otros efectos de la droga. Estos experimentos
revelaron que dosis intravenosas produjeron una supresión
manifiesta de las arritmias ventriculares no
acompañadas por ninguna reacción desfavorable discernible.
A otros perros se administraron dosis orales que produjeron
también una clara supresión de las arritmias ventriculares.

La Tabla II resume los resultados del tratamiento por vía oral.



Respuesta de perros no anestesiados a dosis orales de 2-amino-2',6'-propionoxilidida en el primer día después de ligadura de la arteria coronaria. (Las dosis en solución acuosa fueron introducidas en el estómago por medio de un tubo, seguidas por 50 ml de agua del grifo).

404739



404739

TABEL II

Dosis acumulativa En forma de HCL (mg/kg)	Ferro №	Actividad antiepileptica máxima			Toxicidad evidente (minutos después de la ingestión)				Otras	
		Compensación parcial, Iniciación + (minutos)	Compensación completa (#)	Duración (#) (minutos)	Vómitos	Temblores	Ritmo	Convulsiones		
			Iniciación (minutos)					Iniciación	Duración	
Oral										
50	215	Nada	Nada	-	Nada	Nada	Nada	Nada	-	Nada
	220	-	15	195 (###)	Nada	Nada	Nada	Nada	-	Nada
	240	-	120	45 "	Nada	Nada	Nada	Nada	-	Nada
150	215	-	105	<15	95	Nada	Nada	Nada	-	Nada
	220	-	45	>90	Nada	Nada	Nada	Nada	-	Nada
200	240	-	60	30 (###)	2	45;68	Nada	45;68;73	>3	Nada
	225	-	15	30 (###)	19;64;74	Nada	Nada	Nada	-	Nada
300	225	-	30	>180	Nada	Nada	Nada	Nada	17	Nada

-13- 134

404739

TABLA II

Dosis acu- mulativa En forma de HCl (mg/kg)	Ferro Nº	Actividad antiarrítmica máxima			Toxicidad evidente (:	
		Compensación parcial, Ini- ciación + (minutos)	Compensación completa(≠)		Vómitos	Temblores :
			Iniciación (minutos)	Duración(≠≠) (minutos)		
Oral 50	215	Nada	Nada	-	Nada	Nada
	220	-	15	195 (≠≠)	Nada	Nada
100	240	-	120	45 -	Nada	Nada
150	215	-	105	<15	95	Nada
	220	-	45	>90	Nada	Nada
200	240	-	60	30 (≠≠)	2	45;68
	225	-	15	30 (≠≠)	19;64;74	Nada
300	225	-	30	>180	Nada	Nada

404739²⁹



TABLA II

<u>Latencia máxima</u>		<u>Toxicidad evidente (minutos después de tratamiento)</u>					
<u>Sensación completa (m)</u>		Vómitos	Temblores	Nistagno	Convulsiones		Otras
<u>Iniciación (minutos)</u>	<u>Duración (minutos)</u>				<u>Iniciación</u>	<u>Duración</u>	
Nada	-	Nada	Nada	Nada	Nada	-	Nada
15	195 (###)	Nada	Nada	Nada	Nada	-	Nada
20	45	Nada	Nada	Nada	Nada	-	Nada
05	<15	95	Nada	Nada	Nada	-	Nada
15	>90	Nada	Nada	Nada	Nada	-	Nada
50	30 (###)	2	45;68	Nada	45;68;73	>3	Nada
15	30 (###)	19;64;74	Nada	Nada	Nada	-	Nada
30	>180	Nada	Nada	Nada	Nada	17	Nada

-13- Pri

**POOR
QUALITY**

404739

29



(*) La aparición de latidos ventriculares anormales disminuyó a menos de 5% de los latidos totales.

(**) Retorno de 50% de los latidos ventriculares anormales suprimidos.

5 (*** Seguido por desencadenamiento e interrupción de latidos ventriculares anormales.

+ Una reducción de 50 a 95% de la aparición de los latidos ventriculares anormales contado a partir de los valores testigo.

10 La ligadura se realizó cerca del borde distal del apéndice auricular izquierdo. Una doble ligadura se hizo pasar por debajo de la arteria liberada y fue cortada, proporcionando de este modo dos ligaduras en la misma posición sobre la arteria. La primera fue llevada apretadamente alrededor de la arteria sobre una aguja de calibre 20, la cual fue retirada. Después de 30 minutos la segunda ligadura fue apretada para cerrar la arteria.

15 Los perros números 215 y 220 recibieron una dosis de 50 mg/kg a los 0 minutos y dosis de 100 mg/kg a los 240 minutos. El perro número 225 recibió 200 mg/kg a los 0 minutos y 100 mg/kg a los 180 minutos. El perro número 240 recibió 100 mg/kg a los 0 minutos y 100 mg/kg a los 240 minutos.

25 La respuesta de perros no anestesiados a infusión intravenosa de lidocaína y de 2-amino-2',6'-propio-

404739

29 J



noxilidida en el primer día después de ligadura de la arteria coronaria se da seguidamente en la Tabla III. El programa de dosis fue : 1ª hora: 15 mg/kg/hora; 2ª hora: 30 mg/kg/hora; 3ª hora: 60 mg/kg/hora. Se hicieron cesar las infusiones a la primera señal de toxicidad que fuese diferente de un vómito.

TABLA III

	Objeto	Compuesto ensayado	
		Lidocaína	2-amino-2',6'-propionoxilidida
10	Perros ensayados	2	1
15	Número de perros que muestran efecto antiarrítmico (κ)	2	1
	Dosis antiarrítmicas (acumulativas mg/kg)	36 & 55	75
	Duración del efecto antiarrítmico (minutos) (κκ)	5 & 5	71
20	Dosis tóxicas (acumulativas, (mg/kg)	55 & 70	81
	Nivel máximo de plasma de la droga (μg/ml)	10 & 15	-
	Plasma aproximado	∞ &	-
25	t ^{1/2} (κκκκ)	∞	

23-7-72

404739



- (*) La aparición de latidos ventriculares anormales disminuyó a menos de 5% de los latidos totales.
- (**) Retorno de 50% de latidos ventriculares anormales suprimidos.
- 5 (***) $t^{1/2}$ indica la vida media (mitad) de la droga administrada. ∞ indica que la cantidad de la droga en el plasma sanguíneo permanece bastante constante por unidad de tiempo.

10 La ligadura se realizó cerca del borde distal del apéndice auricular izquierdo. Una doble ligadura fue hecha pasar por debajo de la arteria liberada y fue cortada, proporcionando de este modo dos ligaduras en la misma posición sobre la arteria. La primera fue llevada apretadamente alrededor de la arteria sobre una aguja de calibre 20, que fue retirada. Después de 30 minutos, la segunda ligadura fue apretada para cerrar la arteria.

15 El compuesto 2-amino-2',6'-propionoxilidida demuestra inesperadamente efectos antiarrítmicos. Tiene un efecto anestésico local muy débil comparado con la lidocaína, que es una droga anestésica y antiarrítmica conocida. Para demostrar este hecho, soluciones de 20 ml de 2-amino-2',6'-propionoxilidida y lidocaína fueron comparadas "in vitro" en cuanto a su efecto sobre el nervio ciático de la rana de acuerdo con el método de Camougis

20

25



404739

5 y Takman, "Nerve and Nerve-Muscle Preparations (As Applied to Local Anesthetic)" ("Preparación para nervios y para músculos nerviosos (aplicados a anestésicos locales)", capítulo 1, en Methods of Pharmacology A. Schwartz, ed, Appleton-Century-Crofts, Nueva York, Nueva York (1970).

10 Se ha encontrado que la solución de lidocaína bloquea la acción potencial del nervio en un grado de 78% del potencial normal después de 5 minutos, mientras que el compuesto reivindicado no bloquea la acción potencial en absoluto, incluso después de exposición del nervio a la solución durante 96 minutos.

15 A pesar de la enseñanza generalmente bien admitida en la técnica anterior, de que la actividad antiarrítmica y la actividad anestésica local están íntimamente relacionadas entre sí y de que las aminas primarias son anestésicos locales mucho menos potentes que las correspondientes aminas secundarias, el anestésico local débil, 2-amino-2',6'-propionoxilidida, exhibe propiedades antiarrítmicas fuertes que tienen una larga duración. A. P. Truant y B. Takman, "Local Anesthetics" ("Anestésicos locales"), Drills, Pharmacology and Medicine, J. R. DiPalma, ed., McGraw-Hill Book Co., Nueva York, N. Y. , 1.965) y F. F. Doerge, "Local Anesthetic Agents", ("Agentes anestésicos locales"), Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 5ª edición, por C. O. Wilson y otros,

20

25



Lippincott, Filadelfia, Pa., páginas 597-598 (1966).

La 2-amino-2',6'-propionoxilidida es sintetizada haciendo reaccionar la correspondiente 2-cloro-, 2-bromo- o 2-yodo-2',6'-propionoxilidida con amoníaco en una solución acuoso-alcohólica o en una solución alcohólica. El amoníaco es añadido en forma de un gas bien sea de modo continuo bien sea de modo intermitente, a baja temperatura. También puede utilizarse una mezcla de hidróxido de amonio, alcohol y amoníaco gaseoso. Los reactivos pueden ser mantenidos a la temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas en un recipiente cerrado. La mezcla es agitada durante 4 a 9 días si se utiliza la temperatura ambiente.

El invento es ilustrado con más detalle mediante el siguiente Ejemplo:

Ejemplo: Síntesis de 2-amino-2',6'-propionoxilidida.

El compuesto 2-amino-2',6'-propionoxilidida fue sintetizado saturando con amoníaco gaseoso, a la temperatura ambiente, una suspensión de 50 g (0,195 moles) de 2-bromo-2',6'-propionoxilidida en una mezcla de 500 ml de alcohol al 95% y 400 ml de amoníaco acuoso concentrado. La saturación se efectuó con agitación mecánica. Después de 25 horas, la mezcla fue saturada de nuevo con amoníaco

404739



gaseoso. La agitación a la temperatura ambiente se continuó durante un período total de 116 horas, y en este momento se tomó una muestra. El análisis por cromatografía de gases indicó que aproximadamente 95% del compuesto de bromo se había convertido en el producto deseado. Los disolventes fueron evaporados en vacío, y el residuo fue recogido en 80 ml de ácido clorhídrico 3 molar. Después de adición de 220 ml de agua, el material insoluble fue separado por filtración, fue lavado con 100 ml de agua y luego fue secado. El material insoluble pesaba 9,5 g y era principalmente compuesto bromado no reaccionado. El filtrado fue hecho reaccionar con 50 ml de NaOH 7 molar, fue extraído tres veces con cloruro de metileno (porciones de 50 ml + 2 veces porciones de 25 ml), fue secado sobre carbonato de potasio, y luego fue evaporado. El rendimiento de residuo fue de 26,8 g, lo cual corresponde a 71,4% del rendimiento teórico. Este residuo era un aceite incoloro que solidifica, y fue disuelto en 200 ml de cloroformo. Se hizo borbotear cloruro de hidrógeno dentro de él hasta que una muestra de la solución dió un ensayo ácido frente a papel indicador de pH húmedo. Se obtuvo un precipitado y se recuperó por filtración. Este fue lavado con cloroformo y secado. Se determinó que su punto de fusión era de 246°C a 247,5°C. El análisis por cromatografía de gases del material mostró solamente un

23-7-72

404739

componente. Los valores calculados para clorhidrato de 2-amino-2',6'-propionoxilidida ($C_{11}H_{17}ClN_2O$ con peso molecular = 228,5) son: C 57,8; H 7,49; N 12,2; Cl 15,5, y los valores encontrados por análisis fueron: C, 57,7; H, 7,69; N 12,2; Cl 15,5. El análisis de infrarrojos (disco de KBr, clorhidrato), indicó: ν 2000-1850 (una banda ancha con meseta, NH_3^+), 1.670 (amida I), 1.540 (amida II), 1.386, 1.375 (metilos simétricos), 760^{-1} (tres hidrógenos adyacentes sobre fenilo).

Se ha encontrado que el compuesto 2-amino-2',6'-propionoxilidida y sus sales terapéuticamente aceptables proporcionan efectos antiarrítmicos cuando son administrados a perros en dosis orales de desde 50 mg/kg hasta 100 mg/kg, y una dosis acumulativa de 75 mg/kg a ratones en una dosis oral máxima de aproximadamente 380 mg/kg, y serán eficaces si son administrados a seres humanos en una dosis de aproximadamente 6 g por día por vía oral.

A partir de la precedente descripción se apreciará que los técnicos en la materia serán capaces de modificar el invento descrito y, correspondientemente, se apreciará también que el invento no está limitado, excepto por los términos de las siguientes reivindicaciones.

La presente solicitud, que corresponde a

404739



la presentada en los Estados Unidos de América, el 28 de Julio de 1.971, bajo el N° 167031/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial

5

10

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15
20
1ª.- Un método de preparar 2-amino-2',6'-propionoxilidida, que comprende hacer reaccionar con amoníaco un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 2-cloro-2',6'-propionoxilidida, 2-yodo-2',6'-propionoxilidida y 2-bromo-2',6'-propionoxilidida.

25
2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en que la reacción se lleva a cabo en amoníaco alcohólico co-acuoso a la temperatura ambiente, con agitación mecánica.

23.1.73
MCM

404739

31



nica.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª,
que comprende además poner en contacto la 2-amino-2',6'-
-propionoxilidida formada de este modo con un ácido far-
5 macéuticamente inocuo para producir una sal terapéutica-
mente aceptable de la misma.

4ª.- Un método de preparar 2-amino-2'-6'-pro-
pionoxilidida.

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

Esta Memoria consta de veintidos hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

31 ENE. 1973

P.A.

Alberto de Eizaga
Per Roda

23.1.73
MCM