

419935

P-55.393

Case 1/400 Div. II



419935

F.P. 10-10-75

Int. Cl.º: C07C

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

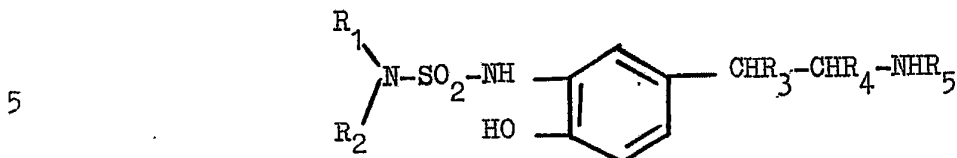
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFAMIDAS"
(Clase Internacional C07c)

419935



26 ENE. 1974

El invento concierne a sulfamidas de la fórmula



eventualmente en forma de las sales por adición de ácido,
10 y a su utilización para fines terapéuticos.

En la fórmula I y en las que siguen:

R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo inferior o, juntamente con R₂ un grupo tetrametileno o pentametileno;

15 R₂ significa un radical alcoholo inferior o, juntamente con R₁ un grupo tetrametileno o pentametileno;

R₃ significa hidrógeno;

20 R₄ significa hidrógeno, el grupo metilo o etilo;

R₅ significa hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, que también puede estar sustituido por un radical heterocíclico, o un radical aralcoholo o ariloxialcoholo, pudiendo el grupo arilo también estar sustituido.

419935



Los compuestos de acuerdo con el invento pueden presentarse en forma de racematos, eventualmente de pares de antípodas diastereoisómeros y de formas ópticamente activas.

5 El radical R_5 puede representar por ejemplo en general, aparte de hidrógeno, un radical alcoholo C_1-C_6 , que puede estar sustituido por un radical fenilo o fenoxi, un radical naftilo, un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros o un radical 7-teofilina; especialmente, el radical fenilo y el radical fenoxi pueden estar sustitui-
10 dos en este caso por hidroxí, por metilo y/o por metoxi.

15 Son de interés especial los compuestos de acuerdo con el invento en los cuales R_1 significa hidrógeno, metilo y, juntamente con R_2 , un radical tetrametileno o pentametileno, R_2 significa metilo o, juntamente con R_1 , un radical tetrametileno o pentametileno, y R_5 significa hidrógeno, alcoholo C_1-C_4 , un radical alcoholo con 1 a 6, sobre todo 2 a 5, átomos de carbono sustituidos por fenilo, fenoxi, hidroxifenilo, hidroxifenoxi, metilfenilo, metilfenoxi, metoxifenilo, metoxifenoxi,
20 naftilo o succinimida.

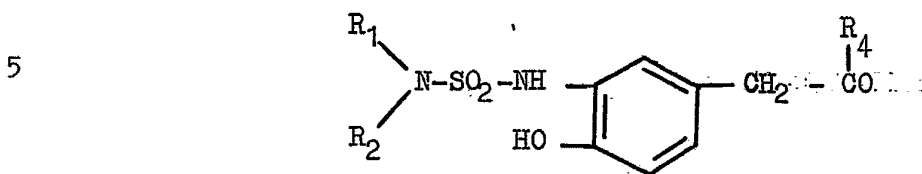
Los nuevos compuestos pueden obtenerse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

25 Para la preparación de compuestos de la fór-

419935



mula I, en los cuales R₃ es hidrógeno, aminación reduc-
tiva de compuestos de la fórmula



10 con aminas de la fórmula H₂NB₅ bajo la acción de hidró-
geno y catalizadores de hidrogenación (por ejemplo níquel
Raney, platino, paladio) o con hidruros, sobre todo boro-
hidruro de sodio.

15 En caso deseado, los compuestos obtenidos
son desdoblados en los antípodas ópticos o eventualmen-
te en pares de antípodas diastereoisómeros, para lo cual
se hace uso de métodos usuales. Las bases obtenidas pri-
mariamente son transformadas en caso deseado en sales
por adición de ácido, y las sales por adición de ácido
obtenidas primariamente son transformadas en caso desea-
do en bases libres o en otras sales por adición de áci-
do, especialmente en sales por adición de ácido terapéu-
ticamente preferidas.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento son
valiosos fármacos y productos intermedios para su prepa-
ración. Tienen especialmente un efecto dilatador sobre
25

419935



los vasos periféricos, son activos sobre la presión sanguínea y son apropiados como agentes que aumentan el rendimiento cardíaco y agentes broncolíticos. El rendimiento cardíaco mejorado no está ligado con un aumento de frecuencia o ritmo cardíaco - que perturba en la terapia -.

Para la administración, las sustancias activas de acuerdo con el invento son transformadas, con las sustancias auxiliares usuales en la farmacia glénica, en formas medicamentosas habituales, por ejemplo en tabletas, grageas, cápsulas, polvos para espolvorear, pomadas, tinturas, soluciones para inyección, aerosoles, etc.

La dosis individual se encuentra entre 0,05 y 100 mg, dependiendo de la forma de administración, de la indicación y de la sustancia activa. Para la administración por vía oral (tabletas, grageas, cápsulas) la dosis individual es en general de 2 a 80 mg, preferiblemente de 5 a 20 mg. La dosis parenteral para la dilatación de los vasos puede ascender aproximadamente a 0,5 hasta 20 mg. La administración de aerosoles se efectúa convenientemente con dispositivos dosificadores, que por cada pulsación entregan aproximadamente 0,05 hasta 2 mg de sustancia activa como dosis individual.

Seguidamente se indican ejemplos de prepara-

419935



dos farmacéuticos con sustancias activas de acuerdo con el invento.

Tabletas.

5 Composición:

Sustancia activa de acuerdo con el invento	0,010 g
Acido esteárico	0,006 g
Glucosa	<u>0,584 g</u>
	0,600 g

10 Los componentes son transformados de manera usual en tabletas con la composición precedentemente indicada. Para la utilización como agente broncolítico se puede seleccionar un contenido de sustancia activa entre 2 y 80 mg, aumentándose o disminuyéndose eventual-

15 mente de modo adecuado la cantidad de la glucosa.

Pomadas

Composición:	g/100 g de pomada
Sustancia activa de acuerdo con el invento	0,200
20 Acido clorhídrico fumante	0,011
Pirosulfito de sodio	0,050
Mezcla de partes iguales de alcohol cetílico y alcohol estearílico	18,000
Vaselina blanca	5,000
Aceite de bergamota artificial	0,075
25 Agua destilada hasta	100,00

419935



Los componentes son transformados de manera usual en una pomada.

Aerosol para inhalación

5 Composición:
Sustancia activa de acuerdo con el invento 0,20 partes
Lecitina de soja 0,05 partes
Mezcla de gas propulsor (Frigen 11,12 y 114)
hasta 100,00 partes

10 El preparado es cargado preferiblemente en recipientes para aerosoles con válvula dosificadora. La pulsación individual es ajustada de tal modo que se entregue una dosis de 0,05 hasta 2,0 mg de sustancia activa. Para las dosificaciones más elevadas del margen in-
15 dicado se utilizan preparados con un mayor contenido de sustancia activa (hasta aproximadamente 5%).

El procedimiento para la preparación de las sustancias activas de acuerdo con el invento se explica con más detalle en los siguientes ejemplos:

20

Ejemplo 1

1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-2-aminopro-
pano (Me 715)

25 9 g de 1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonami-
dofenil)-propano-2-ona (p. de f. 121°C, en etanol) son

419935

26



5 hidrogenados en 100 ml de metanol con 10 ml de amoníaco en presencia de níquel Raney a 40-60°C y 5 atmósferas manométricas para formar el 1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-2-aminopropano, que en forma de clorhidrato muestra el punto de fusión 199°C (en ácido acético glacial).

Análogamente pueden prepararse:

10 Clorhidrato de 1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-2-aminoetano; P. de f.: 157°C; y Clorhidrato de 1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-2-[1-(4-hidroxifenoxi)isopropilamino]-etano.

15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 1 de Abril de 1.971, bajo el N° P 21 15 926.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

419935

26 E



5

REIVINDICACIONES

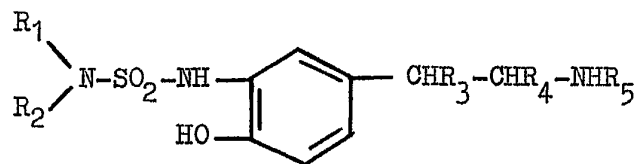
10

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

1ª.- Procedimiento para la preparación de sulfamidas de la fórmula general

20



25

en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior o, juntamente con R₂, un radical tetrametileno o pentametileno; R₂ significa un radical alcohilo inferior o, juntamente con R₁, un radical te-

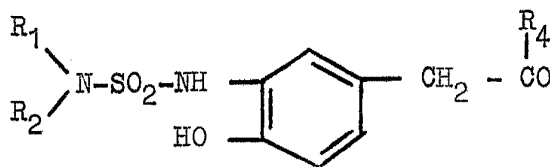
419935

26



5 trametileno o pentametileno; R_3 significa hidrógeno o
 el grupo hidroxilo; R_4 significa hidrógeno, el grupo me-
 tilo o etilo; R_5 significa hidrógeno, un radical alco-
 hilo de cadena recta o ramificada, que también puede
 estar sustituido por un radical heterocíclico, o un radi-
 cal aralcoholo o ariloxialcoholo, en que el grupo ari-
 lo también puede estar sustituido, en forma de los ra-
 cematos, eventualmente de los pares de antípodas dias-
 tereoisómeros, y de los antípodas ópticos así como de
 10 las correspondientes sales por adición de ácido; para
 la preparación de los compuestos de acuerdo con el in-
 vento, en los cuales R_3 es hidrógeno, se someten a ami-
 nación reductiva compuestos de la fórmula

15



20

25

con aminas de la fórmula H_2NR_5 y agentes reductores apro-
 piados; y porque en caso deseado los productos obtenidos
 se desdoblan en los antípodas ópticos o eventualmente en
 los pares de antípodas diastereoisómeros, bases obteni-
 das primariamente se transforman en sales por adición de
 ácido y sales por adición de ácido obtenidas primariamen-

Handwritten mark or signature.

26 E



419935

te se transforman en bases libres o sales de otros ácidos.

2ª.- Procedimiento para la preparación de sulfemidas.

5

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

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

26 ENE. 1974

Madrid,

P.A.

Fernando de Elzaburu

Per Poder