

419936



P.- 55.394

Case 1/400

Div. III

419936

F.E 10-10-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7c

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA 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"

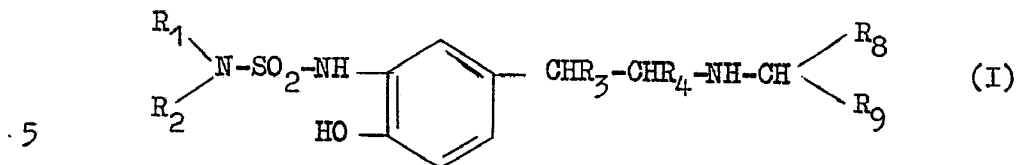
(Clase Internacional CO7c)

21-1-74.

419936



El invento concierne a sulfamidas de la fórmula



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

En la fórmula I y en las que siguen:

10

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior o, juntamente con R_2 , un grupo tetrametileno o pentametileno;

15

R_2 significa un radical alcohilo inferior o, juntamente con R_1 , un grupo tetrametileno o pentametileno;

R_3 significa hidrógeno o el grupo hidroxilo;

R_4 significa hidrógeno, el grupo metilo o etilo;

20

R_8 significa hidrógeno o un radical alcohilo inferior; y

R_9 significa un radical alcohilo eventualmente ramificado, que puede estar sustituido por un radical heterocíclico, o un radical arilo o ariloxi eventualmente sustituido.

25

Los compuestos de acuerdo con el invento

21-1-74.

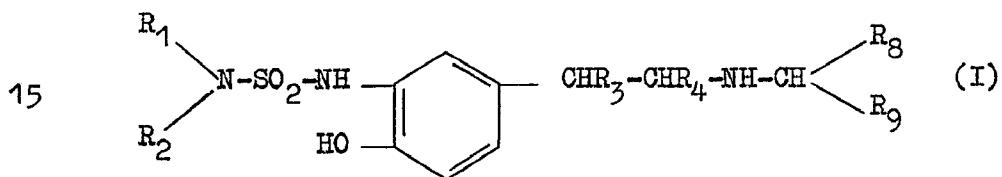


pueden presentarse en forma de racematos, eventualmente de pares de antípodas diastereoisómeros y de formas ópticamente activas.

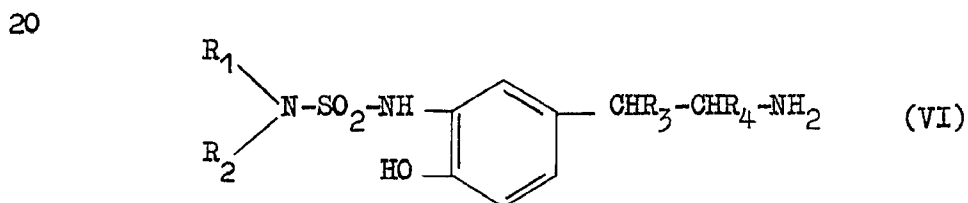
5 Son de interés especial los compuestos de acuerdo con el invento en los cuales R_1 significa hidrógeno, metilo y, juntamente con R_2 , un radical tetrametileno o pentametileno, R_2 significa metilo o, juntamente con R_1 , un radical tetrametileno o pentametileno.

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

Para la preparación de compuestos de la fórmula



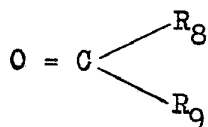
en la que R_8 y R_9 tienen los significados antes citados, alcoholación reductiva de una amina de la fórmula



25 con cetonas o aldehidos de la fórmula

21-1-74.

419936



(VII).

5 Esta alcoholación o esta aminación reductivas se efectúan de manera usual en presencia de hidrógeno y catalizadores de hidrogenación (por ejemplo níquel Raney, platino, paladio) o con hidruros reductores.

10 En caso deseado, los compuestos obtenidos son desdoblados en los antípodos ópticos o eventualmente en pares de antípodos diastereoisómeros, para lo cual se hace uso de métodos usuales. Las bases obtenidas primariamente son transformadas en caso deseado en sales por adición de ácido, y las sales por adición de ácido obtenidas primariamente son transformadas en caso deseado en bases libres o en otras sales por adición de ácido, especialmente en sales por adición de ácido terapéuticamente preferidas.

15 Los compuestos de acuerdo con el invento son valiosos fármacos y productos intermedios para su preparación. Tienen especialmente un efecto dilatador sobre 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

25
21-1-74.

419936



la terapia -.

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

10 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
15 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.

20 Seguidamente se indican ejemplos de preparados farmacéuticos con sustancias activas de acuerdo con el invento.

21-1-74.

419036



Tabletas.

Composición

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

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

Pomadas

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

Los componentes son transformados de mane
24 ra usual en una pomada.

21-1-74.



Aerosol para inhalación

Composición:

	Sustancia activa de acuerdo con el invento	0,20 partes
	Lecitina de soja	0,05 partes
5	Mezcla de gases propulsores (Frigen 11, 12 y 114)	hasta 100,00 partes.

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 ac-
10 tiva. Para las dosificaciones más elevadas del margen indicado se utilizan preparados con un mayor contenido de sustancia activa (hasta aproximadamente 5%).

El procedimiento para la preparación de
15 las sustancias activas de acuerdo con el invento se explica con más detalle en el siguiente ejemplo:

Ejemplo

1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-1-hidroxi-
-2-(1-fenoxiisopropilamino)-etano (Me 693)

20 1,2 g de bromhidrato de 1-(4-hidroxi-3-di-
metilaminosulfonamidofenil)-1-hidroxi-2-aminoetano,
0,55 g de acetato sódico y 0,75 g de fenoxiacetona son
hidrogenados en 25 ml de metanol con platino a presión
normal y 25°C hasta la absorción teórica de hidrógeno.
25 Después de la separación del catalizador se separa por
21-1-74.

419936



destilación el metanol y se aísla como clorhidrato el
1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-1-hidroxi-
-2-(1-fenoxiisopropilamino)-etano resultante. P. de f.
186°C en isopropanol.

5

Análogamente se pueden obtener:

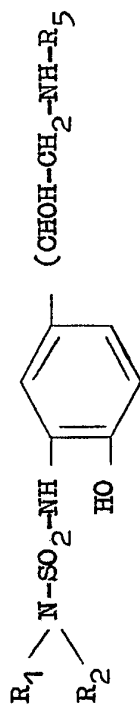
1-(4-hidroxi-3-dimetilaminosulfonamidofenil)-1-hidroxi-
-2-etilaminoetano (Me 652)

21-1-74.

21-1-74.

Fórmula general

Tabla 1

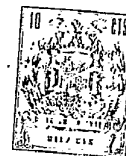


R ₁	R ₂	R ₅	Sal con	P. de f. [90]	Clave de referencia	Observaciones
a) CH ₃	CH ₃	-CH ₃	HCl	192	Me 642	
b) CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	HCl	186	Me 651	
c) CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)-CH ₂ -OH	C ₆ H ₅ COOH	170	Me 695	(1)
d) CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	HCl	191	Me 733	
e) CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -C(=O)-CH ₃	HCl	206	Me 747	
f) H	CH ₃	-C ₂ H ₅	HCl	171	Me 742	(2)
g) -(CH ₂) ₄ -		-C ₂ H ₅	HCl	146	Me 741	(3)
h) CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	HCl	145-146	Sm 595	

419936



419936



Observaciones



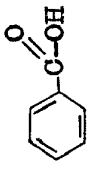

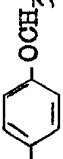
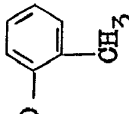
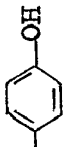
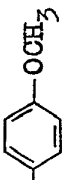
- (1) El benzoato sinteriza a partir de 140°C
- (2) La 4-benciloxi-3-metilaminosulfonamido-omega-bromoacetofenona tiene el punto de fusión de 113,5°C (en etanol);
- (3) La 4-benciloxi-3-pirrolidinosulfonamido-omega-bromoacetofenona tiene el punto de fusión de 75°C (en etanol).

5

21-1-74.

21-1-74.

Table 2

No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Sal con:
1	CH ₃	CH ₃	OH	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂ - 	1/2 H ₂ SO ₄
2	H	CH(CH ₃) ₂	OH	H	CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ - 	
3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OH	H	C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -O- 	HCl
4	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	OH	H	CH ₂ -CH ₂ - 	HCl
5	(CH ₂) ₅	(CH ₂) ₅	OH	H	CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ -O- 	CH ₃ SO ₃ H
6	CH ₃	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ -O- 	HCl
7	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ -O- 	HCl

419936



419936



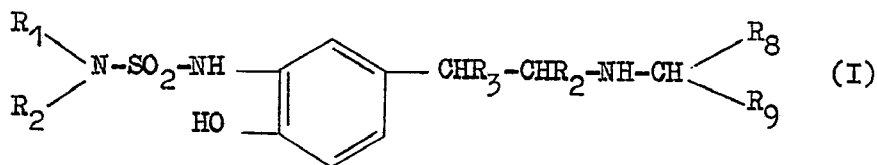
La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 1 de Abril de 1971, bajo el Nº P 21 15 926.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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:

10

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

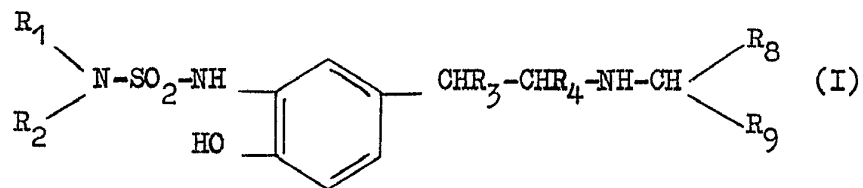


en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior o, juntamente con R_2 , un radical tetrametileno o pentametileno; R_2 significa un radical

14
21-1-74.



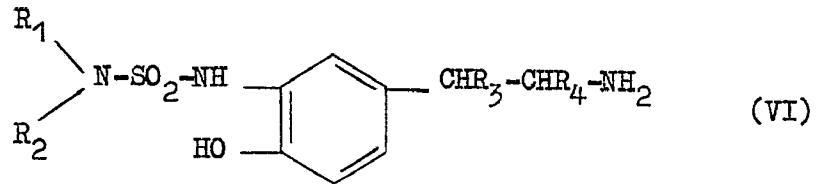
alcoholo inferior o, juntamente con R_1 , un radical tetrametileno o pentametileno; R_3 significa hidrógeno o el grupo hidroxilo; R_4 significa hidrógeno, el grupo metilo o etilo; R_8 significa hidrógeno o un radical alcoholo inferior y R_9 significa un radical alcohol eventualmente ramificado, que puede estar sustituido por un radical heterocíclico, un radical arilo o ariloxi eventualmente sustituido, en forma de los racematos, eventualmente de los pares de antípodas diastereoisómeros, y de los antípodas ópticos así como de las correspondientes sales por adición de ácido, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula



en la que R_8 y R_9 tienen los significados antes citados, se somete a alcoholación reductiva una amina de la fórmula

21-1-74.

419936



con un aldehido o cetona de la fórmula



5 en presencia de un agente reductor apropiado; y porque en caso deseado los productos obtenidos se desdoblan en los antípodos ópticos o eventualmente en los pares de antípodos diastereoisómeros, bases obtenidas primariamente se transforman en sales por adición de ácido y sales por adición de ácido obtenidas primariamente se transforman en bases libres o sales de otros ácidos.

10 2a.- Procedimiento para la preparación de sulfamidas.

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

21-1-74.

419936



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

Madrid,

P. A.

Arce

21-1-74.

G.D.S.

- 15 -