



19 ES	20	NUMERO	77
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	26-11-76

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
	48708/75	27-11-75	INGLATERRA

24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL	26 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/AG1K	

27 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO ANALOGICO DE PREPARACION DE UNA SAL DE ADICION DE ACIDO.

28 SOLICITANTE (ES)
NICHOLAS INTERNATIONAL LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
33 Albert Road, Melbourne, Victoria, Australia 3004

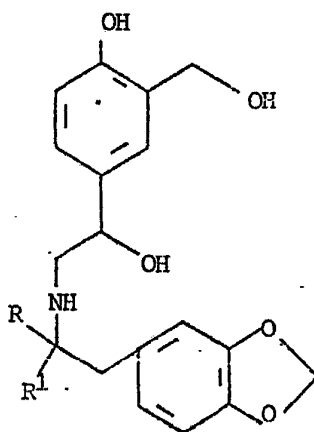
29 INVENTOR (ES)

30 TITULAR (ES)

31 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1           Esta invención se refiere a sales de adición de áci-  
dos de ciertos aminoetanoles, presentando dichas sales pro-  
piedades de liberación prolongada.

5           En las patentes estadounidenses 3.700.692 y  
3.786.154 y en la patente británica 1.358.005 se reivindican  
ciertos aminoetanoles de fórmula I:



20           donde R y R<sup>1</sup> representan cada uno de ellos independien-  
te hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ensayos de selección preli-  
minares se hallado que los compuestos de fórmula I son bron-  
codilatadores eficaces por vía oral que producen una bronco-  
dilatación más potente y prolongada que el isoproterenol al  
mismo tiempo que presentan menos efectos secundarios indesea-  
bles sobre las fuerzas contráctiles y los ritmos cardiacos  
de los animales experimentales que el isoproterenol. Los com-  
puestos de fórmula I donde R y R<sup>1</sup> son diferentes existen en  
25           forma de isómeros diastereoméricos y tanto los isómeros indi-  
viduales como las mezclas de isómeros presentan el efecto  
broncodilatador deseado.

30           Ahora hemos encontrado que los compuestos de fórmula  
I pueden ser formulados para liberación prolongada convirtién-  
dolos en sales de adición de ácidos orgánicos no tóxicos apro-

1 piados. Los tipos adecuados de ácidos orgánicos son los siguientes:

ácidos alcano-mono- y di-carboxílicos conteniendo de 3 a 25 átomos de carbono;

5 ácidos alqueno-mono- y di-carboxílicos conteniendo de 3 a 25 átomos de carbono;

ácidos aren- y aralcano-mono- y di-carboxílicos.

Como ejemplos de los ácidos orgánicos que pueden emplearse podemos citar el ácido pamoico, ácido esteárico, 10 ácido oleico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido benzoico y ácidos 1,2-, 1,3- o 1,4-bencenodicarboxílicos. Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sus sales de adición de ácido por métodos conocidos, calentando con un ácido orgánico en un disolvente apropiado.

15 Los siguientes compuestos de fórmula I pueden convertirse por el procedimiento de esta invención en sales de adición de los ácidos anteriormente especificados:

2-N-{1,1-dimetil-2-(3,4-metilendioxfenil)etil}-1-(3-hidroxi-  
20 metil-4-hidroxfenil)aminoetanol, denominado también  $\alpha^1$ -{[( $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-3,4-metilendioxfenetil)amino]metil}-4-hidroxi-m-xilen- $\alpha^1$ , $\alpha^3$ -diol;

2-N-{2-(3,4-metilendioxfenil)etil}-1-(3-hidroxi-  
25 metil-4-hidroxfenil)aminoetanol, denominado también  $\alpha^1$ -{[(3,4-metilendioxfenetil)amino]metil}-4-hidroxi-m-xilen- $\alpha^1$ , $\alpha^3$ -diol;

2-N-{1-etil-2-(3,4-metilendioxfenil)etil}-1-(3-hidroxi-  
metil-4-hidroxfenil)aminoetanol, denominado también  $\alpha^1$ -{[( $\alpha$ -etil-3,4-metilendioxfenetil)amino]metil}-4-hidroxi-  
30 m-xilen- $\alpha^1$ , $\alpha^3$ -diol;

2-N-{1-isopropil-2-(3,4-metilendioxfenil)etil}-1-

1 (3-hidroximetil-4-hidroxifenil)aminoetanol, denominado tam-  
bién  $\alpha^1$ -[[ $(\alpha$ -isopropil-3,4-metilendioxfenil)amino]metil]-  
4-hidroxim-xilen- $\alpha^1, \alpha^3$ -diol y

5 2-N-{1-metil-2-(3,4-metilendioxfenil)etil}-1-(3-hi-  
droximetil-4-hidroxifenil)aminoetanol, denominado también  
 $\alpha^1$ -[[ $(\alpha$ -metil-3,4-metilendioxfenil)amino]metil]-4-hidro-  
xi-m-xilen- $\alpha^1, \alpha^3$ -diol.

El procedimiento de la invención es ilustrado en el  
siguiente esquema de reacción:

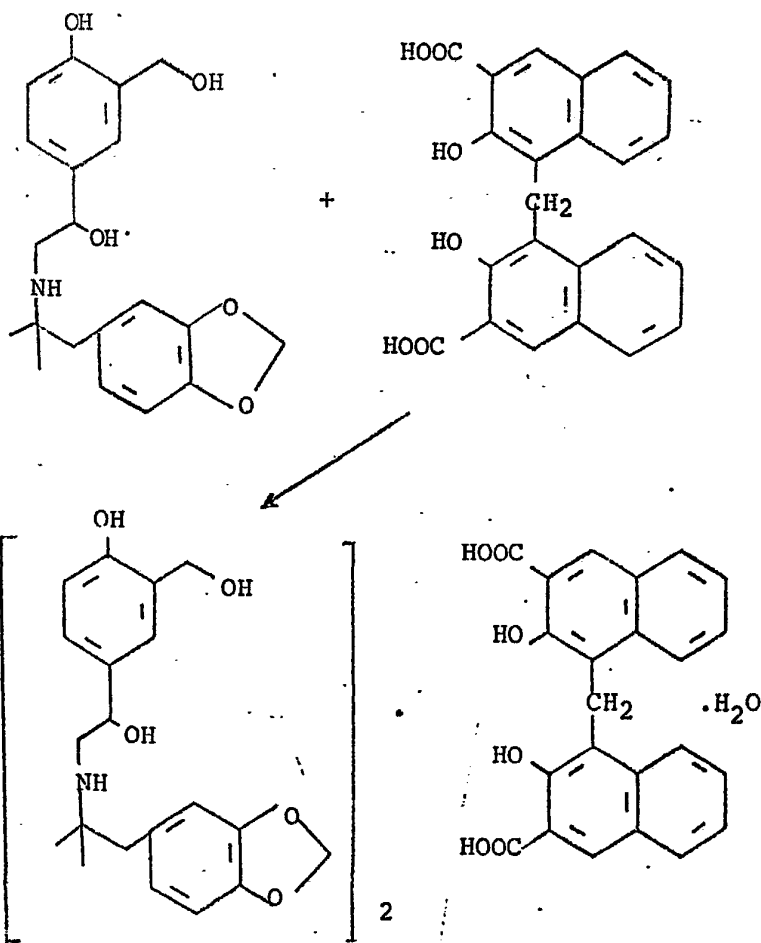
10

15

20

25

30



Las composiciones farmacéuticas contienen generalmente  
las nuevas sales de adición de ácido de los compuestos de fórm

1 mula (I) en forma de mezcla de cualesquiera de los diastereo-  
isómeros o isómeros ópticos. Estas composiciones pueden adop-  
tar la forma de tabletas, cápsulas, soluciones o suspensio-  
5 nes para la administración oral o soluciones para inhalación  
o administración parenteral. Además de los ingredientes acti-  
vos, las composiciones habitualmente se encuentran en asocia-  
ción con vehículos farmacéuticos convencionales, v.g. diluyen-  
tes y excipientes.

10 Las formas de dosificación individuales pueden conte-  
ner alrededor de 0,02 mg o menos del ingrediente activo, cal-  
culado como base libre, hasta más de 10 mg. En general, la  
dosis diaria será equivalente, en función de la base libre,  
a una dosis intraperitoneal desde alrededor de 2 mg/kg hasta  
200 mg/kg de peso corporal.

15 La invención también proporciona un método de pro-  
ducción de broncodilatación en animales (incluido el hombre)  
que consiste en administrar a los mismos una dosis efectiva  
de una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I  
con un ácido orgánico del tipo anteriormente especificado.

20 La invención es ilustrada mediante el siguiente  
ejemplo.

EJEMPLO

Monohidrato de pamoato de 2-N-[1,1-dimetil-2-(3,4-metilendioxi-  
fenil)etil]-1-(3-hidroximetil-4-hidroxifenil)aminoetanol

25 Se agita durante unos 30 minutos una mezcla de 2,0 g  
(0,0556 moles) de 2-N-[1,1-dimetil-2-(3,4-metilendioxi-  
fenil)etil]-1-(3-hidroximetil-4-hidroxifenil)aminoetanol y 1,08 g  
(0,0278 moles) de ácido pamoico purificado en 25 ml de ace-  
tona, después de lo cual la solución se filtra y el filtrado  
30 se agrega gota a gota sobre 400 ml de agua rápidamente agi-

1      tada. Se forma un precipitado gomoso y la solución resultan  
te es turbia. La solución se diluye hasta 500 ml con agua  
y se introduce en un frigorífico durante 3 días. Después se  
centrifuga, se despreja el líquido que sobrenada y las go  
5      mas sólidas resultantes se secan a vacío a 80°C para dar un  
vidrio amarillo que se tritura bajo cloroformo, se recoge y  
se seca a 100°C/0,05 mm Hg durante 16 horas para dar 1,8 g  
(57,3 %) de monohidrato de pamoato de N-[1,1-dimetil-2-(3,4-  
metilendioxfenil)etil] -1-(3-hidroximetil-4-hidroxifenil)  
10      aminoetanol en forma de sólido amarillo, p.f. 144°C (desc.).

Análisis para  $C_{63}H_{68}N_2O_{17}$ :

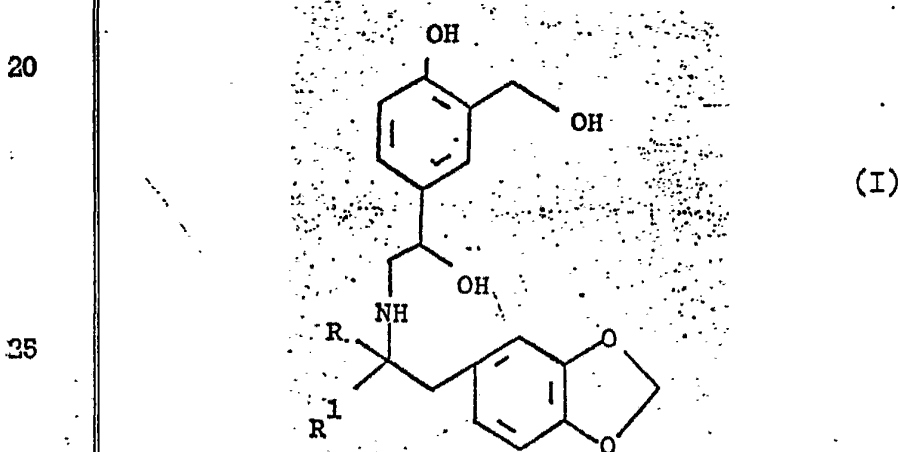
Calculado: C, 67, 24; H, 6,09; N, 2,49 %

Encontrado: C, 67, 24; H, 6,14; N, 2,63 %

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento analógico de preparación de una  
sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I):



30      donde R y R<sup>1</sup> representan cada uno de ellos independiemen  
te hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con un ácido orgánico no tóxi  
co que es un ácido alcano-mono- o di-carboxílico de 3 a 25

1 átomos de carbono, un ácido alqueno-mono- o di-carboxílico  
de 3 a 25 átomos de carbono o un ácido aren- o aralcano-mo-  
no- o di-carboxílico, cuyo procedimiento consiste en hacer  
reaccionar dicho compuesto con un ácido en un disolvente ade  
5 cuado, a temperatura ambiente ó a temperatura elevada.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el ácido es ácido pamoico, ácido esteárico, ácido oleico,  
ácido succínico, ácido glutárico, ácido benzoico o ácido  
1,2-, 1,3- o 1,4-bencenodicarboxílico.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el ácido es ácido pamoico.

4. Un procedimiento según cualquiera de las preceden  
tes reivindicaciones, donde R y R<sup>1</sup> representan independien-  
temente hidrógeno o metilo.

15 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
se calienta 2-N- [1,1-dimetil-2-(3,4-metilendioxifenil)etil]-  
1-(3-hidroximetil-4-hidroxifenil) aminoetanol con ácido pa-  
moico.

20 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:  
UN PROCEDIMIENTO ANALOGICO DE PREPARACION DE UNA SAL DE ADI  
CION DE ACIDO.

25

30

