

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 052 125

⑤① Int. Cl.⁵: C07D 451/10

C07D 451/14

A61K 31/46

A61K 31/445

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: 90117554.7

⑧⑥ Fecha de presentación : 12.09.90

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: 0 418 716

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: 27.03.91

⑤④ Título: **Nuevos ésteres de ácidos tienilcarboxílicos de aminoalcoholes, sus productos de cuaternización, así como la preparación y utilización de estos compuestos.**

③⑩ Prioridad: 16.09.89 DE 39 31 041

⑦③ Titular/es: **Boehringer Ingelheim Kg
D-55216 Ingelheim, DE**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.07.94

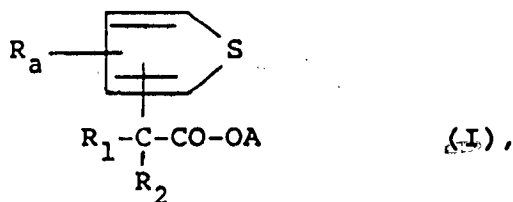
⑦② Inventor/es: **Banholzer, Rolf;
Bauer, Rudolf y
Reichl, Richard**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.07.94

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

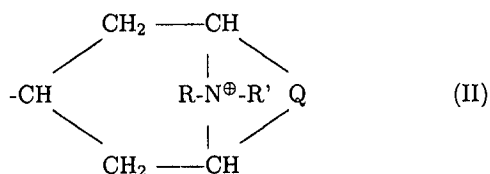
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula

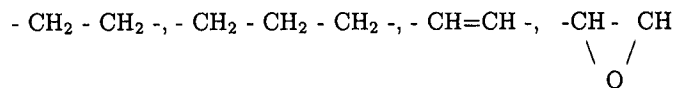
15 en la cual

A representa el grupo



25 en el que

30 Q significa uno de los grupos bivalentes



40 y
 R significa un radical alquilo C₁ - C₄ eventualmente sustituido con halógeno o hidroxilo, R' significa un radical alquilo C₁ - C₄ y R y R' en común pueden formar también un radical alquilenilo C₄ - C₆, y la carga positiva del átomo de N está opuesta a un equivalente de un anión (X[⊖],

45 R₁ representa un radical tienilo, fenilo, furilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos radicales también sustituidos con metilo, y los radicales tienilo y fenilo también con fluoro o cloro,

R₂ representa hidrógeno, OH, alcoxi C₁ - C₄ o alquilo C₁ - C₄, y

50 R_a representa H, F, Cl ó CH₃.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en que R₁ representa 2 - tienilo.

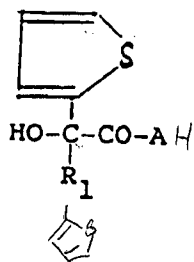
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en que R₂ representa OH.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en que A representa

2 052 125

Compuestos de fórmula

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

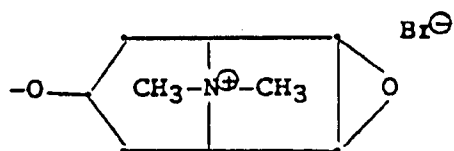


Compuesto

A

R₁

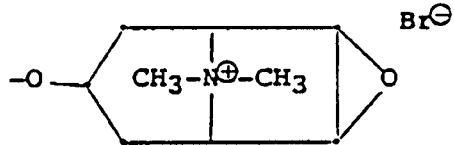
A



Br[⊖]

2-tienilo

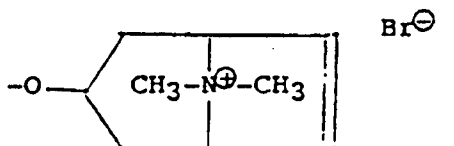
B



Br[⊖]

3-tienilo

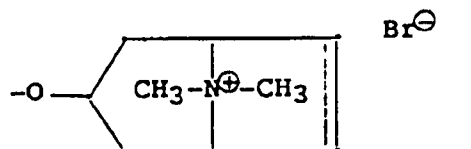
D



Br[⊖]

2-tienilo

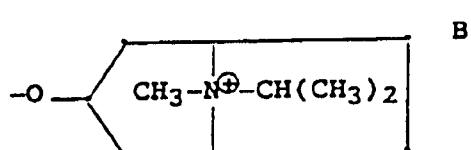
E



Br[⊖]

3-tienilo

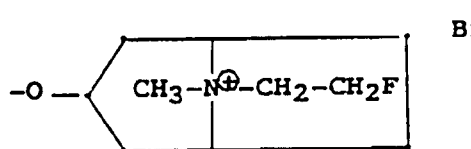
F



Br[⊖]

ciclopentilo

G



Br[⊖]

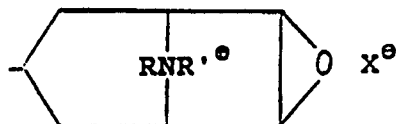
ciclopentilo

2 052 125

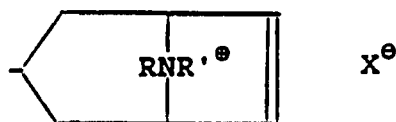
5



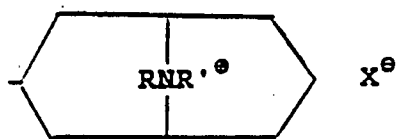
10



15



20

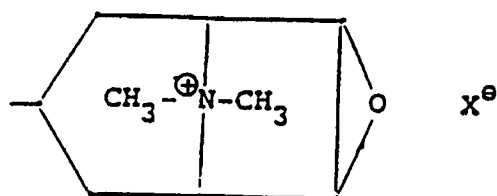


25

R y $X^{\ominus}$ tienen los significados anteriores y R' tiene el significado anterior con la excepción de hidrógeno.

30 5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 hasta 4, en los cuales R_1 significa 2 - tienilo y A representa el radical

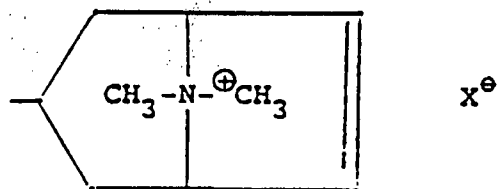
35



40

6

45



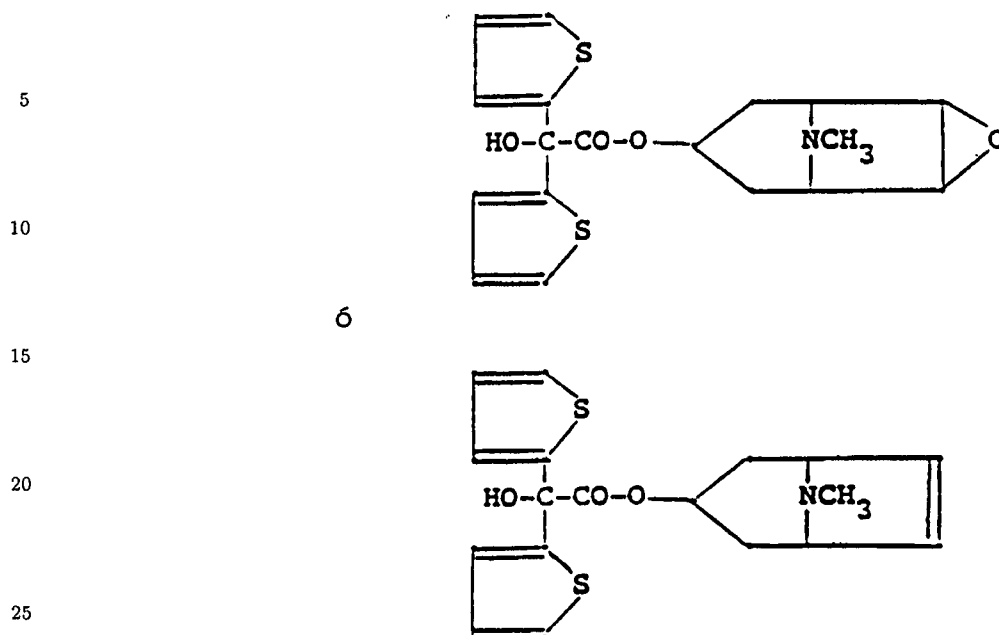
50

en la forma 3α , en donde $X^{\ominus}$ es un equivalente de un anión, preferiblemente Br^- o $CH_3SO_3^{\ominus}$.

55 6. Compuestos de fórmula

60

2 052 125



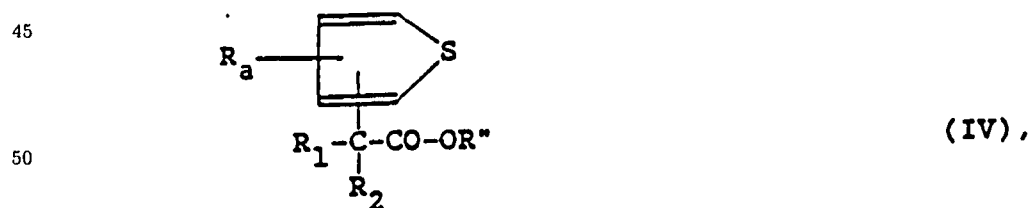
en la forma 3 α como metobromuro o meto - metanosulfonato.

30 7. Medicamentos **caracterizados** por un contenido de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 6 junto a los materiales coadyuvantes y de vehículo usuales.

35 8. Utilización de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 6 en la preparación de medicamentos anticolinérgicos.

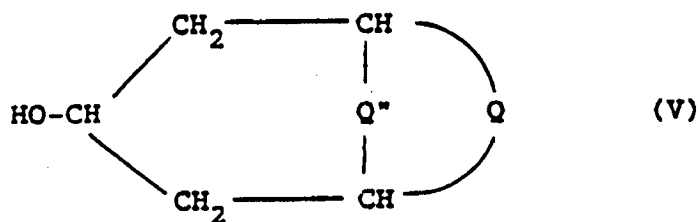
9. Utilización de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 6 en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de bradicardias sinusoidales.

40 10. Procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 6, **caracterizado** porque se transesterifica un éster de fórmula

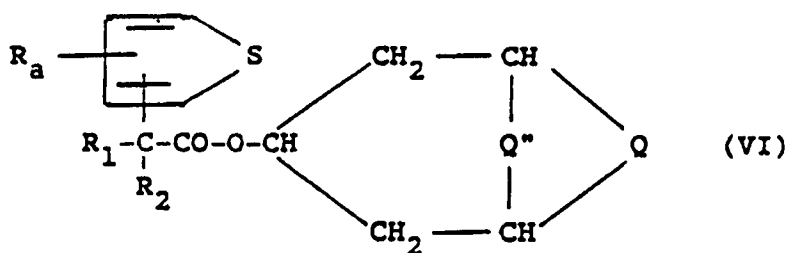


55 en la cual R'' representa un radical alquilo C₁ - C₄ y R₁, R₂ y R_a tienen los significados anteriores, con un aminoalcohol de fórmula

60



en la cual Q tiene el significado anterior, Q'' representa =NR ó =NH, en el seno de un disolvente orgánico inerte o en la masa fundida, en presencia de un catalizador de transesterificación, y el compuesto obtenido de fórmula



a) cuando Q'' significa =NR, se cuaterniza con un monoderivado Z - (alquilo C₁ - C₄) capaz de reaccionar de un alcánol (Z = grupo lábil)

o

b) cuando Q'' significa =NH se sustituye y cuaterniza con un alcánol Z - (alquilen C₄ - C₆) - Z disustituido en los extremos, sin aislamiento intermedio.

11. Compuestos de fórmula VI, en la que Q, Q'', R_a, R₁ y R₂ tienen los significados anteriores y sus sales por adición de ácidos, con la condición de que se exceptúan los ésteres tropínicos de ácido fenil - 2 - tienil - glicólico, de ácido 2,2' - ditienil - glicólico y de ácido 3,3' - ditienil - c glicólico.

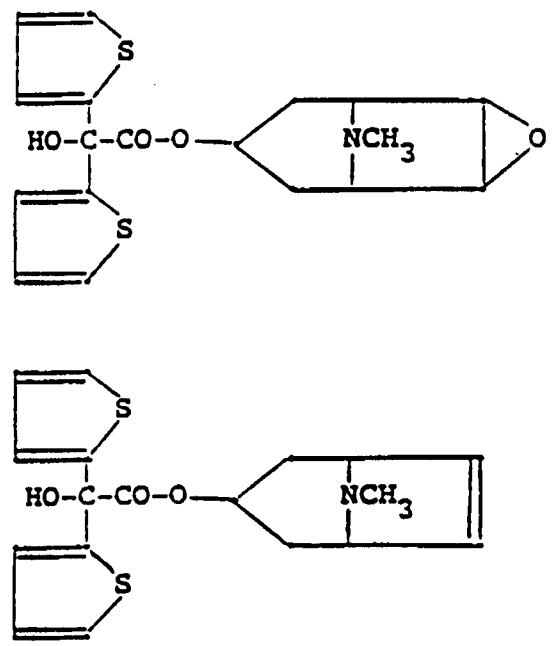
12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, endonde la fórmula VI representa

(Ver Fórmula VI en página siguiente)

2 052 125

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

6



NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

CAPÍTULO 91

Polvos

Robert E. O'Connor

Edward G. Ripple

Joseph B. Schwartz

Los polvos aparecen en casi todos los aspectos de la farmacia, tanto en la industria como en la práctica. Las drogas y otros componentes en estado sólido, en el procesamiento de una forma farmacéutica, suelen encontrarse de manera más o menos finamente divididos. Con frecuencia, se trata de un polvo cuyo estado de subdivisión es crucial para determinar su comportamiento durante el procesamiento y en la forma farmacéutica terminada. Más allá de su empleo en la fabricación de comprimidos, cápsulas, suspensiones, etc., también hay polvos como forma farmacéutica. Si bien su uso como forma farmacéutica ha declinado, las propiedades y el comportamiento de los materiales sólidos finamente divididos mantienen una considerable importancia.

Este capítulo tiene por objeto introducir los conceptos fundamentales de la mecánica de los polvos y de los medios principales para producirlos y manipularlos. Se analizan las relaciones entre los principios de su comportamiento y sus formas farmacéuticas.

Métodos de producción

Aglomeración molecular

Precipitación y cristalización. Estos dos procesos son, en esencia, similares; ambos dependen de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento en el caso de la cristalización a partir de una fusión), formación de núcleos y crecimiento de cristales o de partículas amorfas.

La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química o al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. En ausencia de cristales sembrados, se requiere sobresaturación significativa para iniciar el proceso de cristalización a través de la formación de núcleos. Se piensa que un núcleo está formado por 10 a unos pocos cientos de moléculas,

que tienen la disposición espacial de los cristales que en definitiva, crecerán de ellas.

La ecuación de Kelvin demuestra que estas partículas tan pequeñas son más solubles que los cristales grandes y que, por lo tanto, requieren sobresaturación, en comparación con los grandes cristales, para su formación y crecimiento ulterior. Es una simplificación grosera asumir que, para un gradiente de concentración de un valor dado, la velocidad de cristalización es el negativo de la velocidad de disolución. Por lo general, esta última es algo mayor.

Según las condiciones de cristalización, es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo, el hábito o la forma de un cristal dado dependen en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente. La cristalización muy rápida puede provocar que queden impurezas atrapadas en los cristales.

Secado por rocío. La atomización de una solución de uno o más sólidos por medio de un pico, un disco giratorio u otro dispositivo, seguida de evaporación del solvente de las gotitas, se denomina secado por rocío. El carácter del polvo resultante es una función de distintas variables, como la concentración inicial de soluto, la distribución de tamaño de las gotitas producidas y la velocidad de remoción del solvente. El peso de una partícula dada está determinado por el volumen de la gotita de la cual provino y por la concentración de soluto. Las partículas producidas son aglomerados de partículas primarias consistentes en cristales y/o sólidos amorfos, esto depende de la velocidad y de las condiciones de la eliminación del solvente. Esta manera de llegar al estado de polvo brinda la oportunidad de incorporar múltiples sustancias sólidas en partículas individuales con una composición fija, independientemente del tamaño de la partícula y sin las dificultades que podrían surgir de intentar obtener una mezcla uniforme de varios componentes en polvo mediante otros procedimientos.