

P - 36.041

344185

ES/LDJ/B 204

**Memoria descriptiva**

5 NOV 1967



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE L-ERITRO-ALFA-  
[ 2,5-DIETOXIFENIL ]-BETA-ISOPROPILAMINOPROPANOL" (Clase  
Internacional 007c)

25 NOV 1966



En la Patente de los Estados Unidos 3.284.490 (8 de noviembre de 1966), se expone que el DL-eritro-alfa-[2,5-dietoxifenil] -beta-isopropilaminopropanol restablece el ritmo normal de los corazones en los que ha sido alterado el ritmo. El ritmo alterado (arritmia) es producida en perros anestesiados a los que se ha suministrado una dosis excesiva de un compuesto del tipo de digitalis, por ejemplo la digoxina.

5

La presente invención se refiere al isómero levo (levógiro) del compuesto anterior (que es el par de enantiómeros DL-eritro).

10

Los compuestos de esta clase están estrechamente relacionados (químicamente) con la efedrina, y es en general en la serie de la efedrina en la que la actividad fisiológica está principalmente asociada con los isómeros levógiros. Sin embargo, en general se ha comprobado que los isómeros dextrógiros tienen actividad similar al levógiro aunque mucho más débil, por lo que los isómeros levógiros tienen usualmente algo menos del doble de actividad que las mezclas DL.

15

20

En el caso presente, el isómero dextrógiro parece interferir con la acción del levógiro. El ensayo fisiológico empleado no permite la diferenciación en la potencia de umbral: 1 ó 2 mg/kg., tanto del compuesto L como del DL, bastan para restablecer el ritmo cardíaco normal en el perro digitalizado, pero este efecto dura sólo aproximadamente cinco minutos con la mezcla DL. El isómero L, sin embargo, restablece y conserva el ritmo normal durante todo el período del experimento, que es de aproximadamente 15 minutos. (Desgraciadamente, este efecto de la

25

30

344185



25 NOV 1967



cialmente pura de la base o de una sal de adición de ácido de la misma. La invención también proporciona la propia L-base de este compuesto y sus sales de adición de ácido en forma sustancialmente pura.

5

EJEMPLO 1

L-eritro-alfa- [2,5-ditoxifenil] -beta-isopropilamino-  
propanol

10

Noventa y seis gramos (0'3 moles) del DL-clorhidrato (preparado de la forma explicada en la Patente U.S. 3.284.490) fueron disueltos en agua templada, y la disolución se hizo básica. La base precipitó en forma de un aceite que solidificó rápidamente: fué tomado en éter (unos 300 cc.) y la disolución fué añadida gradualmente a una disolución de 60 gramos (0'4 moles) de ácido D-tartárico en 200 cc. de agua en un vaso de un litro. La disolución fué agitada vigorosamente con un agitador magnético. Cuando se hubo añadido toda la disolución de la base en éter y el éter hubo sido evaporado, las paredes del vaso fueron lavadas con unas gotas de acetona, lo que también causó una rápida cristalización. El precipitado cristalino fué separado por filtración y lavado con acetona y después con éter. Pesaba 66 gramos, y fundía a 30-32°C.

15

20

25

Los 66 gramos de cristales recogidos anteriores fueron recristalizados a partir de 200 cc. de agua, que contenían 7'5 gramos de ácido D-tartárico. El sólido así obtenido pesaba 56 gramos y fundía a 36-37°C. Una segunda cosecha de cristales, obtenida de los líquidos de lavado del precipitado original, y recristalizados a partir

30



de las aguas madres de la recristalización, dió <sup>25</sup>10'5 gra-  
mos más de tartrato que también fundía a 87°C. Una peque-  
ña cantidad recristalizada de nuevo para su análisis fun-  
día a 87-88°C, y su composición era la de un tartrato  
ácido trihidratado (peso molecular, 485'5). La cantidad  
de D-tartrato de L-base obtenida fué, por tanto, de  
0'137 moles (máximo posible, 0'15 moles).

El tartrato fué disuelto en agua y hecho básico,  
dando la base levógira, que funde a 59-59'7°C. Esta últi-  
ma fué convertida en el clorhidrato, que cristaliza fá-  
cilmente a partir de agua (la solubilidad a 27°C es de  
aproximadamente 2%), funde a 207-208°C, y tiene una rota-  
ción específica (disolución al 2% en agua) de -25'6 +  
0'52. (una muestra de 3'5 gramos de L-tartrato convertido  
en clorhidrato y llevada hasta el volumen necesario, sin  
cristalización, dió  $[\alpha]_D = 25'4 + 0'52$ ).

#### EJEMPLO 2

Siguiendo la técnica utilizada en el ejemplo 1 para  
preparar el clorhidrato, la base levógira fué hecha reac-  
cionar con ácido fórfico y ácido sulfúrico respectiva-  
mente, para dar el fosfato ácido y el sulfato neutro. El  
fosfato ácido ( $\text{PO}_4\text{H}_3\text{B}$ ), en forma de agujas, de p. de f.  
224-225°C,  $[\alpha]_D = -22'4 + 0'22$ , tenía una solubilidad en  
agua de 5-6%, y el sulfato neutro, de p. de f. 243-247°C  
(con descomp-) es soluble en agua hasta el 3'5-4%

La presente solicitud que corresponde a la presenta-  
da en Gran Bretaña, con fecha 18 de Agosto de 1966, bajo  
el número 36980/66, se acoge a los beneficios del artícu-  
lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

344185



N O T A

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

5 1.- Un procedimiento para la preparación de L-eritro-  
-alfa- [2,5-dietoxifenil] -beta-isopropilaminopropanol  
por cristalización fraccionada, en presencia de un ex-  
ceso, estequiométrico, de un estereoisómero ópticamente ac-  
10 tivo de un ácido orgánico en disolución acuosa, y por  
basificación posterior y aislamiento de la L-base en for-  
ma de una sal.

15 2.- Un procedimiento según se reivindica en la rei-  
vindicación 1, en el que el ácido orgánico es ácido D-tar-  
tárico.

3.- Un procedimiento según se reivindica en la rei-  
vindicación 1, para el aislamiento de tartrato ácido trihi-  
dratado de L-eritro-alfa- [2,5-dietoxifenil] -beta-iso-  
propilaminopropanol, que comprende la cristalización de  
20 los tartratos ácidos de DL-eritro-alfa- [2,5-dietoxife-  
nil] -beta-isopropilaminopropanol a partir de una disolu-  
ción en agua.

25 4.- Un procedimiento para la preparación de  
L-eritro-alfa- [2,5-dietoxifenil] -beta-isopropilaminopro-  
panol.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-

25 NOV



de y para los fines que se han especificado.

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

25 NOV 1967

Madrid,

P. A.

Alberto de Elorza  
*de Elorza*