



344988

344988

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

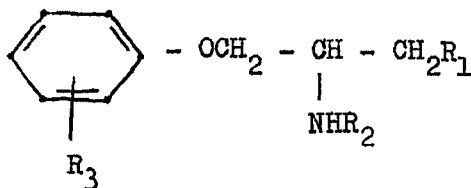
C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 1-FENOXI-2-AMINOALCANOS SUSTITUIDOS".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a la obtención y al empleo de nuevos compuestos y de sus sales de efecto inhibidor del apetito.

Dichos compuestos corresponden a la fórmula general

5





1958

344988

10 donde R₁ representa hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo

1 - 3 átomos de carbono,

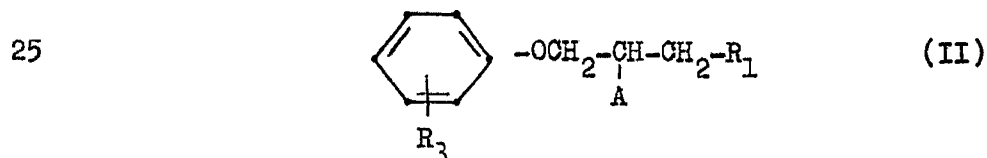
R₂ representa hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo

1 - 4 átomos de carbono,

15 R₃ representa halógeno, el grupo nitrilo o el trifluorometilo, o en doble sustitución 2 átomos de halógeno o el grupo 3,4-metilendioxi,

sin que R₃ pueda representar 2 - Cl ó 4 - Cl o en doble sustitución 2,4 - di - Cl cuando R₁ representa hidrógeno.

20 Las sustancias según la invención pueden obtenerse por disociación de un grupo protector monovalente, de dos grupos protectores monovalentes o de un grupo protector bivalente, fáciles de eliminar en compuestos de la fórmula general



30 donde R₁ y R₃ tienen los significados anteriormente indicados y A representa un grupo amino secundario sustituido con un grupo protector monovalente, o un grupo amino terciario sustituido con dos grupos protectores monovalentes, con un grupo protector bivalente o con un grupo protector monovalente, juntamente con un resto de alquilo con 1 - 4 átomos de C. Como grupo protector son de considerar, por

344988



EV 1238

35 ejemplo, los grupos bencilo, ftalilo, toluolsulfónico o
formilo; la disociación puede verificarse, según la cla-
se del grupo protector, tanto por procedimiento hidrolí-
tico como también por reducción. En los grupos ftalíli-
cos puede verificarse, por ejemplo, recurriendo a hidra-
to de hidracina. La disociación - en los compuestos de
40 la fórmula II, en los que R_3 representa un grupo nitrilo -
debe verificarse en condiciones particularmente suaves,
por ejemplo, pueden disociarse sólo grupos particularmen-
te fáciles de eliminar. Los compuestos de la fórmula ge-
neral II pueden obtenerse por transformación de un feno-
45 lato correspondientemente sustituido con un 1-halógeno-
2-aminoalcano sustituido de manera correspondiente con
grupos protectores en el grupo amino.

Los compuestos de la fórmula general I poseen
un átomo asimétrico de C en el grupo amino, por lo cual
50 se presentan tanto en forma de racematos como en forma
ópticamente activa. Los racematos pueden ser disociados
de manera corriente, por ejemplo, mediante ácido D-3-bro-
mocanfo-8-sulfónico o ácido di-benzoil-D-tartárico, en
sus antípodas ópticos. Otro procedimiento es el de par -
55 tir de material inicial ópticamente activo.

Los 1-fenoxi-2-aminoalcanos de la fórmula gene-
ral I pueden ser transformados de manera corriente en sus
sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables. Son



1958

344988

60 sales adecuadas, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido succínico y el ácido metansulfónico.

65 Los compuestos de la fórmula general I y respectivamente sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables, poseen valiosas propiedades terapéuticas. En particular desarrollan una fuerte acción inhibidora del apetito. En contraposición a los compuestos de análoga estructura de la Patente británica 1.014.348, este efecto va acompañado de una falta casi completa de propiedades excitadoras del sistema nervioso central, lo cual es particularmente valioso para el empleo como producto inhibidor del apetito. Como grupo de compuestos particularmente valioso se han revelado los compuestos de la fórmula I en los cuales R_3 representa un grupo nitrilo, especialmente el 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-aminopropano, el 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-etilaminopropano, el 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-propilaminopropano y el 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-isopropilaminopropano y respectivamente sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables.

80 Otros compuestos preferidos de la fórmula general I para su inclusión en preparados farmacéuticos son: el 1-(2',3'-dicloro-fenoxi)-2-aminopropano, el 1-(2'-4'-dicloro-fenoxi)-isopropilaminopropano, el 1-(3'-trifluorome



1988

344988

85 til-fenoxi)-2-aminopropano y respectivamente sus sales
ácidas de adición fisiológicamente tolerables. También el
nuevo compuesto 1-(3'-trifluometil-fenoxi)-2-isopropilami
nopropano y respectivamente sus sales fisiológicamente to
lerables han resultado valiosos desde el punto de vista
terapéutico.

90 Como dosis individual para el empleo oral de
las sustancias obtenibles según la invención y respectiva
mente de sus sales ácidas de adición fisiológicamente to
lerables se proponen 10-250, y preferiblemente 20-100 mg,
pudiéndose realizar también una combinación con otras sus
95 tancias farmacológicamente activas, por ejemplo tranquili
zantes del tipo de la benzodiazepina de la fenotiazina o
del carbamato, laxantes o sedantes. También pueden combi
narse perfectamente varias sustancias de la fórmula I.

100 Adecuadas formas de empleo de las sustancias se
gún la invención son, por ejemplo, los comprimidos, gra
geas, polvos, supositorios, soluciones y formas de acción
retardada, debiéndose elegir principalmente para el em
pleo oral adecuados excipientes. Para la obtención de ade
cuadas formas de empleo pueden emplearse los excipientes
105 farmacéuticos corrientes, agentes de revestimiento, desin
tegradores, aglutinantes, así como lubricantes, espesan
tes y/o diluyentes, agentes gustativos o de suspensión o
excipientes para la obtención de un efecto prolongado.



1958

344988

110 Son adecuados excipientes y diluyentes, por ejemplo, el
carbonato o el fosfato de calcio, así como la lactosa.
Adecuados agentes de desintegración son, por ejemplo, el
ácido de almidón de maíz o el ácido algínico, adecuados
agentes de liga son la polivinilpirrolidona, el almidón o
la gelatina, adecuados agentes lubricantes son el estea
115 rato de magnesio o el talco, adecuados agentes de revesti
miento, por ejemplo, los ésteres de celulosa como el ace
toftalato de celulosa o los compuestos de polivinilo, co
mo el acetato de polivinilo, adecuados medios para la ob
tención de un efecto prolongado son, por ejemplo, el car
120 boxipolimetileno, la carboximetilcelulosa o el alcohol de
polivinilo, adecuados agentes de endulzamiento y gustati
vos son, por ejemplo, el azúcar, el sorbitol, la sacarina,
el ciclamato, la vainilla y el extracto de naranja.

125 Los ejemplos siguientes ilustran la invención
sin limitarla.

Ejemplo 1

1-(3,4-metilendioxifenoxi)-2-aminopropano. HCl

130 Se disuelven en 300 ml de ácido acético glacial
57,0 g (0,2 mol) de 1-(3,4-metilendioxifenoxi)-2-bencilami
nopropano y se tratan con hidrógeno activado catalítica -
mente a 65° C. y a 3 atmósferas con un catalizador de óxi
do de platino. Una vez concluida la reacción, se diluye
la solución con agua, se elimina por filtración el catali

344988



1969

135 zador y se seca en vacío la solución. Se trata el residuo con HCl acuoso al 5 % y se extrae con éter. Se alcaliniza ligeramente la solución etérea con NaOH acuoso al 5 % y se vuelve a extraer con éter. Luego, se elimina por destilación el éter, se trata el residuo con HCl etéreo, se filtra por aspiración el clorhidrato, que precipita, y se recristaliza en metanol/éter.

Punto de fusión: 195° C.

Ejemplo 2 (comprimidos)

Clorhidrato de 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-metilamino-pro-

	pano	75,0 mg
145	Lactosa	25,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	150,0 mg
	Almidón de maíz	206,0 mg
	Acido silícico coloidal	12,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
150	Almidón soluble	<u>8,0 mg</u>
		480,0 mg

Obtención: se granula la mezcla de la sustancia activa con los excipientes, materias portadoras y lubricantes y se prensa en comprimidos.

155 Ejemplo 3 (comprimidos)

Clorhidrato de 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-isopropilamino-

	<u>propano</u>	100,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	150,0 mg



1953

344988

	Almidón de maíz	206,0 mg
160	Acido silícico coloidal	12,0 mg
	Estearato de magnesio	4,0 mg
	Almidón soluble	<u>8,0 mg</u>
		480,0 mg

165 Obtención: se granula de la manera corriente la mezcla de la materia activa con los excipientes, las materias portadoras y lubricantes, y se prensa en comprimidos.

Ejemplo 4 (grageas)

a) Núcleo

	<u>Clorhidrato de 1-(4'-nitrilo)-fenoxi-2-etilamino-</u>	
170	<u>propano</u>	60,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	135,0 mg
	Almidón de maíz	91,0 mg
	Acido silícico coloidal	7,0 mg
	Acido esteárico coloidal	4,0 mg
175	Polivinilpirrolidona	<u>3,0 mg</u>
		300,0 mg

Obtención: se granula de manera corriente la mezcla de la materia activa con las materias auxiliares, de vehículos y lubricantes, y se prensa en comprimidos.

180 b) Envoltura

	Polivinilpirrolidona	2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg



1958

344988

	Goma arábica	4,0 mg
185	Azúcar	<u>71,0 mg</u>
		130,0 mg

Obtención: se suspende la mezcla en un adecuado disolvente, por ejemplo, agua, y se aplica mediante una pistola pulverizadora.

190 Ejemplo 5 (cápsulas)

Se llenan cápsulas de gelatina dura de una mezcla constituida por 80 partes de clorhidrato de 1-(3',4'-metilendioxi)-fenoxi-2-aminopropano y 120 partes de almidón de maíz.

195 Ejemplo 6 (grageas de acción retardada)

Se mezclan 100 g de sulfato de 1-(3',4'-metilendioxi)-fenoxi-2-metilaminopropano con 295 g de carboximetil-celulosa y 20 g de ácido esteárico, se amasan bien con una solución de 40 g de acetofalato de celulosa en 200 ml de una mezcla de etanol/acetato de etilo (1:1) y se granulan. Se prensan de manera corriente núcleos de grageas de granulado, que son grageados en agua mediante una suspensión azucarada de polivinilpirrolidona al 55.

También se obtuvieron los compuestos siguientes:

205	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. del clorhidrato ° C.
	H	C ₂ H ₅	2-Cl	130 - 131°
	H	C ₃ H ₇	2-Cl	114 - 115°
	C ₂ H ₅	CH ₃	3-Cl	167 - 169°

344988



1968

	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. del clorhidrato p. C.
210	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3-Cl	109 - 111 ^o
	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	3-Cl	99 - 101 ^o
	C ₂ H ₅	iso-C ₃ H ₇	3-Cl	90 - 92 ^o
	H	H	3-Cl	176 - 179 ^o
	H	CH ₃	3-Cl	161 - 162 ^o
215	H	C ₂ H ₅	3-Cl	135 - 137 ^o
	H	C ₃ H ₇	3-Cl	140 - 141 ^o
	H	iso-C ₃ H ₇	3-Cl	130 - 131 ^o
	H	CH ₃	2,3-Di-Cl	150 - 151 ^o
	H	C ₂ H ₅	2,3-Di-Cl	176 - 178 ^o
220	H	CH ₃	2,4-Di-Cl	148,5 - 149 ^o
	H	C ₃ H ₇	2,4-Di-Cl	143 - 144 ^o
	H	CH ₃	3,4-O-CH ₂ -O-	150 - 152 ^o
	H	C ₂ H ₅	3,4-O-CH ₂ -O-	174 ^o
	H	C ₃ H ₇	3,4-O-CH ₂ -O-	126 - 128 ^o
225	H	iC ₃ H ₇	3,4-O-CH ₂ -O-	149 - 150 ^o
	H	CH ₃	4-CN	134 - 137 ^o
	H	C ₃ H ₇	4-CN	137 - 139 ^o

1-(3',4'-metileno-dioxifenoxi)-2-aminopropano. HCl

P. de fusión 197 - 198^o C.

230 1-(4'-nitrilofenoxi)-2-isopropilaminopropano. HCl

P. de fusión 180 - 182^o C.

1-(4'-nitrilofenoxi)-2-etilaminopropano. HCl

P. de fusión 147 - 149^o C.



344988

- 1-(2-nitrilofenoxi)-2-etilaminopropano. HCl
235 P. de fusión 182 - 183º C.
- 1-(2-nitrilofenoxi)-2-isopropilamino-propano. HCl
P. de fusión 188 - 190º C.
- 1-(2-nitrilofenoxi)-2-propilaminopropano. HCl
P. de fusión 152 - 153º C.
- 240 1-(3-nitrilofenoxi)-2-isopropilaminopropano. HCl
P. de fusión 204 - 206º C.
- 1-(3-nitrilofenoxi)-2-metilaminopropano. HCl
P. de fusión 191 - 192º C.
- 1-(2-nitrilofenoxi)-2-metilaminopropano. HCl
245 P. de fusión 173 - 175º C.
- 1-(3-nitrilofenoxi)-2-etilaminopropano. HCl
P. de fusión 178 - 179º C.
- 1-(3-nitrilofenoxi)-2-propilaminopropano. HCl
P. de fusión 155 - 156º C.
- 250 Clorhidrato de 1-(o-clorofenoxi)-2-aminopropano
P. de fusión 127 - 129º C.
- Clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenoxi)-2-isopropil-amino-
propano
P. de fusión 177 - 178º C.
- 255 HCl. de 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-metilaminopropano
P. de fusión 158 - 159º C.
- HCl. 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-isopropilamino-propano
P. de fusión 143 - 144º C.



344988

HCl. 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-aminopropano

260

P. de fusión 178 - 179° C.

Ejemplo 7

Comprimidos de 75 mg

Clorhidrato de 1-(3'-clorofenoxi)-2-metilamino-
propano 75,0 mg

265

Azúcar de leche 25,0 mg

Fosfato de calcio sec. 150,0 mg

Almidón de maíz 206,0 mg

Acido silícico coloi-
dal (Aerosil) 12,0 mg

270

Acido esteárico 4,0 mg

Almidón soluble 8,0 mg

480,0 mg

Obtención: los ingredientes activos son granulados de ma-
nera conocida con los excipientes y prensados en comprimi-
dos.

275

Ejemplo 8

Comprimidos de 100 mg

Clorhidrato de 1-(3'-clorofenoxi)-2-etilaminopro-
pano 100,0 mg

280

Fosfato de calcio sec. 150,0 mg

Almidón de maíz 206,0 mg

Acido silícico coloi-
dal (Aerosil) 12,0 mg



1968

344988

	Acido esteárico	4,0 mg
285	Almidón soluble	<u>8,0 mg</u>
		480,0 mg

Obtención: los ingredientes activos son granulados con los excipientes y prensados en comprimidos de manera corriente.

290 Ejemplo 9

Grageas de 75 mg

Núcleo:

	Clorhidrato de 1-(3',4'-diclorofenoxi)-2-isopropilamino propano	75,0 mg
295	Fosfato de calcio sec.	120,0 mg
	Almidón de maíz	91,0 mg
	Acido silícico coloidal(Aerosil)	7,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
	Polivinilpirrolidona	<u>3,0 mg</u>
300		300,0 mg

Obtención: los ingredientes activos son granulados y prensados en comprimidos de manera conocida con los excipientes.

Envoltura:

305	Polivinilpirrolidona (Kollidon)	2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg
	Azúcar	<u>71,0 mg</u>
		126,0 mg

344988



1958

310 Obtención: los excipientes anteriores son suspendidos en agua y aplicados con pistola pulverizadora.

Ejemplo 10

Grageas de 100 mg

Núcleo:

315	Clorhidrato de 1-(3'-clorofenoxi)-2-aminopro-	
	pano	100,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	95,0 mg
	Almidón de maíz	91,0 mg
	Acido silícico coloidal (Aerosil)	7,0 mg
320	Acido esteárico	4,0 mg
	Polivinilpirrolidona	<u>3,0 mg</u>
		300,0 mg

Obtención: ingredientes activos y los excipientes son gra nulados y prensados en comprimidos de manera conocida.

325 Envoltura:

	Polivinilpirrolidona (Kollidon)	2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg
	Goma arábiga	4,0 mg
330	Azúcar	<u>71,0 mg</u>
		130,0 mg

Obtención: los excipientes anteriores son suspendidos en agua y aplicados con pistola pulverizadora.



1968

344988

Ejemplo 11

- 335 Cápsulas de 75 mg
- Clorhidrato de 1-(3'-trifluometilfenoxi)-2-
metilamino-propano 75,0 mg
- Azúcar de leche 175,0 mg

Obtención: el ingrediente activo es mezclado con el exci-
340 piente, llenándose con ellos cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 12

- Clorhidrato de 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-amino-
propano 100,0 mg
- Azúcar de leche 150,0 mg

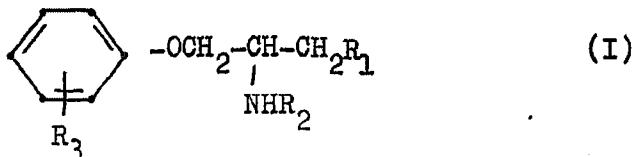
345 Obtención: el ingrediente activo es mezclado con el exci-
piente, llenándose con ellos cápsulas de gelatina dura.

Esta solicitud, que corresponde a la depositada
en España el día 14 de noviembre de 1966, con el número
333.352, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vi
350 gente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo
4º del Convenio de la Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S
= = = = =

1). Procedimiento para la obtención de nuevos
1-fenoxi-2-aminoalcanos sustituidos de la fórmula general

355



donde R₁ representa hidrógeno, o un grupo alquilo conte -

344988



1968

niendo 1 - 3 átomos de carbono,

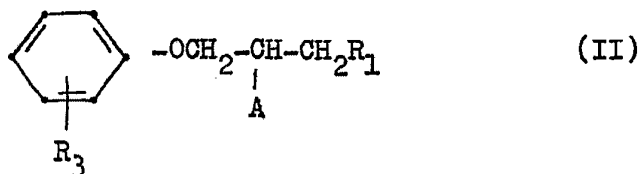
360 R₂ representa hidrógeno, o un grupo alquilo conteniendo 1 - 4 átomos de carbono,

R₃ representa halógeno, el grupo nitrilo o el trifluorometilo, o en doble sustitución 2 átomos de halógeno y el grupo 3,4-metilendioxi, sin

365 que R₃ pueda representar 2 - Cl ó 4 - Cl o en doble sustitución 2,4 - di - Cl cuando R₁ representa hidrógeno,

y de sus sales, caracterizado porque se elimina el grupo o los grupos protectores en compuestos de la fórmula general

370



375 donde R₁ y R₃ tienen el significado anteriormente indicado, y A representa un grupo amino secundario que contiene un grupo protector monovalente, fácilmente dissociable, o un grupo amino terciario con dos grupos protectores monovalentes, un grupo protector bivalente o también un grupo protector monovalente fácilmente dissociable, juntamente

380 con un grupo alquilo con 1 - 4 átomos de carbono.

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 1-FENOXI-2-AMINOALCANOS SUSTITUIDOS".

Esta Memoria consta de diecisiete hojas foliadas



1968

344988

y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 12 de septiembre de 1967.

Pablo Pardo Obregón
p. p.

Handwritten signature of Pablo Pardo Obregón.