

344989

1344989

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".

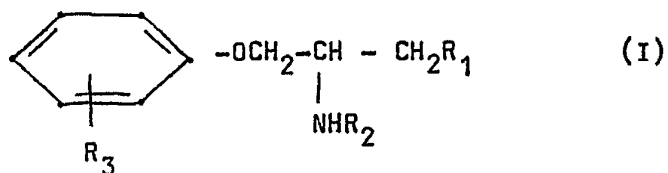
-----  
Memoria descriptiva

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 ge-

5

neral





344989

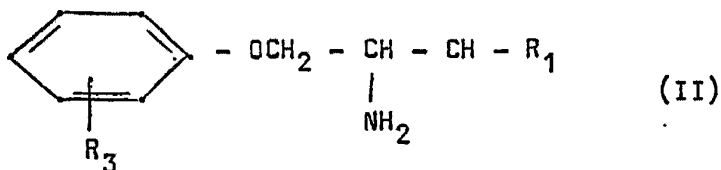
10 donde  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo  
1 - 3 átomos de carbono,

$R_2$  representa un grupo alquilo conteniendo 1 - 4 átomos de carbono,

15  $R_3$  representa halógeno, el grupo nitrilo o el trifluorometilo, o en doble sustitución 2 átomos de halógeno o el grupo 3,4-metilendioxi,

sin que  $R_3$  pueda representar 2 - Cl ó 4 - Cl o en doble sustitución 2,4 - di - Cl cuando  $R_1$  representa hidrógeno.

20 Los compuestos según la invención se obtienen por alquilación de compuestos de la fórmula general



25 en la que  $R_1$  y  $R_3$  tienen los significados indicados más arriba, con los agentes convencionales de alquilación tales como alquil-halidas o diazoalcanos o catalíticamente hidrógeno activado más un alifático cetona.

30 Los compuestos de la fórmula general I, poseen un átomo asimétrico de C con el grupo amino, por lo cual 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-bromocanfo-



1358

344989

35 8-sulfónico o ácido dibenzoil-D-tartárico, en sus antípodas ópticos. Otro procedimiento es el de partir de material inicial ópticamente activo.

40 Los 1-fenoxi-2-aminoalcalinos de la fórmula general I, pueden ser transformados de manera corriente en sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables. Son sales adecuadas, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido maleíco, el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido succínico, y el ácido metansulfónico.

45 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'-nitrilofenoxi)-2-etilaminopropano, el 1-(4'-nitrilofenoxi)-2-propilaminopropano, el 1-(4'-nitrilofenoxi)-2-isopropilaminopropano y respectivamente sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables.

50

55



344989

60                   Otros compuestos preferidos de la fórmula general  
I para su inclusión en preparados farmacéuticos son: el  
1-(2'-4'-diclorofenoxi)-isopropilaminopropano y respectiva-  
mente sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolera-  
bles. También el nuevo compuesto 1-(3'-trifluometilfenoxi)-  
65                   2-isopropilaminopropano y respectivamente sus sales fisio-  
lógicamente tolerables han resultado valiosos desde el pun-  
to de vista terapéutico.

                  Como dosis individual para el empleo oral de las  
substancias obtenibles según la invención y respectivamen-  
70                   te de sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolera-  
bles se proponen 10-250, y preferiblemente 20-100 mg, pudien-  
dose realizar también una combinación con otras substancias  
farmacológicamente activas, por ejemplo tranquilizantes del  
tipo de la benzodiazepina, de la fenotiazina o del carbama-  
75                   to, laxantes o sedantes. También pueden combinarse perfecta-  
mente varias substancias de la fórmula I.

                  Adecuadas formas de empleo de las substancias se-  
gún la invención, son por ejemplo, los comprimidos, grageas,  
polvos, supositorios, soluciones y formas de acción retarda-  
80                   da, debiéndose elegir principalmente para el empleo oral  
adecuados excipientes. Para la obtención de adecuadas formas  
de empleo pueden emplearse los excipientes farmacéuticos co-  
rrientes, agentes de revestimiento, desintegradores, agluti-  
nantes, así como lubricantes, espesantes y/o diluyentes,

344989



1968

85 agentes gustativos o de suspensión o excipientes para la obtención de un efecto prolongado. 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  
90 el ácido algínico, adecuados agentes de liga son la polivinilpirrolidona, el almidón o la gelatina, adecuados agentes lubricantes son el estearato de magnesio o el talco, adecuados agentes de revestimiento, por ejemplo, los ésteres de celulosa como el acetofalato de celulosa o los compuestos de  
95 polivinilo, como el acetato de polivinilo, adecuados medios para la obtención de un efecto prolongado, son, por ejemplo, el carboxipolimetileno, la carboximetilcelulosa o el alcohol de polivinilo, adecuados agentes de endulzamiento y gustativos son, por ejemplo, el azúcar, el sorbitol, la sacarina,  
100 el ciclamato, la vainilla y el extracto de naranja.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

1-(3-clorofenoxi)-2-metilaminopropano-clorhidrato

105 Se hierven con reflujo 2,22 g (0,01 mol) de 1-3-clorofenoxi)-2-aminopropanoclorhidrato en una mezcla de 10 ml de dimetilformamida y 25 ml de tetrahidrofurano con 1,42 g (0,01 mol) de yoduro de metilo en presencia de 2,1 g (0,025 mol) de bicarbonato de sodio, durante 10 horas. Una vez des-



1938

# 344989

110 tilado en vacío el disolvente, se trata el residuo que queda con ácido clorhídrico diluido y se extrae en éter la fase acuosa. Se alcaliniza la fase acuosa después de separar el éter con solución de hidróxido de sodio. Se absorben en agua las partes básicas que precipitan. Se lava con agua la

115 fase etérea, se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra en vacío. Se disuelve en metanol el residuo y se añade a la solución ácido clorhídrico etéreo. Se separa el clorhidrato precipitado y se recristaliza en metanol con adición de éter hasta una purificación total.

120 Punto de fusión: 159 - 161° C.

También se obtuvieron los siguientes compuestos:

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p.f. del clorhidrato (° C.)
	H	CH <sub>3</sub>	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O-	150 - 152°
125	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4-O-CH <sub>2</sub> -O-	174°
	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O-	126 - 128°
	H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O-	149 - 150°
	H	CH <sub>3</sub>	4-CN	134 - 137°
	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-CN	137 - 139°
130	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-Cl	130 - 131°
	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-Cl	114 - 115°



344989

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p.f. del clorhidrato (° C.)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl	167 - 169°
135	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl	109 - 111°
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Cl	99 - 101°
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Cl	90 - 92°
	H	CH <sub>3</sub>	3-Cl	161 - 162°
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl	135 - 137°
140	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Cl	140 - 141°
	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-Cl	130 - 131°
	H	CH <sub>3</sub>	2,3-Di-Cl	150 - 151°
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3-Di-Cl	176 - 178°
	H	CH <sub>3</sub>	2,4-Di-Cl	148,5-149°
145	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,4-Di-Cl	143 - 144°
	<hr/>			
	1-(4'-nitriifenoksi)-2-isopropilaminopropano -HCl 180 - 182° C.			
	1-(4'-nitriifenoksi)-2-etilaminopropano -HCl 147 - 149° C.			
	1-(2-nitriifenoksi)-2-etilaminopropano -HCl 182 - 183° C.			
150	1-(2-nitriifenoksi)-2-isopropilaminopropano -HCl 188 - 190° C.			
	1-(2-nitriifenoksi)-2-propilaminopropano -HCl 152 - 153° C.			
	1-(3-nitriifenoksi)-2-isopropilaminopropano -HCl 204 - 206° C.			
	1-(3-nitriifenoksi)-2-metilaminopropano -HCl 191 - 192° C.			
	1-(2-nitriifenoksi)-2-metilaminopropano -HCl 173 - 175° C.			
155	1-(3-nitriifenoksi)-2-etilaminopropano -HCl 178 - 179° C.			



# 344989

	1-(3-nitrilofenoxi)-2-propilaminopropano -HCl	155 - 156g C.
	HCl 1-(2',4'-diclorofenoxi)-2-isopropilamino- propano	177 - 178g C.
	HCl 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-metilaminopropano	158 - 159g C.
160	HCl 1-(3-trifluometilfenoxi)-2-isopropilaminopro- pano	143 - 144g C.
	<u>Ejemplo 2 (comprimidos)</u>	
	Clorhidrato de 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-metilamino- propano	75,0 mg
165	Lactosa	25,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	150,0 mg
	Almidón de maiz	206,0 mg
	Acido silícico coloidal	12,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
170	Almidón soluble	8,0 mg
		<hr/>
		480,0 mg
	Obtención: Se granula la mezcla de la sustancia activa con los excipientes, materias portadoras y lubricantes y se prensa en comprimidos.	
175	<u>Ejemplo 3 (comprimidos)</u>	
	Clorhidrato de 1-(4'-nitrilo-fenoxi)-2-isopropilamino- propano	100,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	150,0 mg
	Almidón de maiz	206,0 mg
180	Acido silícico coloidal	12,0 mg
	Estearato de magnesio	4,0 mg
	Almidón soluble	8,0 mg
		<hr/>
		480,0 mg



344989

185 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

	Clorhidrato de 1-(4'-nitriilo)-fenoxi-2-etilamino- propano	60,0 mg
190	Fosfato de calcio sec.	135,0 mg
	Almidón de maíz	91,0 mg
	Acido silícico coloidal	7,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
195		<hr/> 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.

b) Envoltura

200	Polivinilpirrolidona	2,0 mg
	Talco	50,0 mg
	Dióxido de titanio	3,0 mg
	Goma arábica	4,0 mg
	Azúcar	71,0 mg
205		<hr/> 130,0 mg

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



# 344989

Ejemplo 5 (Grageas de acción retardada)

210 Se mezclan 100 g de sulfato de 1-(3',4'-metileno-  
 dioxo)-fenoxi-2-metilaminopropano con 295 g de carboxime-  
 tilcelulosa 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 granu-  
 215 lan. Se prensan de manera corriente núcleos de grageas de  
 granulado que son grageados en agua mediante una suspensión  
 azucarada de polivinilpirrolidona al 55.

Ejemplo 6

Comprimidos de 75 mg

220	Clorhidrato de 1-(3'-clorofenoxi)-2-metilamino- propano	75,0 mg
	Azúcar de leche	25,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	150,0 mg
	Almidón de maíz	206,0 mg
225	Acido silícico coloidal (Aerosil)	12,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
	Almidón soluble	8,0 mg
		<hr/>
		480,0 mg

230 Obtención: los ingredientes activos son granulados de mane-  
 ra conocida con los excipientes y prensados en comprimidos.

Ejemplo 7

Comprimidos de 100 mg

	Clorhidrato de 1-(3'-clorofenoxi)-2-etilamino- propano	100,0 mg
--	---	----------



344989

235	Fosfato de calcio sec.	150,0 mg
	Almidón de maíz	206,0 mg
	Acido silícico coloidal (Aerosil)	12,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
	Almidón soluble	8,0 mg

240 480,0 mg

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

Ejemplo 8

	Grageas de 75 mg	
245	Núcleo:	
	Clorhidrato de 1-(2',4'-diclorofenoxi)-2-isopropi laminopropano	75,0 mg
	Fosfato de calcio sec.	120,0 mg
	Almidón de maíz	91,0 mg
250	Acido silícico coloidal (Aerosil)	7,0 mg
	Acido esteárico	4,0 mg
	Polivinilpirrolidona	3,0 mg
		<hr/>
		300,0 mg

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

Envoltura:

	Polivinilpirrolidona (Kollidon)	2,0 mg
	Talco	50,0 mg



1968

344989

260	Dióxido de titanio	3,0 mg
	Azúcar	71,0 mg
		<hr/>
		126,0 mg

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

265 Ejemplo 9

Cápsulas de 75 mg

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

Azúcar de leche 175,0 mg

270 Obtención: El ingrediente activo es mezclado con el excipiente, llenándose con ellos cápsulas de gelatina dura.

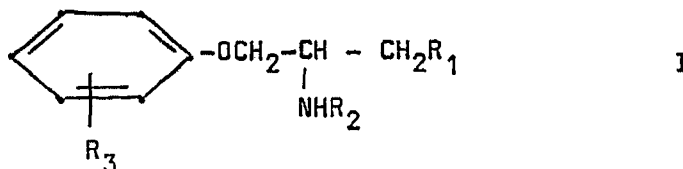
Esta solicitud que corresponde a la presentada en España el día 14 de Noviembre de 1966 con el número 333.352, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 42 del Convenio de la Unión.

275

REIVINDICACIONES

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

280





1968

344989

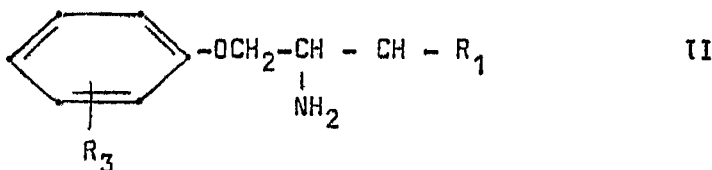
285 donde R<sub>1</sub> representa hidrógeno, o un grupo alquilo conteniendo 1 - 3 átomos de carbono,

R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo conteniendo 1 - 4 átomos de carbono,

290 R<sub>3</sub> representa halógeno, el grupo nitrilo o el trifluorometilo, o en doble sustitución 2 átomos de halógeno y el grupo 3,4-metilenodioxi

sin que R<sub>3</sub> pueda representar 2 - Cl ó 4 - Cl o en doble sustitución 2,4-di-Cl cuando R<sub>1</sub> representa hidrógeno, caracterizado porque se alquilan con medios de alquilación corrientes compuestos de la fórmula general

295



donde R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado anteriormente indicado.

300

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

Esta Memoria consta de trece hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 12 de Septiembre 1967

Fabio Rubio Obregon