

346314



346314

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

por DIEZ años

en España, a favor de SANOL-ARZNEIMITTEL DR. SCHWARZ GmbH, entidad alemana establecida en MONHEIM/RHLD. (Alemania), cuya Patente se refiere a:

"PROCEDIMIENTO PARA FABRICACION DE UN NUEVO FENILETER
BASICO Y SUS SALES"

-o-oOo-o-

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

El invento mencionado concierne a un nuevo 1-terciario-butilamino-3-fanoxi-2-propanol, con su plena y eficaz acción farmacodinámica, y su fabricación. Según el invento, los enlaces tienen especialmente la característica de bloquear receptores B-adrenérgicos; actúan por lo tanto contra angina y arritmia.

5.-

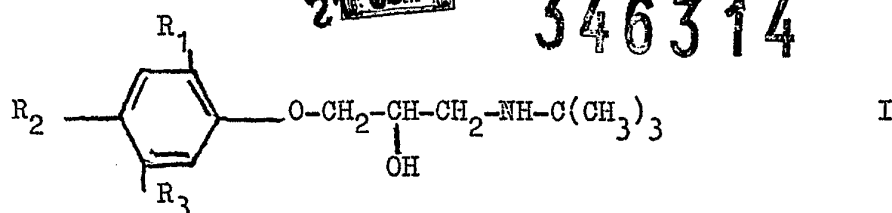
La acción de bloqueo de receptores B de los enlaces del invento muestra que se neutraliza la acción estimulante de la adrenalina sobre el corazón, como se observa en la disminución de la subida del número de golpes por la acción de la mencionada adrenalina sobre el aurículo aislado derecho de las ratas. Estos enlaces tienen una gran capacidad de acción bloqueadora, sin indeseable estimulación directa o depresión cardial.

10.-

Según el invento, los enlaces tienen la siguiente fórmula general I

21 Oct 1967

346314



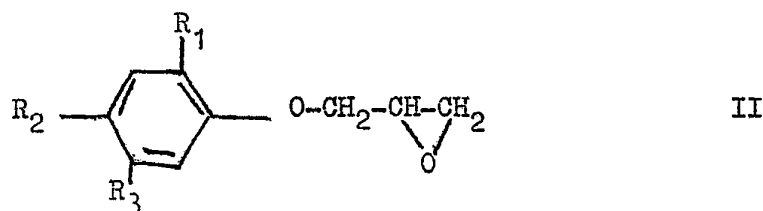
- 5.- donde R_1 es cloro, bromo o un bajo grupo alquil con 1-4 átomos de carbono, R_2 hidrógeno, cloro o bromo, R_3 hidrógeno o un grupo alquil bajo con 1-4 átomos de carbono, y en donde R_1 y R_2 ambos al mismo tiempo no producen metil, y R_2 y R_3 ambos en conjunto no producen hidrógeno. Preferentemente R_1 es cloro, R_2 hidrógeno, y R_3 metil.
- 10.-

Además comprende el invento mencionado también las sales de los enlaces amino de la Fórmula I con ácidos orgánicos e inorgánicos con atoxicidad farmacológica. Acidos adecuados son el ácido fumárico, ácido benzoico, ácido ascórbico, palmítico, sucínico, metansulfónico, etandisulfónico, cicloexilsulfónico, acético y tartárico. Los ácidos inorgánicos adecuados son ácido clorhídrico, bromídrico, sulfúrico y fosfórico.

- 15.-
- 20.- Los enlaces de la Fórmula I así como sus sales, pueden fabricarse con ácidos atóxicos farmacológicamente, pues se transforman en

a) Terciaria-butilamina con un éter fenilglicido de fórmula general II

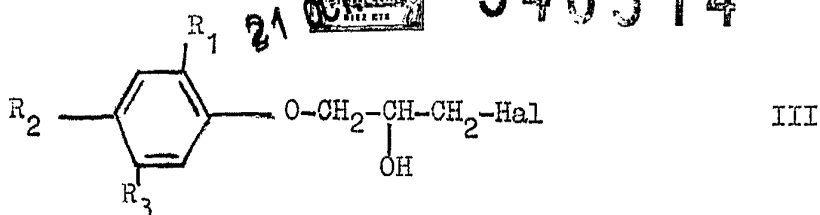
25.-



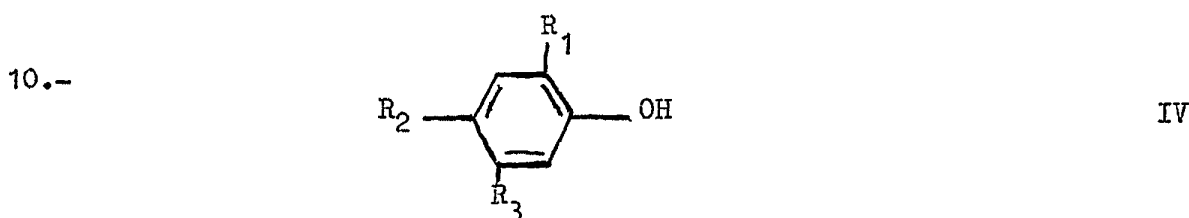
o con un enlace de la fórmula general III



346314

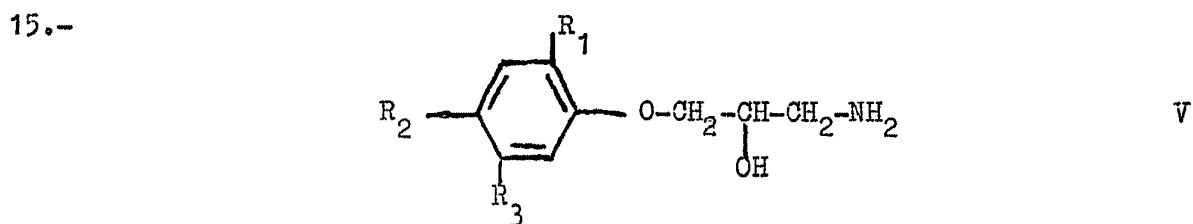


- 5.- donde Hal está para cloro, bromo o yodo, o
- b) 1-terciaria-butilamino-2,3-óxido-propano o un 1-terciaria-butilamino-2-hidroxi-propano-halogenuro-(3) con un fenol de la fórmula general IV



o

- c) un enlace de la fórmula general V



- 20.- transformándose con un halogenuro butílico terciario, en donde las fórmulas II hasta V, R₁, R₂ y R₃ tienen la misma significación que en la fórmula I, y en donde en caso dado las bases así obtenidas, se transforman en sales con ácidos atóxicos farmacológicos.

- 25.- Los siguientes ejemplos aclaran los procedimientos según el invento.

Ejemplo 1

- 30.- Una mezcla de 39,7 g. (2-cloro-5-metil-fenil)-glicido-éter, 21,9 g. butilamina-terciaria, y 50 ml. de etanol, se calientan hasta ebullición durante 12 horas en reflujo. Acto seguido se destila etanol o amina en exceso, se lleva el residuo de destila

346314 21



- 4 -

ción nuevamente a disolver con etanol, y se agitan de esta solución 45 ml. de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado que se verifica espontáneamente, se aspira y se recristaliza el etanol (Fp. 229 - 230°C).

5.- Rendimiento: aproximadamente 42 gr. (65% del teórico).

Análisis

	ber.	gef.
N	4,54%	4,33%
HCl	11,80%	11,83%

10.- Ejemplo 2

Se calientan 45,9 gr. de 1-(2,4-Dibromofenóxido)-2-hidroxi-3-bromopropano, 14,6 gr. de butilamina terciaria, con 100 ml. de etanol durante 24 horas con reflujo, hasta ebullición. Después de destilar las aminas en exceso y el etanol, se disuelve el residuo en agua, se hace alcalino por medio de la sosa NaOH y se destila con vapor de agua para eliminar los últimos restos de butilamina terciaria.

15.- El residuo se recoge en Benzol. Después de secado se conduce a la solución de Benzol base, gas clorhídrico seco. Del

20.- cloruro de 1-(2,4-Dibromofenóxido)-2-hidroxi-3-terciario-butilaminopropanhidro que se separa, se recristaliza el etanol (Fp. 204 - 206°C).

Ejemplo 3

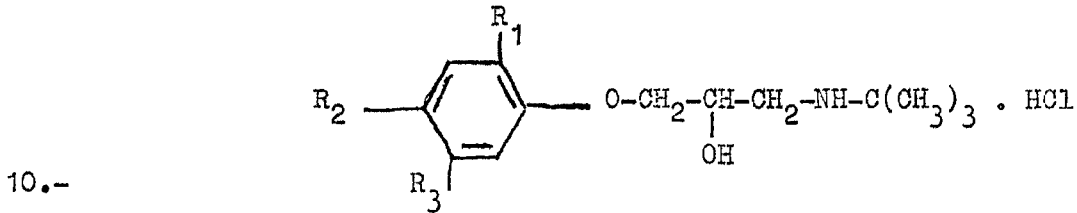
25.- Se calientan hasta ebullición durante 10 horas, 35,5 gr. de 1-(2,4-Dibromofenóxido)-1-hidroxi-3-aminopropano, con 20,5 gr. de t-Butilbromuro, y 100 ml. de etanol en baño de agua. Seguidamente se destila a seco bajo disminución de presión, y el residuo se disuelve en agua añadiendo ácido clorhídrico. La solución acuosa se alcaliniza por medio de sosa NaOH y la parte que

30.- se separa se trata con Benzol. Después del secado se conduce a la



solución de Benzol de base, gas clorhídrico seco. Del cloruro que se separa, es decir el 1-(2,4-Dibromofenóxido)-2-hidróxido-3-terciario-butilaminopropanohidrocloruro es recristalizado el etanol (Fp. 204 - 206°C).

5.- Correspondientemente al Ejemplo 1, se han producido los siguientes enlaces



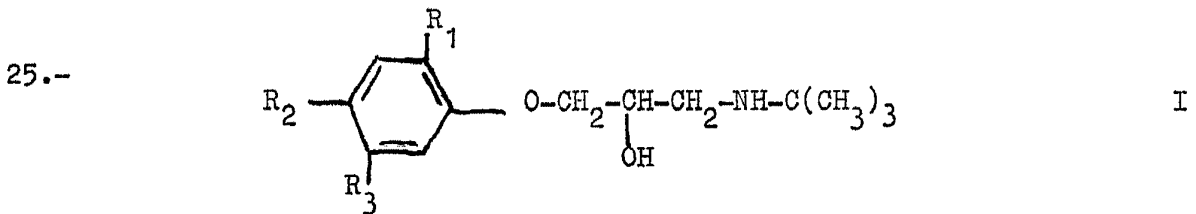
	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Fp.:</u>
	Br	Cl	H	186 - 192°C
	Br	Br	H	204 - 206°C
15.-	CH ₃	Cl	H	176 - 178°C
	Butil-terc.	H	CH ₃	175 - 177°C
	Butil-terc.	Cl	CH ₃	---

N O T A

20.- Se declara como de novedad para todo el territorio español, el contenido de las siguientes

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

1. Procedimiento para la fabricación de nuevos feniléteres básicos de fórmula general I



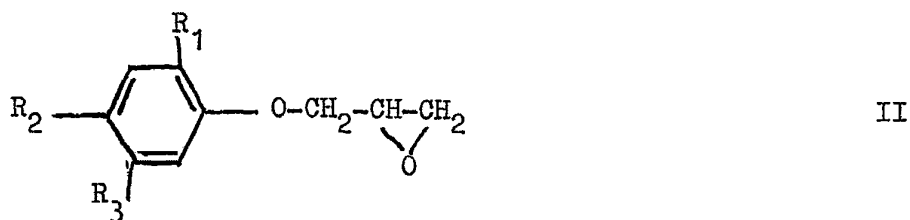
30.- en donde R₁ es cloro, bromo o un grupo alquil bajo con 1-4 átomos de carbono, R₂ hidrógeno, cloro o bromo y R₃ hidrógeno o un bajo grupo alquil con 1-4 átomos de carbono, y

346314₂₁ OCT

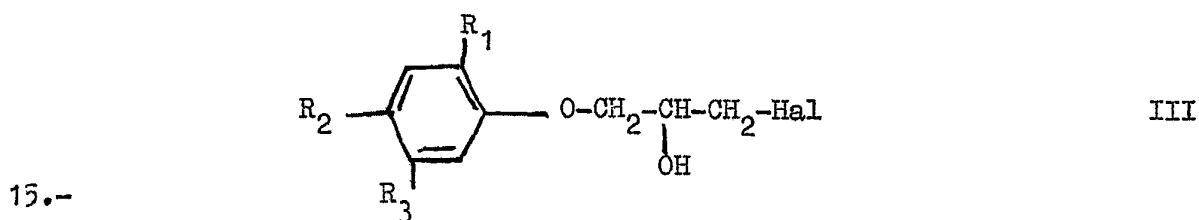


en donde R_1 y R_2 ambos en conjunto no representan metil, y R_2 y R_3 ambos en conjunto no representan hidrógeno, así como sus sales con ácidos atóxicos farmacológicos, que se transforman en

- 5.- a) Butilamina terciaria con un éter fenilglicido de fórmula general II

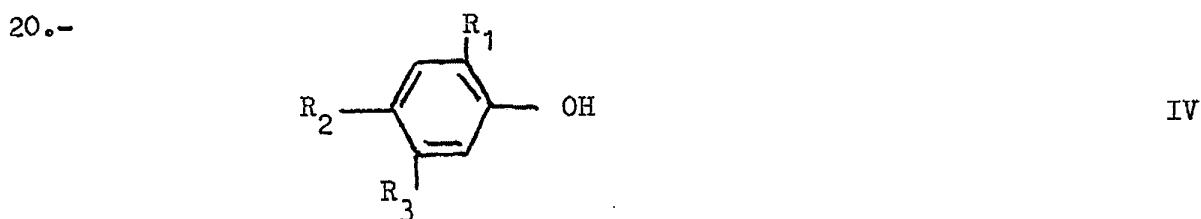


o con un enlace de la fórmula general III



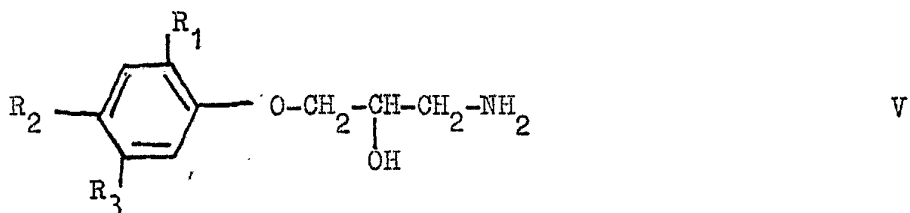
donde Hal está para el cloro, bromo o yodo, o en

- b) 1-terciaria-butilamina-2,3-óxido-propano o un 1-terciaria-butilamina-2-hidroxi-propano-halogenuro-(3) con un fenol de la fórmula IV



o en

- 25.- c) un enlace de la fórmula general V



transformado con un halogenuro butílico terciario, transfor-

346314

21 0



- 7 -

mándose las bases así obtenidas en caso dado en sales, con ácidos fisiológicamente indiferentes.

5.- 2. Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque tales enlaces de las fórmulas II, III, IV o V, en los cuales R_1 es cloro, R_2 hidrógeno y R_3 metil.

3. PROCEDIMIENTO PARA FABRICACION DE UN NUEVO FENILETER BASICO Y SUS SALES.

10.- El procedimiento objeto de esta Patente se encuentra - registrado en Alemania bajo el núm. S 78 054 IVb/12 qu. de fecha 15.2.1962.

Todo ello, conforme se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de SIETE hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 21 de octubre de 1.967

R. GONZALEZ VACA