



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

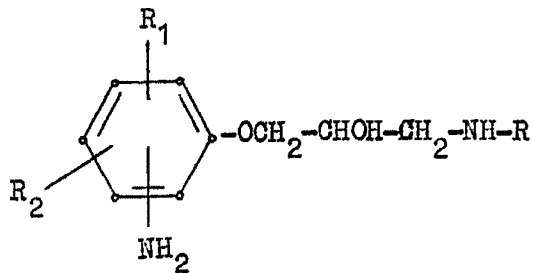
a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rheim (Republica Federal Alemana) por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS 1-FENOXI-3-ALCOHILAMINOPROPANOLS-(2) SUSTITUIDOS"

-----

Memoria Descriptiva

El invento se refiere a la producción de 1-fenoxi-3-alcoholaminopropanoles-(2) de fórmula general



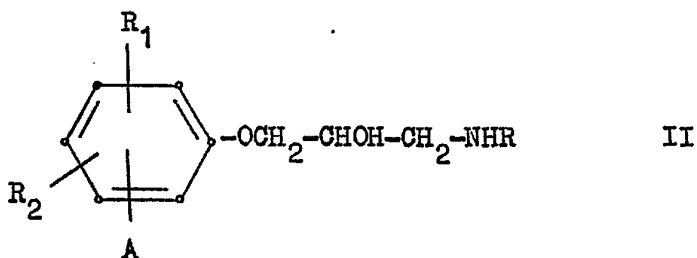


En ésta fórmula representan:

- 10. R un grupo alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia el grupo isopropilo o el butilo terciario;
- R<sub>1</sub> un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alcoholo inferior, con preferencia el grupo metilo;
- y
- 15 R<sub>2</sub> un átomo de halógeno, un grupo alcoholo inferior, con preferencia el grupo metilo, o el grupo trifluorometilo,

Los nuevos compuestos pueden producirse en la forma siguiente:

20 Reducción de un compuesto de la fórmula general



25

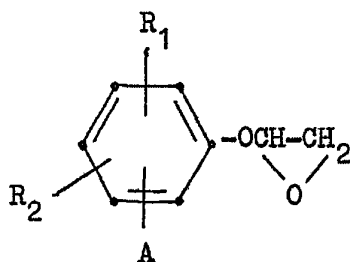
donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados antes indicados y A representa un grupo reducible a un grupo amino, por ejemplo el grupo nitro.

30 Los compuestos de partida para el procedimiento son en parte conocidos ya, y en parte pueden obtenerse por



métodos usuales, partiéndose casi siempre de epóxidos de fórmula

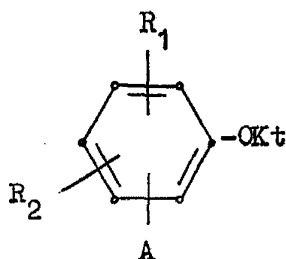
35



III

donde A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados antes indicados o de compuestos de la fórmula general

40



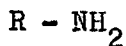
IV

45

donde, A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados antes indicados y Kt representa hidrógeno o un catión (por ejemplo, un ión de metal alcalino).

Los epóxidos de fórmula III reaccionan con una amina de fórmula

50



V

donde R tiene el significado antes indicado a los compuestos de fórmula II

Dichos epóxidos pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula IV haciendo reaccionar estos términos



55 con epiclohidrina.

Los compuestos de fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétrico en el grupo -CHOH y se presentan, por tanto, en forma de racematos así como en la forma de antípodas ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos pueden obtenerse usando compuestos de partida ópticamente activos o separando los racematos obtenidos de la manera habitual, por ejemplo por medio de ácido dibenzoil-tartárico o de ácido bromocanfo-sulfónico, en sus antípodas ópticos.

65 Los compuestos de fórmula general I obtenidos de acuerdo con el procedimiento pueden, si se desea, convertirse en sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de la manera usual. Los ácidos adecuados para la formación de sales son, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metano-sulfónico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico o la 8-clorotecofilina.

75 Los compuestos de fórmula general I o, respectivamente, sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tienen valiosas propiedades terapéuticas, en especial beta-adrenolíticas y, por tanto, pueden emplearse, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de enfer-



80 modades de las coronarias y para el tratamiento de la arritmia cardíaca, en especial de la taquicardia, de los seres humanos. Las propiedades depresoras de la presión sanguínea de los compuestos son también interesantes desde el punto de vista terapéutico. Aquellos compuestos de fórmula I en que R representa el grupo isopropilo o butilo terciario, han demostrado ser de valor especial. Son especialmente efica-  
85 caces aquellas sustancias en las que R<sub>1</sub> representa hidrógeno, metilo o cloro, R<sub>2</sub> representa metilo, cloro o el grupo trifluorometilo y R<sub>3</sub> representa el grupo ciano o el grupo amino, en particular si uno o ambos grupos mencionados están en la posición meta. Como sustancias valiosas pueden  
90 recalcarse por ejemplo, el 1-(2-metil-5-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2), así como el 1-(2-cloro-4-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2), y el 1-(2-amino-4-clorofenoxi)-3-butyl-terc.-aminopropanol-(2). La dosis individual de los compuestos de acuerdo con el invento asciende  
95 a 1-300 mg, de preferencia a 15 - 100 mg. (por vía oral) o, respectivamente, 1-20 mg. (por vía parenteral).

El tratamiento galénico de los compuestos de fórmula general I para obtener las formas usuales de administración, tales como soluciones, emulsiones, grajeas, o formas de liberación o acción prolongada, puede llevarse a ca-  
100 bo de la manera conocida, usando los excipientes farmacéuticos usuales. Los compuestos de acuerdo con el invento pue-



105 den emplearse también en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos tales como simpáticomiméticos con acción cardíaca o circulatoria o con dilatadores de la coronaria.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento pero sin limitarlo.

A. ejemplos del procedimiento

110 Ejemplo 1

1-(2-metil-5-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2).2HCl

115 13,4 g. de (0,05 moles) de 1-(2-metil-5-nitrofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2) se disuelven en 150 ml. de metanol y se hidrogenan a presión normal sobre níquel de Raney a temperatura ambiente. Después de separar el catalizador, se expulsa el disolvente destilado bajo vacío, el residuo oleoso (8,6 g. = 72% de la teoría) se disuelve en algo de metanol, se mezcla con ácido clorhídrico etérico y el clorhidrato que precipita en forma cristalizada se separa por filtración. Se recristaliza en metanol con adición de éter. Se obtienen 10,7 g = 68,5% de la teoría de 1-(2-metil-5-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2) 2HCl de P. de F. 240 - 241<sup>o</sup>.

120 Ejemplo 2

125 1-(2-cloro-4-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2).2HCl

7,25 g. de (0,25 moles ) de 1-(2-cloro-4-nitrofenoxi)-isopropilaminopropanol-(2) se disuelven en 100 ml. de



130

metanol y se hidrogenan a presión normal y a temperatura ambiente mediante hidrógeno y níquel de Raney. Después de separar el catalizador el disolvente es expulsado por destilación en el vacío, el residuo se disuelve en algo de metanol, se mezcla con ácido clorhídrico etérico y la sustancia cristalizada que se separa se filtra. Se recristaliza en metanol/éter y se obtienen 4,5 g = 51% de la teoría del diclorhidrato. P. de F. 210 - 212°.

135

Ejemplo 3

1-(3-metil-4-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2).2HCl

140

6,7 g. (0,025 moles) de 1-(3-metil-4-nitrofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2) se disuelven en 70 ml. de etanol y se hidrogenan a presión normal y temperatura ambiente con hidrógeno y níquel de Raney. Después de separar el catalizador, el disolvente es eliminado por destilación en vacío y el residuo sólido se recristaliza desde acetato de etilo/éter de petróleo. Se separa por filtración la base cristalizada, se disuelve en algo de metanol, se añade ácido clorhídrico etérico y se aíslan los cristales que se forman. Después de secar, se obtienen 4 g. de 1-(3-metil-4-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2) 2HCl de p. de f. 248-251°.

145

150

Ejemplo 4

1-(2-amino-4-clorofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2).2HCl

6,4 g. (0,22 moles) de 1-(2-nitro-4-clorofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2) se disuelven en 100 ml de meta-



1968

155

nol y se hidrogenan sobre níquel de Raney a temperatura ambiente y bajo presión normal. Después de haber separado el níquel de Raney por filtración se expulsa el metanol por destilación en vacío, se disuelve el residuo en metanol y se acidifica con ácido clorhídrico etérico. Se añade además algo de éter. Se obtienen 5,3 g. del diclorhidrato de P. de F. 243 - 247<sup>o</sup>.

160

Ejemplo 5

1-(3-amino-4-metilfenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2).2HCl

Se obtiene este compuesto por hidrogenación del 1-(3-nitro-4-metilfenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2) con hidrógeno y níquel de Raney en etanol. P. de F. del diclorhidrato 216 - 218<sup>o</sup>.

165

Ejemplo 6

1-(2-cloro-5-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2).2HCl

De manera análoga al ejemplo 2, se hidrogena catalíticamente 1-(2-cloro-5-nitrofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2). El punto de fusión del diclorhidrato del compuesto aminico es de 175 - 178<sup>o</sup>.

170

Ejemplo 7

1-(2,4-dicloro-3-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2).2HCl

De manera análoga al ejemplo 2, se produce el compuesto citado anteriormente a partir de 1-(2,4-dicloro-3-nitrofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2) por reducción ca-

175



talítica. El punto de fusión del diclorhidrato es de 130 - 133°.

180

Ejemplo 8

1-(2-amino-4-clorofenoxi)-3-butil terc.aminopropanol-(2)2HCl

El citado compuesto se produce por reducción catalítica de 1-(2-nitro-4-clorofenoxi)-3-butil terc. aminopropanol-(2) en metanol, de manera análoga al ejemplo 2.

185

El punto de fusión del diclorhidrato es de 260 - 262°

B. Ejemplos de formulación

1) Tabletas

1-(2-amino-4-cloro-fenoxi)-3-isopropilamino propanol-(2). 2HCl	40,0 g.
Fécula de maíz	164,0 g.
Fosfato de calcio	240,0 g.
Estearato de magnesio	<u>1,0 g.</u>
	445,0 g.

190

Preparación:

195

Se mezclan a fondo los ingredientes y la mezcla es granulada de la manera usual. El granulado se comprime luego para formar 1000 tabletas de 445 mg de peso cada una, conteniendo cada una de ellas 40 mg, de ingrediente activo.

200

2) Cápsulas de gelatina

El contenido de las cápsulas se compone como sigue:

1-(2-cloro-4-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2).2HCl	25,0 mg.
Fécula de maíz	<u>175,0 mg.</u>
	200,0 mg.

205



Preparación:

Los ingredientes del contenido de las cápsulas se mezclan a fondo y se introducen porciones de 200 mg. de la mezcla en cápsulas de gelatina de tamaño adecuado. Cada cápsula contiene 25 mg. del ingrediente ópticamente activo.

210

3) Solución para inyección

Se prepara la solución a partir de los ingredientes siguientes:

215	1-(2-metil-5-aminofenoxi)-3-isopropil-aminopropanol-(2).2HCl	2,5 partes
	Sal sódica de AEDT (ácido etilendiamina-tetraacético)	0,2 partes
	Agua destilada hasta	<u>100,0 partes</u>

Preparación:

220

El ingrediente activo y la sal de AEDT se disuelven en agua suficiente y se completan con agua hasta el volumen deseado. La solución es liberada por filtración de las partículas en suspensión e introducida e introducidas en ampollas de un c.c. en condiciones asépticas. Finalmente las ampollas se esterilizan y se cierran al calor. Cada ampolla contiene 25 mg de ingrediente activo.

225

4) Píldoras recubiertas de acción prolongada

Núcleo:

230	1-(2-metil-5-aminofenoxi)-3-isopropil-aminopropanol-(2).H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	25,0 g.
	Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g.
	Acido esteárico	20,0 g.
	Acetato-ftalato de celulosa (APC)	<u>40,0 g.</u>
		380,0 g.



235 Preparación de las píldoras

El ingrediente activo, la CMC y el ácido esteárico se mezclan a fondo y la mezcla se granula del modo usual, empleándose una solución del APC en 200 ml. de una mezcla de etanol/acetato de etilo. El granulado es comprimido luego en núcleos de 380 mg. que son recubiertos con una solución azucarada al 5% de polivinil-pirrolidona en agua de la manera usual. Cada píldora recubierta contiene 25 mg de ingrediente activo.

240 5) Tabletas

245	Maleato de 1-(2-cloro-4-aminofenoxi)-3-isopropilaminopropanol-(2)	50,0 g.
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido /5,4-d/-pirimidina	75,0 g.
	Lactosa	164,0 g.
250	Fécula de maíz	194,0 g.
	Acido silícido coloidal	14,0 g.
	Polivinil-pirrolidona	6,0 g.
	Estearato de magnesio	2,0 g.
	Almidón soluble	<u>10,0 g.</u>
255		515,0 g.

Preparación

El ingrediente activo es granulado junto con la lactosa, la fécula de maíz, el ácido silícico coloidal y la polivinil-pirrolidona después de mezclar a fondo de la



1968

260 manera usual, empleándose una solución acuosa del amidón soluble. El granulado es mezclado con el estearato de magnesio y comprimido para formar 1000 tabletas de 515 mg. de peso cada una, conteniendo cada una de ellas 50 mg. del primer ingrediente activo y 75 mg. del segundo.

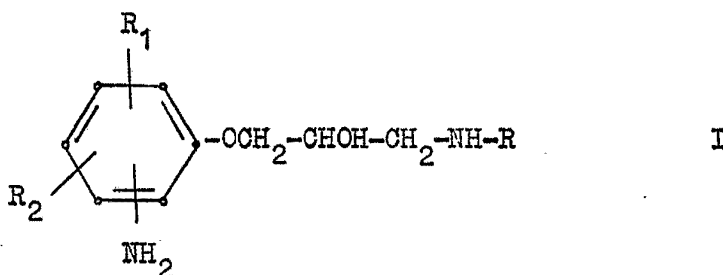
265 Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 24 de Junio de 1966 con el número B 87 707 se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

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

=====

1).- Un procedimiento para la producción de nuevos 1-fenoxi-3-alcoholaminopropanoles-(2) sustituidos de la fórmula general

275

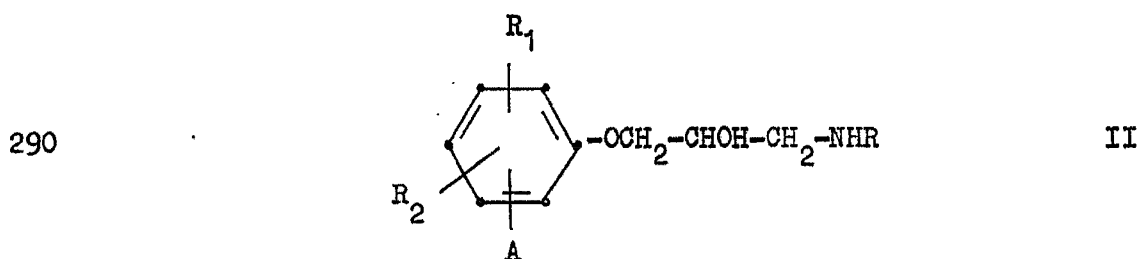


280

donde R representa un grupo alcoholilo con 1-4 átomos de carbono, con preferencia el grupo isopropilo o el grupo butilo terciario R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholilo inferior, preferiblemente el grupo



285 metilo; y  $R_2$  representa un átomo de halógeno, un grupo alcohilo inferior, preferiblemente el grupo metilo, o el grupo trifluorometilo; así como de sus sales por adición de ácido, que comprende: reducir un compuesto de fórmula general.



295 donde R,  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes indicados y A representa un grupo reducible a un grupo amino, por ejemplo el grupo nitro:

y ópcionalmente convertir los compuestos así obtenidos en sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2).- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS 1-FENOXI-3-ALCOHILAMINOPROPANOS-(2) SUSTITUIDOS"

300 Esta Memoria consta de 13 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 8 de Mayo de 1968