

354083

P.- 38.137

B. 92.594
Case 1/285

Verfahren a)

REFECHA I

Memoria descriptiva



10 JUN 1969

10-69

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-FENOXI-2-
HIDROXI-3-BUTILAMINOPROPANOS"

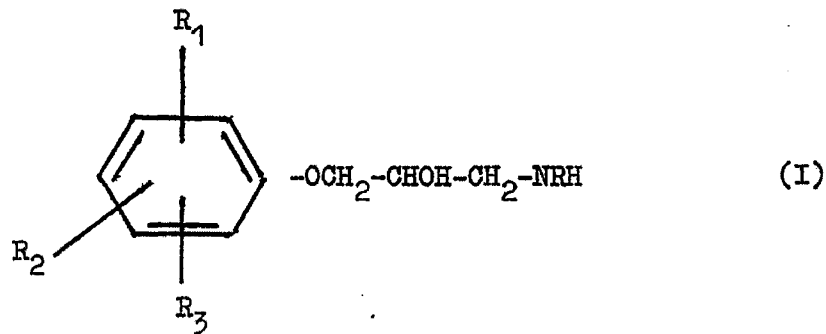
(Clase Internacional CO7c A61k)

6.6.69



El invento se refiere a nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-butilaminopropanos, a su empleo como medicamentos y a un procedimiento para su obtención.

Los nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-butilaminopropanos tienen la fórmula general:



en la que

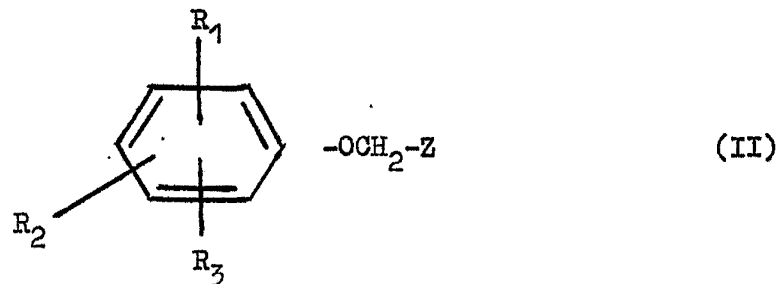
R significa un radical alcoholo de cadena ramificada con 4 átomos de C, con preferencia el butilo terciario,

15 R_1 , un grupo etinilo ($-C \equiv CH$), preferentemente en posición 2 del núcleo benzólico, y

R_2 , así como R_3 (que pueden ser iguales o diferentes), preferentemente hidrógeno y asimismo un grupo alcoholo o alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono.

20 Los nuevos compuestos pueden ser obtenidos de la manera siguiente:

Reacción de un compuesto de la fórmula general



30 en la que R_1 a R_3 tienen los significados más arriba in-

30.5.69.

: 2 JUN
: 2 JUN

dicados y Z representa el grupo $-\text{CH} - \text{CH}_2$ ó $-\text{CHOH}-$

CH_2Hal (Hal = átomo de halógeno), con una amina de la fórmula

5

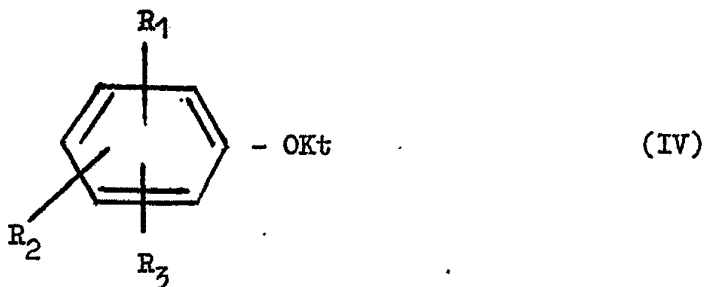


en la que R tiene el significado citado más arriba.

Los compuestos de partida del procedimiento son en parte ya conocidos y, en el caso de no conocerse todavía, pueden ser obtenidos por métodos usuales. Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse fácilmente mediante reacción de compuestos de la fórmula general:

10

15



20

25

en la que R₁ a R₃ tienen el significado más arriba indicado, y Kt representa hidrógeno o un catión (por ejemplo, un ión de metal alcalino, con epíclorhidrina en solución alcalina. Los fenoles de partida de la fórmula VII (Kt = H) para ello precisos, son obtenibles conforme a los métodos descritos en el Bull. Chem. Soc. (Japón) 29 (1956), página 471 (referidos en Chem. Abstr. 51/página 8705 b). Mediante tratamiento con álcalis acuosos, pueden ser transformados en los fenolatos correspondientes (Kt = ión de metal alcalino).

30

Los epóxidos de la fórmula II, a su vez, pueden ser utilizados para la obtención de otros materiales

30.5.69.



2

de partida. Así, por ejemplo, se pueden obtener las halo-
genohidrinas de la fórmula II a partir de dichos epóxidos
mediante adición del hidrácido correspondiente.

Las aminas de la fórmula III, son todas ellas
5 conocidas.

Las sustancias conforme al invento, de la
fórmula general I, poseen en el agrupamiento -CHOH un
átomo de carbono asimétrico, presentándose por consiguien-
te, tanto en forma de racematos, como también de isómeros
10 ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos
pueden obtenerse bien sea partiendo de los compuestos de
partida ópticamente activos -siempre que estos existan -,
o bien transformando los racematos, de la manera usual,
por ejemplo; mediante ácido dibenzoiltartárico o ácido
15 3-bromo-alcanfor-8-sulfónico, en las sales diastereómeras,
y separando éstas mediante cristalización fraccionada.

Los compuestos de la fórmula general I obte-
nidos por el procedimiento del invento, pueden, si así se
desea, ser transformados en sus sales ácidas de adición
20 fisiológicamente tolerables. Ácidos apropiados para la
formación de las sales son, por ejemplo, el ácido clor-
hídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el
ácido metansulfónico, el ácido maléico, el ácido acético,
el ácido oxálico, el ácido láctico, el ácido tartárico o
25 la 8-cloroteofilina.

Los compuestos de la fórmula general I (que
generalmente son empleados en la forma de sus sales áci-
das de adición fisiológicamente tolerables) poseen valio-
sas propiedades terapéuticas, en especial β -adrenolíticas
30 y pueden, por lo tanto, ser utilizados, por ejemplo, para

30
30.5.69.



el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de los vasos coronarios y para el tratamiento de arritmias cardiacas, especialmente de taquicardias, en las personas. También, las propiedades hipotensoras de las sustancias conforme al invento son interesantes terapéuticamente. Han demostrado ser valiosos a este respecto los compuestos en que R significa el radical butilo terciario.

De éstos son a su vez especialmente eficaces las sustancias en que R_1 está fijado en la posición 2 del núcleo benzólico, y en las que R_2 , así como R_3 representan hidrógeno; en especial, el 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano y el 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-3-terc-butilaminopropano. A este respecto, es superior el 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-3-terc-butilaminopropano al 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano, tanto en cuanto a su propia acción bradicárdica, como también respecto a su acción antagonística del isoproterenol (ensayadas ambas en cobayas) y a su escasa toxicidad (ensayada en ratones), representando en cuanto a su eficacia el mejor en mucho de los compuestos conforme al invento. Los demás compuestos de acuerdo con el invento, por ejemplo, el 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano, no obstante, son por su parte, a su vez superiores a los beta-adrenolíticos conocidos, tal como el 1-(1-naftoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano.

La dosis individual de los compuestos conforme al invento oscila entre 1 - 300 mg (0,016 - 5 mg/kg), preferentemente entre 15 - 100 mg (0,25 - 1,66 mg/kg) para la aplicación por vía oral, o bien entre 0,1 - 25 mg (0,002 - 0,40 mg/kg) para la aplicación por vía parente-

30
30.5.69.



ral en las personas.

5 La preparación galénica de los compuestos de la fórmula general 1 para obtener las formas de aplicación usuales, tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas y formas de liberación retardada, puede realizarse de la manera conocida, utilizando para ello los agentes auxiliares usuales de vehículo, desintegradores, aglutinantes, de revestimiento o lubricantes, sustancias sapo-
 10 ríferas, edulcorantes, agentes para conseguir un efecto de liberación retardada o agentes solubilizantes. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser empleados también en combinación con otras sustancias activas farmacéuticas, tales como, por ejemplo, simpatomiméticos o dilatadores coronarios de acción sobre corazón o sobre
 15 circulación.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar el invento, sin por ello limitarlo:

Ejemplo 1

20 Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-2-sec-butilaminopropano.

El 1-(2-etinilfenoxi)-2,3-epoxipropano bruto (13,8 g) obtenido a partir de 10,4 g (0,088 moles) de 2-etinilfenol y 8,8 g (0,095 moles) de epiclorhidrina, se transforma por ebullición durante 2 horas en 120 ml de
 25 etanol con 22 g (0,3 moles) de butilamina secundaria. Después de eliminado el disolvente mediante destilación al vacío, se agita el residuo con HCl diluido, se extrae con éter, y la base acuosa se alcaliniza con NaOH. La base oleaginoso precipitada se extrae con éter, se lava con
 30 agua, se seca sobre MgSO₄, y el éter se elimina mediante

30
30.5.69.



destilación. El residuo sólido se recristaliza a partir de acetato de etilo y éter de petróleo. La base se disuelve seguidamente en alcohol etílico, se acidula con HCl etéreo, y se aísla el clorhidrato precipitado.

5 Rendimiento: 7,4 g; Punto de fusión 149 - 151°C.

Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-3-terc-butilaminopropano

10 12 g (0,07 moles) de 1-(2-etinilfenoxi)-2,3-epoxipropano se disuelven en 100 ml de metano, y se agregan 18 g (0,25 moles) de butilamina terciaria. Se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, y seguidamente se calienta durante 2 horas a aproximadamente
15 60°C. Después de extraído el disolvente mediante destilación al vacío, se disuelve el residuo en HCl diluido, y se filtra sobre carbón activo. La solución acuosa clara se alcaliniza después con NaOH. Los componentes básicos precipitados se extraen con éter, se seca la fase etérea
20 sobre MgSO₄ y se elimina el éter mediante destilación. El residuo oleaginoso que quede se disuelve en etanol y, mediante la adición de HCl etéreo, se precipita el clorhidrato. Después de aislado el producto cristalizado, se vuelve a recristalizar dos veces más a partir de etanol,
25 agregándose éter. Punto de fusión: 172-174°C.

30.5.69.



B. Ejemplos de formulaciones.

1. Tabletas.

Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-

	3-terc.-butilaminopropano	30,0 g
5	fécula de maíz	179,0 g
	fosfato cálcico secundario	240,0 g
	estearato magnésico	1,0 g
		<hr/>
		450,0 g

10 Elaboración: Las partes anteriores se mezclan íntimamente y la mezcla se granula según los métodos habituales. El granulado se divide en 1000 tabletas de 450 mg de peso cada una, conteniendo 30 mg de sustancia activa cada una.

2. Tabletas.

15	Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-	
	3-terc.-butilaminopropano	30,0g
	2,6-Bis(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-	
	pirimido \int 5,4 \int -pirimidina	75,0 g
	lactosa	169,0 g
20	fécula de maíz	194,0 g
	ácido silícico coloidal	14,0 g
	polivinilpirrolidona	6,0 g
	estearato magnésico	2,0 g
	almidón soluble	10,0 g
		<hr/>
25		500,0 g

Elaboración: La materia activa se mezcla íntimamente con la lactosa, la fécula de maíz, el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona y se granula según los métodos usuales, utilizándose una solución acuosa de almidón so-

30
30.5.69.



luble. El granulado se mezcla con el estearato de magnesio y se divide en 1000 tabletas de 500 mg de peso cada una, conteniendo cada una 30 mg de la sustancia activa primera y 75 mg de la sustancia activa segunda.

5

3. Cápsulas de gelatina.

El contenido de cada cápsula se prepara como sigue a continuación.

Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-

3-sec.-butilaminopropano 35,0 mg

10

fécula de maíz 165,0 mg

200,0 mg

Elaboración: Las partes se mezclan íntimamente y la porción de 200 mg de la mezcla se introduce en una cápsula de gelatina de grosor adecuado. Cada cápsula contiene 35 mg de sustancia activa.

15

4. Grageas de liberación retardada.

Núcleo:

Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-

20

3-sec.-butilaminopropano 40,0 g

carboximetilcelulosa (CMC) 300,0 g

ácido esteárico 20,0 g

acetaftalato de celulosa (CAP) 40,0 g

400,0 g

25

Elaboración: La sustancia activa, la CMC y el ácido esteárico se mezclan íntimamente y la mezcla se granula según los métodos usuales, añadiendo una disolución de CAP en 200 ml de una mezcla de etanol-acetato de etilo. El granulado, después de dividirse en núcleos de 380 mg, se baña

30

30.5.69.



según los métodos usuales con una solución azucarada al 5% de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

5. Disolución inyectable.

5 La disolución se prepara a partir de las siguientes partes:

Clorhidrato de 1-(2-etinilfenoxi)-2-hidroxi-

3-terc.-butilaminopropano 2,5 partes

sal sódica del EDTA (ácido etiléndiamínte-

10 traacético) 0,2 partes

agua destilada 100,0 partes

15 Elaboración: La sustancia activa y la sal de EDTA se disuelven en suficiente agua y se completa con agua el volumen deseado. La disolución se filtra para librarla de partículas en suspensión y se llenan bajo condiciones antisépticas ampollas de 1 c.c. Por último se esterilizan las ampollas y se cierran. Cada ampolla contiene 25 mg de sustancia activa.

20 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 18 de Mayo de 1.967, bajo el número B 92.594, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

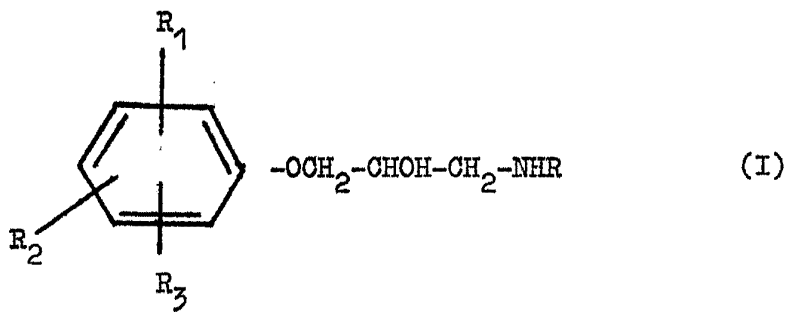
25
30.5.69.

Los puntos de invención propia y nueva que se

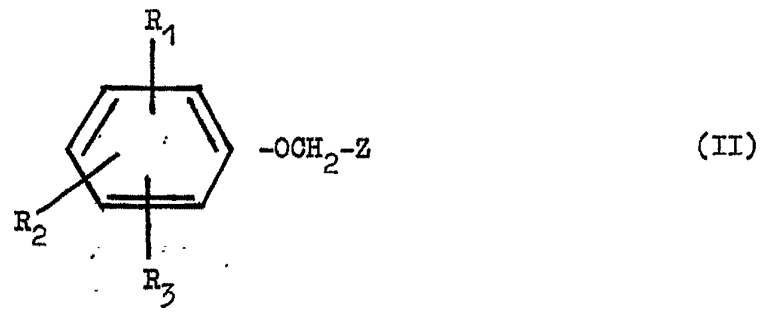


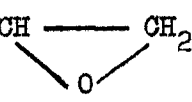
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Un procedimiento para la obtención de 1-fenoxi-2-hidroxi-3-butilaminopropanos etinil sustituidos, de fórmula general



10 en la que R significa un radical alcohilo de cadena ramificada con 4 átomos de C, con preferencia el radical butilo terciario, R₁ un grupo etinilo (-C ≡ CH), preferentemente en posición 2 del núcleo benzólico, R₂ y R₃ (que pueden ser iguales o diferentes), preferentemente hidrógeno, y asimismo un grupo alcohilo o alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



15 en la que R₁ a R₃ tienen el significado citado más arriba y Z representa el grupo  o el grupo -CHOH-CH₂Hal (Hal = átomos de halógeno), con una amina

16
30.5.69.



de la fórmula



en la que R tiene el significado indicado más arriba, y eventualmente se transforman los compuestos así obtenidos mediante reacción con ácidos apropiados, en sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables.

2.- Un procedimiento para la obtención de -1-fenoxi-2-hidroxi-3-butilaminopropanos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

10 JUN 1969

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu
For Podes