

P.- 41.007

Case 1/318

364477

SECRETARIA DE ECONOMIA
ESTADÍSTICA Y CENSOS
CATEGORIA: A61
SUBCLASE: K

Memoria descriptiva



3 ABR 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

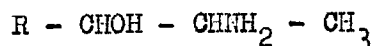
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE TREC-COMPUESTOS"
(Clase Internacional C07c).

Compuestos de la fórmula



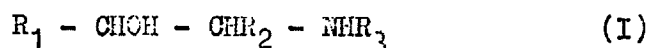
+ +



5 en la que R significa un radical cualquiera, pero ningún
átomo de hidrógeno, pueden existir en dos formas diastereo*o*
sómicas, dado que contienen dos átomos de carbono asimé-
tricos diferentes. Los compuestos de una de las formas
son designados como compuestos eritro, y los de la otra
10 forma como compuestos treo. Ya son conocidos numerosos
compuestos eritro de la fórmula antes indicada. Dichos
compuestos de esta fórmula, en los que R es un radical
fenilo sustituido por hidróxi una o dos veces, se carac-
terizan por una actividad elevadora de la presión sangui-
15 nea en parte intensa, y por lo tanto son apropiados como
sustancias activas para medicamentos elevadores de la pre-
sión sanguínea.

Tal como se ha encontrado ahora, los compuestos
treo de constitución similar, de la fórmula

20



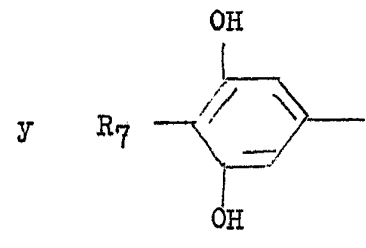
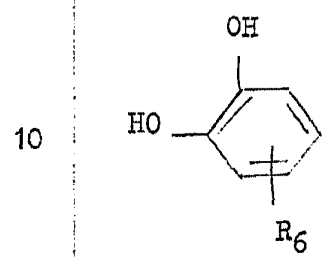
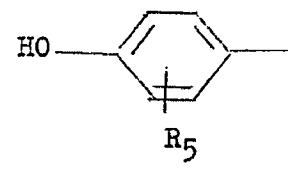
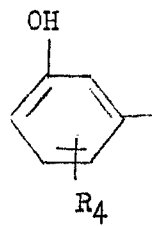
25

y sus sales, actúan, de manera sorprendente, solo inicial-
mente durante corto tiempo elevando la presión sanguínea
(muy débilmente), pero después actúan reduciendo la pre-
sión sanguínea de forma intensa y duradera.

Los radicales R_1 , R_2 y R_3 tienen, en la fórmu-
la I y en lo que sigue, los siguientes significados:

30

R_1 representa uno de los radicales

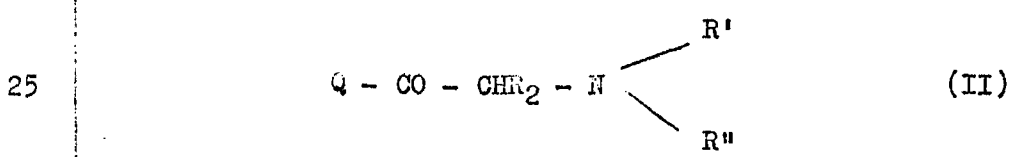


en que R_4 es un átomo de hidrógeno o de cloro, un grupo metilo o metoxi, R_5 es un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo, R_6 es un grupo metilo o metoxi o un átomo de cloro, R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, metilo o metoxi;

R_2 significa un grupo metilo o etilo y

R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, bencilo o teofilin(7)etilo.

Los nuevos compuestos son preparados por reducción estereoespecífica de correspondientes aminocetonas de la fórmula



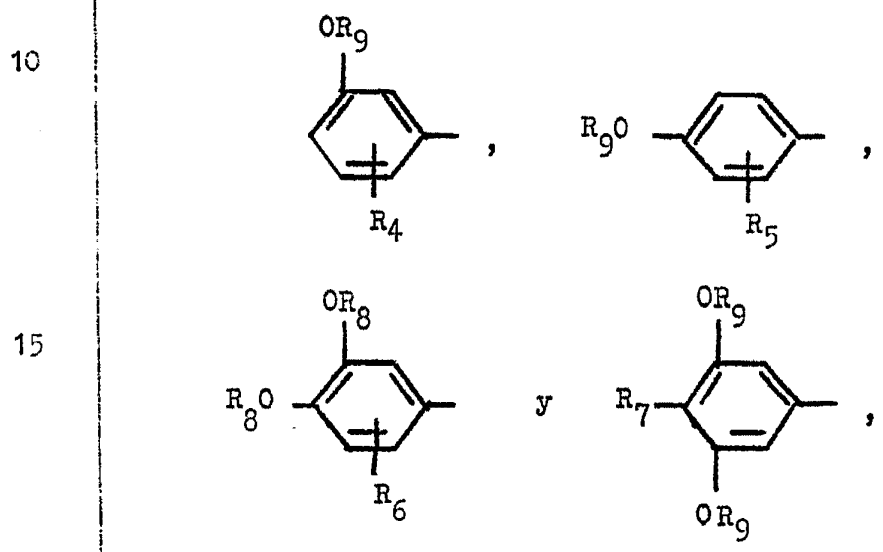
en la que R_2 tiene el mismo significado que anteriormente, R' representa un grupo metilo, bencilo, o teofilin(7)etilo o un grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis o por hidrólisis, por ejemplo un grupo ben



cilo o acilo.

R" designa un grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis o por hidrólisis, por ejemplo un grupo bencilo, benzhidrilo o acilo; los radicales R' y R" pueden significar también conjuntamente un grupo protector bivalente, por ejemplo un grupo ftalilo o succinilo;

Q representa una de los radicales



20 en que R_8 y R_9 significan un átomo de hidrógeno o un grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis o por hidrólisis, por ejemplo un grupo bencilo, acetilo o benzoilo, y los dos radicales R_8 pueden representar también conjuntamente un grupo protector bivalente susceptible de ser separado por hidrogenólisis o por hidrólisis, por ejemplo un grupo difenil-metileno o carbonilo.

25 Mientras que los grupos protectores R_8 y R_9 deben impedir una destrucción del agente de reducción (por ejemplo cuando se utiliza boranato de sodio), los radicales R' y R'' son necesarios para que en la reducción de



la cetona se forme el compuesto treo. Por lo tanto, la reducción debe realizarse de tal manera que los grupos protectores R' y R'' sean separados solo después de la reducción del grupo ceto; en otro caso, resulta el compuesto eritro.

5 La reducción del grupo ceto se realiza según métodos usuales, especialmente con hidruros metálicos, preferiblemente boranato de sodio, de acuerdo con Meerwein-Pomdorff, con cetonas apropiadas y alcoholatos de aluminio, o por hidrogenación catalítica. A continuación los grupos
10 protectores son eliminados.

Las bases obtenidas en primer lugar son transformadas en caso deseado, según procedimientos usuales, en sales por adición de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ácidos apropiados son por ejemplo hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido pamoico,
15 ácido salicílico, ácido succínico.

La actividad de reducción de la presión sanguínea fué medida en una rata hipertónica por pletismometría de acuerdo con Williams Jr. y otros, J. clin. Invest. 18, páginas 373-376 (1939).
20

Para la producción de la hipertonia se eliminó un riñón de la rata y se comprimió la arteria renal del otro riñón. Para la investigación se utilizaron en cada caso 5 animales entrenados y despiertos. La sustancia que se había de ensayar fué inyectada subcutáneamente. En la tabla está dada la presión sanguínea en milímetros de columna de mercurio después de 2 dosis diferentes del clorhidrato de treo-
25 1-(3-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-aminopropano:

30

1.4.59



Tiempo (horas)	Presión sanguínea en mm de Hg después de una dosis de:	
	3 mg/kg	10 mg/kg
0 (antes de la aplicación)	158,8	163,8
1	156,8	157,3
2	147,0	140,6
3	142,4	142,6
4	139,0	130,8
24	146,4	133,2

5

10

La actividad de los compuestos según el invento es considerablemente más intensa y se mantiene durante más largo tiempo que con el preparado comercial alfa-metildopa.

15

Para la aplicación terapéutica, los compuestos según el invento son transformados, juntamente con las sustancias auxiliares y vehículos usuales en la farmacia galénica, en los preparados usuales, por ejemplo para formar tabletas, grageas, cápsulas, soluciones para inyección, supositorios.

20

La dosis individual para adultos es de aproximadamente 5 a 200 mg, preferiblemente de 10 a 75 mg. Esta dosis es administrada una a tres veces por día.

25

La producción de los preparados farmacéuticos puede tener lugar de acuerdo con los siguientes ejemplos.

Tabletas: Composición

5,0 mg de clorhidrato de treo-1-(3-hidroxifenil)-1-hidroxil-2-amino propano
35,4 mg de lactosa
33,0 mg de fécula de maíz
5,6 mg de ácido silícico coloidal
0,6 mg de polivinilpirrolidona
0,4 mg de estearato de magnesio

30

80,0 mg.



La sustancia activa es mezclada cuidadosamente con una parte de la fécula de maiz, del ácido silícico y de la lactosa, es humedecida con una solución etanólica al 5% de la polivinilpirrolidona, y la mezcla es granulada. El granulado secado es mezclado con los restantes componentes y es comprimido para formar tabletas de 80,0 mg.

Tabletas: Composición

50,0 mg de treo-1-(3,4-dihidroxi-5-metilfenil)-1-hidroxi-2-[teofilin(7)-etilamino]-propano

10,0 mg de ácido esteárico

540,0 mg de glucosa

600,0 mg.

Los componentes son mezclados de manera usual y son comprimidos para formar tabletas de 600 mg de peso.

Grageas: Composición.

10,0 mg de sulfato de treo-1-(4,5-dihidroxi-2-metilfenil)-1-hidroxi-2-amino-propano

40,0 mg de fosfato dicálcico

27,3 mg de lactosa

60,0 mg de fécula de maiz

6,0 mg de ácido silícico coloidal

1,0 mg de ácido tartárico

4,0 mg de almidón soluble

1,0 mg de ácido esteárico

0,2 mg de colorante (Gelborange S) (Amarillo naranja S)

150,0 mg

La sustancia activa es mezclada homogéneamente con una parte de la sustancia auxiliar y es granulada con una solución acuosa del amidón soluble. El granulado es secado, es mezclado con el resto de las sustancias auxilia-



res, y es comprimido para formar núcleos de grageas de 150 mg de peso. Los núcleos son transformados en grageas de forma usual con ayuda de dióxido de titanio, azúcar, goma arábica, polivinilpirrolidona y talco.

5

Cápsulas: Composición.

30,0 mg de pamoato de trec-1-(3,5-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-amino-propano

470,0 mg de lactosa

500,0 mg de fécula de maiz

10

1000,0 mg

La sustancia activa y la lactosa, de acuerdo con las proporciones cuantitativas antes indicadas, son trituradas homogéneamente y son mezcladas con la fécula de maiz. Porciones de 1000 mg cada una de la mezcla son cargadas en cápsulas de gelatina.

15

Solución para inyección: Composición:

20,0 mg de bromhidrato de trec-1-(3,5-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-metilaminopropano.

47,0 mg de dextrosa

20

0,012 mg de ácido tartárico

hasta 2,0 ml de agua bidestilada.

Las sustancias activas y auxiliares son disueltas en agua recientemente destilada, se hacen pasar a través de un filtro estéril, y son cargadas en ampollas bajo condiciones asépticas. A continuación, éstas fueron esterilizadas durante 20 minutos a 120°C.

25

Supositorios: Composición:

10,0 mg de benzoato de trec-1-(3-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-amino-propano

30

40,0 mg de lactosa



1650,0 mg de manteca de cacao

1700,0 mg

La sustancia activa y lactosa, finamente pulverizada, son mezcladas cuidadosamente y la mezcla es dispersada homogéneamente en la manteca de cacao fundida. A partir de la masa se moldean supositorios de 1700 mg de peso.

Los siguientes ejemplos explican la preparación de las sustancias activas según el invento.

Ejemplo 1. Treo-1-(3-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-amino propano.

24,0 g de 3-benciloxipropiofenona son transformados, en éter con 5,1 ml de bromo, en la alfa-bromocetona, y ésta, después de la separación por destilación del éter, es hecha reaccionar con 39,4 g de dibencilamina en 200 ml de acetonitrilo. El clorhidrato de dibencilamina formado, dibencilamina en exceso y acetonitrilo son eliminados y el 1-(3-benciloxifenil)-1-oxo-2-dibencilaminopropano resultante es mezclado, en 190 ml de etanol a 30°C, con 6,0 g de boronato de sodio, elevándose la temperatura hasta 40°C. Después de añadir nuevamente 6,0 g de boronato de sodio, comienza a separarse por cristalización el 1-(3-benciloxifenil)-1-hidroxi-2-dibencilaminopropano resultante. Se aíslan 31,0 g (p. de f. 126-127°C). 22,0 g de este compuesto son hidrogenados en 500 ml de metanol con paladio sobre carbón, hasta que están separados los tres grupos bencilo. El treo-1-(3-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-aminopropano resultante es aislado en forma de benzoato; p. de f. 167°C (a partir de acetonitrilo).



Ejemplo 2. Treo-1-(3,5-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-amino-
propano.

La preparación se realiza tal como se descri-
be en el Ejemplo 1. Partiendo de 3,5-dibenciloxipropiofe-
5 nona se obtiene el 1-(3,5-dibenciloxifenil)-1-hidroxi-2-
dibencilaminopropano, (p. de f. 146°C; rendimiento: 72%
de la teoría), y a partir de éste se obtiene treo-1-(3,5-
dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-aminopropano; punto de fusión
de la base 177°C; rendimiento 77% de la teoría.

10 A partir de esto, en etanol, por adición de la
cantidad calculada de ácido sulfúrico, se prepara el sul-
fato (p. de f. 253°C) o, por recristalización a partir de
agua, se prepara el sulfato-monohidrato, p. de f. 160°C.

15 Ejemplo 3. Treo-1-(3,4-dihidroxi-6-metilfenil)-1-hidroxi-
2-aminopropano.

La preparación se realiza análogamente al Ejem-
plo 1. El 1-(3,4-dibenciloxi-6-metilfenil)-1-hidroxi-2-
dibencilaminopropano se obtiene con un rendimiento de 79%
20 de la teoría, y tiene un punto de fusión de 129-130°C (a
partir de etanol).

La separación de los cuatro radicales bencilo se
realiza también catalíticamente con paladio sobre carbón
en metanol. El 1-(3,5-dihidroxi-6-metilfenil)-1-hidroxi-
25 2-aminopropano formado es aislado como clorhidrato, p.
de f. 144°C (a partir de isopropanol y acetona).

Ejemplo 4. Treo-1-(3,4-dihidroxi-5-metilfenil)-1-hidroxi-
1-aminopropano.

30 A partir de la 3,4-dibenciloxi-5-metilpropiofe-



5 nona se prepara, tal como se describe en el Ejemplo 1, el 1-(3,4-dibenciloxi-5-metilfenil)-1-hidroxi-2-dibencilaminopropano; p. de f. 118-120°C (a partir de etanol). La desbencilación reductora proporciona, con un rendimiento de 86% de la teoría, el treo-1-(3,4-dihidroxi-5-metilfenil)-1-hidroxi-2-aminopropano. El clorhidrato, que se obtiene por adición de la cantidad calculada de ácido clorhídrico a la base suspendida en isopropanol, funde a 195°C (a partir de etanol y acetona).

10

Ejemplo 5. Treo-1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-bencilaminopropano.

15 La 4-benciloxipropiofenona es transformada, pasando por la alfa-bromocetona, en la alfa-dibencilaminocetona, la cual, correspondientemente al Ejemplo 1, es reducida con boranato de sodio para formar el 1-(4-bencilosifenil)-1-hidroxi-2-dibencilaminopropano, (p. de f. 143-146°C en forma de clorhidrato). El clorhidrato es hidrogenado en una mezcla de agua y metanol (2:1) a 60°C y 5 atmósferas, hasta que se han separado dos radicales bencilo. El treo-1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-bencilaminopropano resultante es aislado en forma de clorhidrato (p. de f. 204-206°C); a partir de etanol y éter.

25 Ejemplo 6. Treo-1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-aminopropano.

30 La preparación se realiza tal como se describe en el Ejemplo 1. El 1-(4-benciloxifenil)-1-hidroxi-2-dibencilaminopropano tiene un punto de fusión de 138-140°C (a partir de etanol) y el clorhidrato de 1-(4-hidroxifenil)



-1-hidroxi-2-aminopropano funde a 176-178°C (a partir de etanol y éter).

5 Ejemplo 7. Treo-1-(3,4-dioxi-5-metilfenil)-1-hidroxi-2-N-teofilino(7)etilaminopropano.

52,0 g de 3,4-dibenciloxi-5-metil-alfa-bromoacetofenona son hechos reaccionar con 74,0 g de N-teofilin(7)etil-N-bencilamina en acetonitrilo y la aminocetona formada, después de la separación del bromohidrato resultante y de la N-teofilin(7)etil-N-bencilamina libre todavía presente, es reducida en etanol, tal como se describe en el Ejemplo 1. El aminalcohol es aislado con un rendimiento de 60% de la teoría y funde a 65°C (a partir de etanol). Por hidrogenación con paladio sobre carbón en metanol, se eliminan los tres grupos bencilo y resulta el 1-(3,4-dioxi-5-metilfenil)-1-hidroxi-2-N-teofilino(7)etilaminopropano con un rendimiento de 75% de la teoría; p. de f. 150°C (a partir de metanol).

20 Ejemplo 8. Treo-1-(3,5-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-metilaminopropano.

La 3,5-dibenciloxi-alfa-bromopropiofenona es hecha reaccionar con metilbencilamina, y la aminocetona es reducida con boranato de sodio, tal como se describe en el Ejemplo 1; p. de f. 130°C. La hidrogenación con paladio sobre carbono proporciona el 1-(3,5-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-metilaminopropano con un rendimiento de 87%. Punto de fusión del clorhidrato: 235°C (A partir de agua y acetonitrilo.)



Ejemplo 9. Treo-1-(3,4-dihidroxi-6-metilfenil)-1-hidroxi-2-amino butano.

La 3,4-dibenciloxi-6-metilbutirofenona es transformada con bromo en la alfa-bromocetona, (p. de f. 65°C) Esta, hecha reaccionar con dibencilamina por ebullición durante 20 horas), proporciona la correspondiente aminocetona, que por reducción con boranato de sodio forma 1-(3,4-dibenciloxi-6-metilfenil)-1-hidroxi-2-dibencilamino butano; p. de f. 100°C (a partir de etanol). Este compuesto es desbencilado como usualmente y proporciona con buenos rendimientos treo-1-(3,4-dihidroxi-6-metilfenil)-1-hidroxi-2-aminobutano, p. de f. del benzoato 165°C.

Ejemplo 10. Treo-1-(3,4-dihidroxi-6-clorofenil)-1-hidroxi-2-aminopropano.

La 3,4-dibenciloxi-6-cloropropiofenona (p. de f. 68°C), preparada a partir de 3,4-dihidroxi-6-cloropropiofenona (p. de f. 100°C como hidrato) es transformada en la alfa-bromocetona (p. de f. 65°C), y ésta es hecha reaccionar con dibencilamina. La aminocetona resultante es reducida con boranato de sodio sin aislamiento intermedio, y se aísla el 1-(3,4-dibenciloxi-6-clorofenil)-1-hidroxi-2-dibencilaminopropano formado (p. de f. 101°C, a partir de etanol). Para la desbencilación, 49,0 g de este compuesto son hidrogenados en 100 ml de metanol con níquel Raney a 60°C y 5 atmósferas manométricas. El treo-1-(3,4-dihidroxi-6-clorofenil)-1-hidroxi-2-aminopropano aislado tiene un punto de fusión de 222°C (después de re- cristalizar a partir de etanol).



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Austria el 6 de Marzo de 1968, N.º A 2335/68 V/12e 2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto Sobre Propiedad Industrial.

5

10

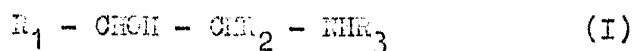
- N O T A -

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención por VEINTE años, en España, son los siguientes:

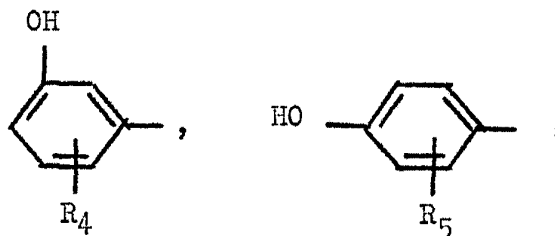
20

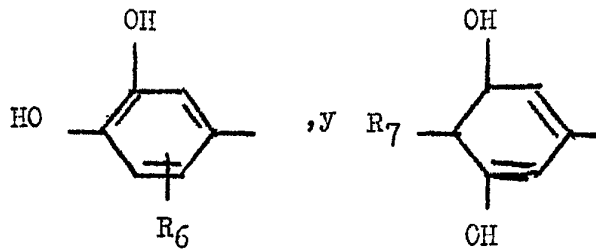
1.- Procedimiento para la preparación de treocompuestos de la fórmula general I



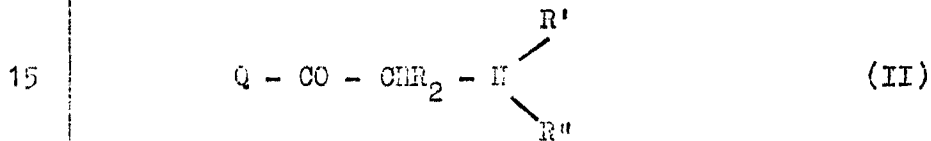
en la que R_1 es uno de los radicales

25

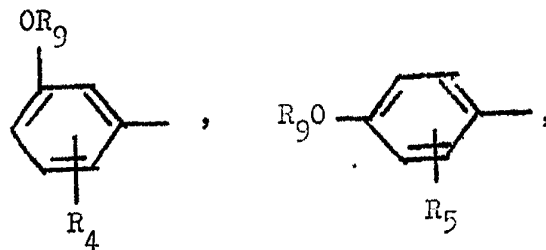


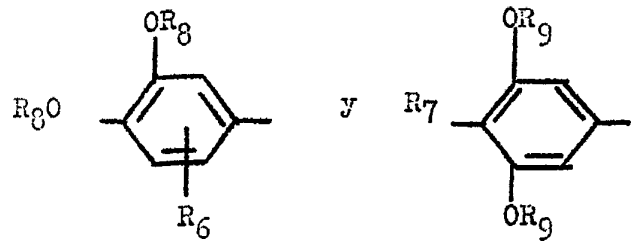


5 en que R_4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, un grupo metilo o metoxi, R_5 es un átomo de hidrógeno o de cloro, o un grupo metilo, R_6 es un grupo metilo o metoxi o un átomo de cloro; R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, metilo o metoxi, R_2 significa un grupo metilo o etilo; y R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, bencilo o teofilin-(7)-etilo, así como sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, caracterizado porque se reduce una cetona de la fórmula:



20 en la que R_2 tiene el mismo significado que anteriormente, R' significa un grupo metilo, bencilo o teofilin-(7)-etilo o un grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis o por hidrólisis, R'' significa un grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis o por hidrólisis, y los radicales R' y R'' significan conjuntamente también un grupo protector bivalente, y en que Q representa uno de los radicales





5

en que R_8 y R_9 pueden representar un átomo de hidrógeno o un grupo protector susceptible de ser separado por hidrogenólisis o por hidrólisis, y los dos radicales R_8 pueden representar conjuntamente también un grupo protector bivalente; con hidruros metálicos o según Meerwein Ponndorf o catalíticamente con hidrógeno, R_8O se eliminan a continuación los grupos protectores todavía presentes, y en caso deseado se transforman las bases obtenidas primariamente en las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos.

15

2.- Procedimiento para la producción de preparados farmacéuticos que contienen un compuesto activo obtenido por el procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma un compuesto según la reivindicación 1 con las sustancias auxiliares y vehículos usuales en la farmacia galénica.

20

3.- Procedimiento de preparación de treco-compuestos.

25

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

Este Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A. : 9 ABR.

Alberto de Llanos
 Por Poder
[Signature]

1.4.59
IIF