

38



SECCION TECNICA
CLASIFICACION P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-E1</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

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

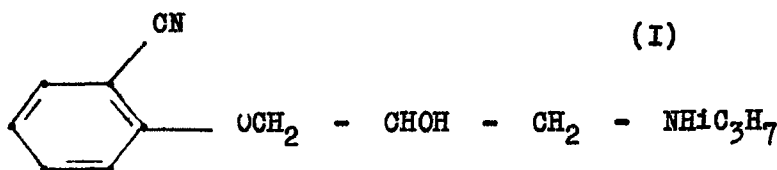
a favor de:

G.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (Republica Federal Alemana) por:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(2-NITRIL-O-FENOXI)-2-HIDROXI-3-ISOPROPILAMINOPROPANO Y SUS SALES"

Memoria descriptiva

El invento se refiere a la obtención de 1-(2-nitrilo-
 fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano de fórmula

5

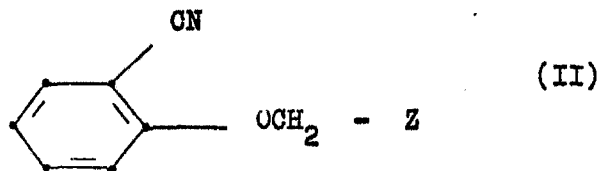


y de sus sales.

Este nuevo compuesto puede obtenerse de la siguiente manera:



10 a) reacción de un compuesto de fórmula



15 en la cual Z representa el grupo - CH - CH₂ ó -CHOH-CH₂ -Hal
(Hal = átomo de halógeno), con isopropilamina.

Los compuestos de iniciación son ya parcialmente conocidos, en parte pueden obtenerse según los procedimientos convencionales, en los cuales el 1-(2-nitrilofenoxi)-2,3-epoxi-
20 propano, se utiliza generalmente como material de iniciación. Este compuesto epoxi que corresponde a la fórmula general II puede obtenerse haciendo reaccionar 2-hidroxibenzonitrilo con epiclorohidruro en presencia de una solución de hidróxido de sodio y puede ser convertida mediante reacción con el hálido
25 hidrogenado correspondiente en los halógenohidruros de fórmula II.

El compuesto producido según el invento, posee con el grupo -CHOH- un átomo de carbono asimétrico y se produce, por consiguiente, en la forma de la raiz, así como de los antípo-
30 das activos ópticamente. Los compuestos activos ópticamente pueden obtenerse iniciando la reacción bien a partir de compuestos de iniciación activos ópticamente o dividiendo la raiz obtenida, por ejemplo, por medio de ácido tartárico dibenzoil o de ácido sulfónico bromoalcanfor, en sus, antípo-
35 das ópticos de la manera usual.



El compuesto producido de conformidad con el invento, puede convertirse en sus sales ácidas de adición utilizables farmacéuticamente de la manera convencional. Los ácidos convenientes son por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido
40 hidrobromico, el ácido sulfúrico, el ácido metanosulfónico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido láctico, el ácido tartárico ú 8-cloroteofilina.

El compuesto de fórmula I obtenido según el invento (o sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente),
45 tiene unas propiedades terapéuticas valiosas especialmente propiedades β -adrenolíticas y por consiguiente puede utilizarse en medicina humana, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades coronarias y para el tratamiento de la arritmia cardíaca, especialmente de la taquicardia.
50 Respecto a la acción directa bradicardiaca y respecto a la acción anti-aludrina [aludrina = 1-(3,4-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-isopropilaminoetano] el compuesto ha demostrado en los experimentos con animales como conejos de India que es esencialmente más eficaz y también menos tóxico que la 1-(1-naftoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano conocido.
55 la acción bradicardiaca comienza incluso cuando se administra dosis muy pequeñas y no puede aumentarse por dosis más elevadas por encima de un cierto límite, lo que indica la ausencia del componente indeseable cardiodepresivo de la acción bradicardiaca directa. Además el compuesto muestra una fuerte
60



1958

65 actividad antiarrítmica contra intoxicaciones producidas por estrofantina-G. Las propiedades de reducción de presión sanguínea del compuesto, son también interesantes desde el punto de vista terapéutico. La resorción oral es también mejor que la de los adrenolíticos- (3) conocidos.

La dosis única del compuesto según el invento, es aproximadamente 1- 150 mg, preferentemente 5 - 50 mg (por vía oral) ó 1 - 20 mg. (por vía parenteral).

70 El tratamiento galénico del compuesto según el invento para las formas de administración acostumbradas, tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas, o formas de liberación progresiva, puede llevarse a cabo de la manera convencional utilizando los excipientes galénicos los portadores, los desintegrantes, los aglutinantes, los revestimientos, y
75 los lubricantes, los aromas, los dulcificantes, los agentes que permiten obtener un efecto de liberación progresiva, o los solubilizantes acostumbrados. El compuesto según el invento es también conveniente para su combinación con otras sustancias activas farmacodinamicamente, tales como dilatadores coronarios
80 o simpaticomiméticos.

Los ejemplos siguiente ilustran el invento sin limitarlo:

B. Ejemplos

1. Tabletas

85	1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. HCl	40,0 mg.
	Almidón de maíz	164,0 mg.
	Fosfato de calcio secundario	240,0 mg.
	Estearato de magnesio	1,0 mg.
		<hr/>
		445,0 mg.



90 Preparación: Los componentes individuales se mezclan intensamente y la mezcla se granula de la forma acostumbrada. Se prensa el granulado en tabletas de 445 mg. de peso cada una de las cuales contiene 40 mg, de ingrediente activo

Las tabletas pueden estar administradas a hombres que sufren de enfermedades coronarias o de una taquicardia.

95 2. Cápsulas gelatinosas

El contenido de las cápsulas se compone como sigue:

	(-)-1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. HCl	25,0 mg
100	Almidón de maíz	175,0 mg
		<hr/>
		200,0 mg

Preparación: Los componentes del contenido de la cápsula se mezclan intensamente y se rellenan las cápsulas de gelatina de tamaño adecuado con 200 mg, de la mezcla. Cada cápsula contiene 25 mg, del ingrediente activo ópticamente.

105 Las capsulas pueden estar administradas a hombres que sufren de enfermedades coronarias o de una taquicardia.

3. Soluciones inyectables

La solución se compone de los siguientes ingredientes:

110	1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. HCl	2,5 partes
	Sal de sodio del EDTA (ácido etilendiaminotetra acético)	0,2 partes
	Agua destilada	ad 100 partes



115 Preparación: El ingrediente activo y la sal EDTA se disuelven en agua suficiente y se llena hasta el volumen deseado. La solución se filtra hasta que esté libre de partículas en suspensión y se introduce en ampollas de 1 cm³ bajo condiciones asépticas. Finalmente las ampollas se esterilizan y se sellan. Cada ampolla contiene 25 mg, de ingrediente activo .

La solución puede estar administrando a hombres que sufren de enfermedades coronarias o de una taquicardia.

4. Grageas con efecto de liberación progresiva

125 Núcleo:

1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. HCl	25,0 g.
Carbometilcelulosa (CMC)	295,0 g.
Acido esteárico	20,0 g.
130 Celulosa-acetatoftalato	40,0 g.
	<hr/>
	380,0 g.

135 Preparación: El ingrediente activo, el CMC y el ácido esteárico se mezclan intensamente y se granula la mezcla de la manera convencional, utilizando una solución de CAP en 200 ml. de una mezcla de etanol/etilacetato. Se prensa a continuación el granulado en núcleos de 380 mg, los cuales están recubiertos de la manera convencional con una solución que contiene 5% de azúcar a base de polivinilpirolidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg, de ingrediente activo.

140 Las grageas pueden estar administradas a hombres que sufren de enfermedades coronarias o de taquicardia.



5. Tabletas

	1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminoetano. HCl	35,0 g.
145	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopirimido (5,4-d)-pirimidina	75,0 g.
	Lactosa	164,0 g.
	Almidón de maíz	194,0 g.
	Acido silícico coloidal	14,0 g.
150	Polivinilpirolidona	6,0 g.
	Estearato de magnesio	2,0 g.
	Almidón soluble	10,0 g.
		<hr/>
		500,0 g.

Preparación: El ingrediente activo se granula conjuntamente con la lactosa, el almidón de maíz, el ácido de silicio coloidal y el polivinilpirolidona después de haber sido mezclado intensamente de la manera convencional, utilizándose una solución acuosa del almidón soluble. Se mezcla el granulado con el estearato de magnesio y se prensa en 1.000 tabletas de 50 mg de peso cada una, la cual contiene cada una 35 mg, del primero y 75 mg. del segundo ingrediente activo.

Las tabletas pueden estar administradas a hombres que sufren de enfermedades coronarias o de una taquicardia.

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 30 de Diciembre 1966 con el número B 90 543, se



acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1).- Método para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades coronarias y de la taquicardia por medio del compuesto de fórmula I o sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente.

2).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(2-NITRILOFENOXI)-2-HIDROXI-3-ISOPROPILAMINOPROPANO Y SUS SALES"

Esta memoria consta de 8 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 7 de Mayo de 1.969