

383000



1969

SECCION TECNICA
NUMERACION P.C.
CLASE <u>C07</u> / <u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u> / <u>K</u>

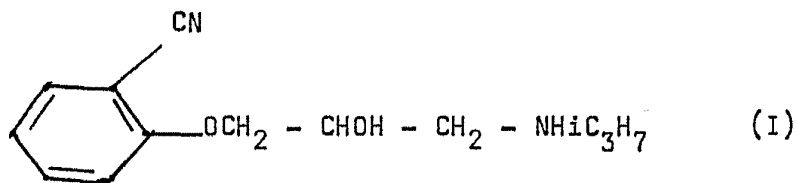
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República 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-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano de fórmula

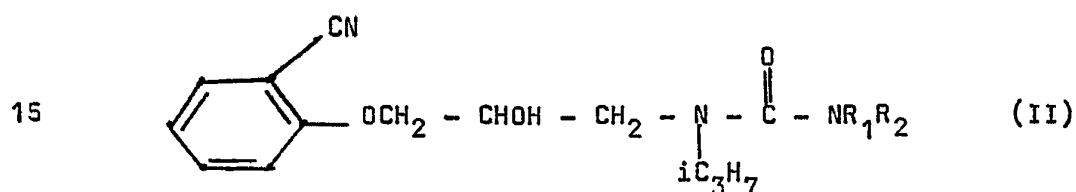




y de sus sales.

Este nuevo compuesto puede obtenerse de la siguiente manera:

Hidrólisis o pirólisis de una urea que deriva de la fórmula general:



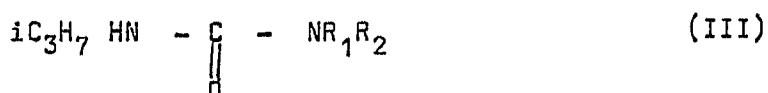
en la cual R_1 y R_2 (que pueden ser iguales o diferentes) representan un grupo hidrógeno o un grupo alquil (preferentemente alquil inferior), un grupo aralquil (preferentemente el grupo bencil) o un grupo aril (preferentemente el grupo fenil) de la manera convencional. La hidrólisis se obtiene por ejemplo con bases fuertes, tales como H₂OH acuoso, la pirólisis puede llevarse a cabo simplemente sin un catalizador.

25 Los compuestos de iniciación pueden obtenerse según los procedimientos convencionales, en los cuales el 1-(2-nitrilofenoxi)-2,3-epoxipropano, se utiliza generalmente como material de iniciación. Este compuesto epoxi puede obtenerse haciendo reaccionar 2-hidroxibenzonitrilo con epí-
30 clorohidruro en presencia de una solución de hidróxido de sodio

Una urea que deriva de la fórmula II, puede, por



ejemplo, obtenerse según el método descrito en Chem. Abstr.
58/ página 3337 c., haciendo reaccionar el 1-(2-nitrilofe-
35 noxi)-2,3-epoxipropano con la urea correspondiente derivada
de la fórmula



en la que R_1 y R_2 tienen los significados antes indicados.

El compuesto producido según el invento, posee
40 con el grupo -CHOH- un átomo de carbono asimétrico y se pro-
duce, por consiguiente, en la forma de la raiz, así como
de los antípodas activos ópticamente. Los compuestos acti-
vos ópticamente pueden obtenerse iniciando la reacción,
bien a partir de compuestos de iniciación, activos óptica-
45 mente o dividiendo la raiz obtenida, por ejemplo, por medio
de ácido tartárico dibenzoil o de ácido sulfónico bromoal-
canfor, en sus antípodas ópticos de la manera usual.

El compuesto producido de conformidad con el in-
vento, puede convertirse en sus sales ácidas de adición uti-
50 lizables farmacéuticamente de la manera convencional. Los
ácidos convenientes son por ejemplo, el ácido clorhídrico,
el ácido hidrobromico, el ácido sulfúrico, el ácido meta-
nosulfónico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido
oxálico, el ácido láctico, el ácido tartárico ú 8-cloroteo-
55 filina.



El compuesto de fórmula I obtenido según el inven-
to (o sus sales de adición ácidas aceptables farmacéutica-
mente), tiene una propiedades terapéuticas valiosas especial-
mente propiedades β -adrenolíticas y por consiguiente puede
60 utilizarse en medicina humana, por ejemplo, para el trata-
miento o la profilaxis de las enfermedades coronarias y pa-
ra el tratamiento de la arritmia cardiaca, especialmente de
la taquicardia. Respecto a la acción directa bradicardiaca
y respecto a la acción anti-aludrina [aludrina = 1-(3,4-
65 dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-isopropilaminoetano] el compues-
to ha demostrado en los experimentos con animales como cone-
jos de India que es esencialmente más eficaz y también me-
nos tóxico que la 1-(1-naftoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-
propano conocido. Además la acción bradicardiaca comienza
70 incluso cuando se administran 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 actividad antiarrítmica con-
75 tra intoxicaciones producidas por estrofantina-G. La pro-
piedades de reducción de presión sanguínea del compuesto,
son también interesantes desde el punto de vista terapéuti-
co. La resorción oral es también mejor que la de los adre-
nolíticos- β conocidos.

80 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).

El tratamiento galénico del compuesto según el invento para las formas de administración acostumbradas, ta
85 les 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 los lubricantes, los aromas, los dulcificantes, los agentes que permiten obtener un efecto de liberación progresiva, o los solubilizantes acostumbrados. El
90 compuesto según el invento es también conveniente para su combinación con otras sustancias activas farmacodinámicamente, tales como dilatadores coronarios o simpaticomiméticos.

95 Los ejemplos siguientes ilustran el invento sin limitarlo:

A. Ejemplos de tratamiento

1) 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano.HCl

Se disuelven 3,2 g. (0,01 mol) de N-N'-diisopropil-N-(2-hidroxi-3-m-nitrilo-fenoxipropil)-urea en 10 ml.
100 de tetralina, se añade una pequeña cantidad de cloruro de litio y la mezcla se calienta hasta 190 -200° C durante 2 horas. Después del enfriamiento la solución se agita con HCl diluido. Se hace la fase acuosa alcalina con NaOH y la base
105 que precipita se extrae en éter. Después de secar la fase



110 etereada sobre $MgSO_4$, el éter se destila y el residuo restante se cristaliza de nuevo a partir de etilacetato bajo la adición de éter de petróleo. La sustancia sólida se disuelve en etanol y el hidrocioruro se precipita en forma cristalina por medio de adición de HCl estereado. Después de aislar y secar se obtienen 0,5 g. del producto puro. Punto de fusión 134 - 136 $^{\circ}$ C.

115 2) 23,4 g (0,01 mol) de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano racémico se disuelven en 125 ml de metanol, se le añade una solución de 38,6 g (0,1 mol) de ácido (-)-di-0,0-p-toluil-tartárico en 125 ml de metanol y se deja posar, a 20 $^{\circ}$ C, durante varios días. Después son filtradas las porciones cristalinas. El filtrado se mezcla con 125 ml de agua y después se deja nuevamente posar. Los
120 cristales gigantes se separan lentamente, y son finalmente aislados. Punto de fusión 164-166 $^{\circ}$ C, y su rotación específica es

$$[\alpha]_D^{20} - 100^{\circ} \text{ C.}$$

125 5 g de (-)-di-0,0-p-tartrato toluilico son agitados vigorosamente con 100 ml de éter y 50 ml de una solución de hidróxido sódico 1 N y el éter se separa. La fase orgánica es lavada neutralmente con agua y secada con $MgSO_4$. Se filtra el éter y se añade clorhídrico etérico al filtrado. La cristalización precipitada es recristalizada a partir de etanol
130 bajo adición de éter. P. de fusión del clorhídrico: 131-133 $^{\circ}$ C. Rendimiento: 1,5 g.



$$[\alpha]_D^{20} = - 128,1^{\circ} \text{ C}$$

B. Ejemplos de composición

1. Tabletas

135	1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil aminopropano. HCl	40,0 mg
	Almidón de maiz	164,0 mg
	Fosfato de calcio secundario	240,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
140		445,0 mg

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.

145 2. Cápsulas gelatinosas

El contenido de las cápsulas se compone como sigue:

145	(-)-1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil aminopropano. HCl	25,0 mg
	Almidón de maiz	<u>175,0 mg</u>
150		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.

155 3. Soluciones inyectables

La solución se compone de los siguientes ingredientes:



	1-(2-nitri l ofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil l aminopropano. HCl	2,5 partes
160	Sal de sodio de EDTA (ácido etileno- diaminotetra acético)	0,2 partes
	Agua destilada ad	100 partes

Preparación: El ingrediente activo y la sal EDTA se disuelven en agua suficiente y se llena hasta el volumen deseado.

165 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.

170 4. Grageas con efecto de liberación progresiva:

Núcleo:

	1-(2-nitri l ofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil l aminopropano. HCl	25,0 g.
	Carbometilcelulosa (CMC)	295,0 g.
175	Acido estearico	20,0 g.
	Celulosa-acetatoftalato	40,0 g.
		<hr/>
		380,0 g.

Preparación: El ingrediente activo, el CMC y el ácido estearico 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

180



185 que contiene 5% de azúcar a base de polivinilpirolidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg, de ingrediente activo.

5. Tabletas

	1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil aminoetano. HCl	35,0 g
190	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidinopirimido (5,5-d)-pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
	Almidón de maíz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirolidona	6,0 g
195	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	10,0 g
		<hr/>
		500,0 g

200 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 ta

205 35 mg. del primero y 75 mg. del segundo ingrediente activo.

Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 15 de Junio de 1967 con el número B 93 026, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigene Estatuto

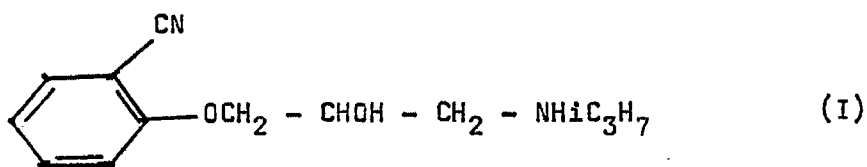


210 sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión

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

1). Procedimiento para la obtención de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano original o activo ópticamente cuya fórmula es:

215

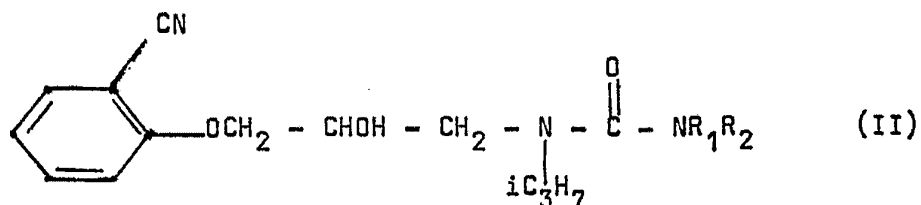


así como sus sales ácidas de adición, que consiste en:

220

Hidrolizar o pirolizar una urea que deriva de la fórmula general

225



en la cual R₁ y R₂ (que pueden ser iguales o diferentes) representan un grupo hidrógeno o un grupo alquil, un grupo aralquil o un grupo aril,

230

y convertir el compuesto obtenido de esta forma, en variante, en sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente.

2). Procedimiento para la obtención de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano activo ópticamente o sus



369

235 sales, que consiste en convertir el 1-(2-nitrilofenoxi)-2-
hidroxi-3-isopropilaminopropano original por medio de unos
ácidos auxiliares acostumbrados en las sales diastereomé-
ricas y separando éstas de la manera convencional.

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

Esta Memoria consta de once hojas foliadas y meca-
nografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 7 de mayo de 1969