

30000

C07C 85/12 AB1K 31/35



SECCION TECNICA  
 FABRICACION I. P. C.  
 CLASE C07 / AGI  
 SUBCLASE C / K

PATENTE DE INVENCION

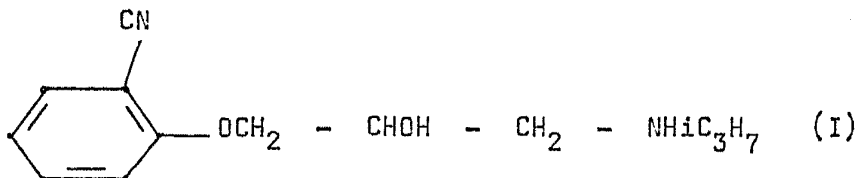
a favor de:

C. H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por:  
 "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(2-NITRILÓ-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

5

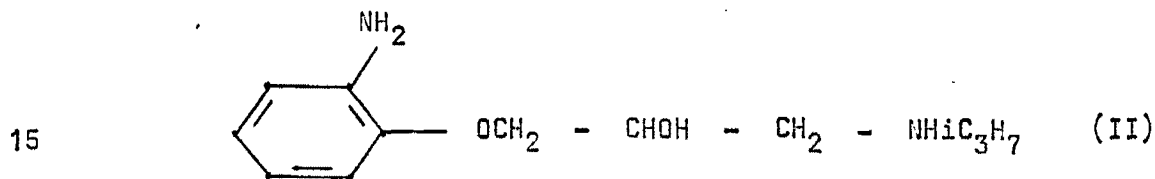


y de sus sales.



10 Este nuevo compuesto puede obtenerse de la siguiente manera:

Conversión del 1-(2-aminofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano de fórmula:



en el compuesto según el invento diazotizando y calentando con cobre (I)-cianuro.

20 El compuesto de iniciación puede obtenerse según los procedimientos convencionales.

25 El 1-(2-aminofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano de fórmula II, se obtiene convenientemente mediante reducción de 1-(2-nitrofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, el cual puede a su vez obtenerse a partir de 1-(2-nitrofenoxi)-2,3-epoxipropano e isopropilamina. El penúltimo compuesto se obtiene fácilmente haciendo reaccionar o-nitrofenol con epíclorohidruro en una solución alcalina.

30 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 raíz, así como de los antípodas activos ópticamente. Los compuestos activos ópticamente pueden obtenerse iniciando la reacción, bien a partir de compuestos de iniciación activos óptica-



35 mente o dividiendo la raíz obtenida, por ejemplo, por medio de ácido tartárico dibenzoil o de ácido sulfónico bromoalcanfor, en sus antípodas 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.

40 Los ácidos convenientes son por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido hidrobromico, el ácido sulfúrico, el ácido metanosulfónico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido láctico, el ácido tartárico ú 8-cloro-teofilina.

45 El compuesto de fórmula I obtenido según el invento (o sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente), tiene unas propiedades terapéuticas valiosas especialmente propiedades  $\beta$ -adrenolíticas y por consiguiente puede utilizarse en medicina humana, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxia de las enfermedades coronarias y para el  
50 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-dihidro-xifenil)-1-hidroxi-2-isopropilaminoetano] el compuesto ha  
55 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 congido. Además la acción bradicardiaca comienza incluso cuando



60 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 cardiodepresi-  
vo de la acción bradicardiaca directa. Además el compuesto  
muestra una fuerte actividad antiarritmica contra intoxica-  
ciones producidas por estrofantina-G. Las propiedades de re-  
65 ducción de presión sanguínea del compuesto, son también in-  
teresantes desde el punto de vista terapéutico. La resorción  
oral es también mejor que la de los adrenolíticos- $\beta$  conoci-  
dos.

70 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).

75 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  
80 revestimientos, y los lubricantes, los aromas, los dulcifi-  
cantes, los agentes que permiten obtener un efecto de libe-  
ración progresiva, o los solubilizantes acostumbrados. El  
compuesto según el invento es también conveniente para su  
combinación con otras sustancias activas farmacodinamicamen-  
te, tales como dilatadores coronarios o simpaticomiméticos.



Los ejemplos siguientes ilustran el invento sin  
limitarlo:

A. Ejemplos de tratamiento

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

2,97 g. (0,01 mol) de 1-(2-aminofenoxi)-2-hidroxi  
-3-isopropilaminopropano. HCl se disuelven en una mezcla  
de 3,5 ml. de HCl concentrado y 20 ml. de agua. A continua-  
ción dentro de los 15 minutos, se añaden 1,4 g. (0,02 mol)  
de  $\text{NaNO}_2$  disueltos en 10 ml. de agua, mientras la temperatura  
se mantiene a 10 $^{\circ}$  C con agitación. Después de otros 30 mi-  
nutos, se introduce una mezcla de 5 g. de sulfato de cobre,  
5,6 g. de cianuro de cobre y 30 ml. de agua, la cual ha sido  
calentada con agitación a 90 $^{\circ}$  C. durante 15 minutos a 80 -  
90 $^{\circ}$  C.

Para que la reacción sea completa, se mantiene la  
mezcla otros 15 minutos más a la misma temperatura. Después  
de haberla dejado enfriar se separa el material resinoso y  
el filtrado acuoso se extrae con cloroformo. Se seca la fa-  
se orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evapora el cloroformo en el va-  
cío. El residuo sólido remanente se recristaliza a partir de  
etilacetato con adición de éter de petróleo. La base se di-  
suelve en etanol, HCl etéreo y a continuación se añade éter,  
por lo cual el hidrocloreuro cristalino se precipita. Punto  
de fusión 135 - 137 $^{\circ}$  C.



2). 23,4 g (0,01 mol de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-iso-  
propilaminopropano racémico se disuelven en 125 ml de metanol,  
110 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° C, durante varios días. Después son filtradas las por-  
ciones cristalinas. El filtrado se mezcla con 125 ml de agua  
y después se deja nuevamente posar. Los cristales gigantes se  
115 separan lentamente, y son finalmente aislados. Punto de fusión  
164 - 166° C, y su rotación específica es

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

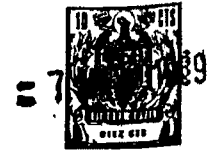
5 g de (-)-di-0,0-p-tartrato toluilico son agitados vigorosa-  
120 mente con 100 ml de éter y 50 ml de una solución de hidróxido  
sódico 1 N y el éter se separa. La fase es lavada neutralmen-  
te con agua y secada con MgSO<sub>4</sub>. Se filtra el éter y se añade  
clorhídrico estérico al filtrado. La cristalización precipita-  
da es recristalizada a partir de etanol bajo adición de éter.  
125 P. de fusión del clorhídrico: 131-133° C. Rendimiento: 1,5 g.

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

B. Ejemplos de composición

130 1. Tabletas

1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3	
isopropilaminopropano. HCl	40,0 mg
Almidón de maiz	164,0 mg
135 Fosfato de calcio secundario	240,0 mg



Estearato de magnesio 1,0 mg  
445,0 mg

140 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.

2. Cápsulas gelatinosas

El contenido de las cápsulas se compone como sigue:

145 (-)-1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-  
isopropilaminopropano. HCl 25,0 mg  
Almidón de maíz 175,0 mg  
200,0 mg

150 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.

3. Soluciones inyectables

La solución se compone de los siguientes ingredientes:

155 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-  
isopropilaminopropano. HCl 25,0 partes  
Sal de sodio del EDTA (ácido etileno-  
nodiaminotetra acético) 0,2 partes  
agua destilada ad 100 partes

160 Preparación: El ingrediente activo y la sal EDTA se disuel-



ven 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 cm<sup>3</sup> bajo condiciones asépticas. Finalmente las ampollas se esterilizan y se sellan. Cada ampolla contiene 25 mg, de ingrediente activo.

165

4. Grageas con efecto de liberación progresiva

Núcleo:

	1-(2-nitrolofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino- propano. HCl	25,0 g
170	Carbometilcelulosa (CMC)	295,0 g
	Acido esteárico	20,0 g
	Celulosa-acetatoftalato	40,0 g
		<hr/>
		380,0 g

175

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 polivinilpirrolidina en agua. Cada gragea contiene 25 mg, de ingrediente activo.

180

5. Tabletas

	1-(2-nitrolofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino- etano. HCl	35,0 g
185	2,6-bis-(dietanolamino)-4,0-dipiperidino- pirimido (5,4-d)-pirimidina	75,0 g



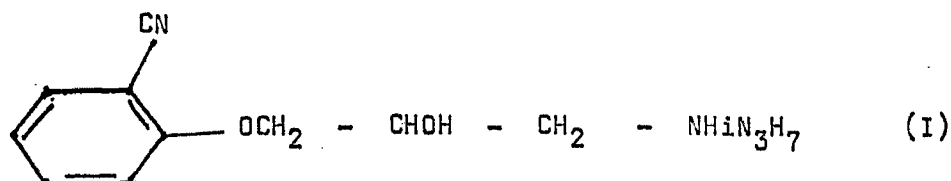
	Lactosa	164,0 g
	Almidón de maíz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
190	Polivinilpirolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	10,0 g
		<hr/>
		500,0 g

195 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 de almidón soluble. Se mezcla el granulado con estearato de magnesio y se prensa en 1.000 tabletas  
200 de 50 mg de peso cada una, la cual contiene cada una 35 mg, del primero y 75 mg. del segundo ingrediente activo.

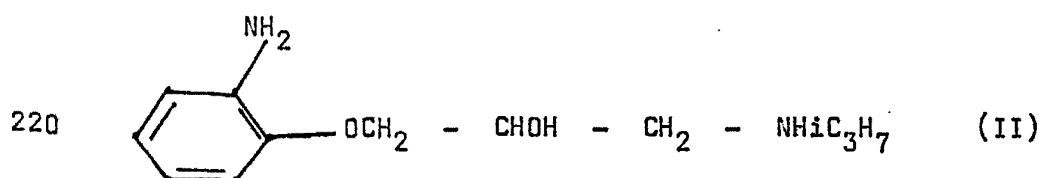
Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 15 de Junio de 1967 con el número B 93 026, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.  
205

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano original o activo ópticamente cuya fórmula es:  
210



215 así como sus sales ácidas de adición, que consiste en:  
Diazotizar y calentar con cianuro de cobre (I), el 1-(2-ami  
nofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, de fórmula



y convertir el compuesto obtenido de esta forma, en varian  
te, en sus sales de adición ácidas aceptables farmacéutica  
mente.

225 2). Procedimiento para la obtención de 1-(2-nitrilofenoxi)  
-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano activo ópticamente o sus  
sales, que consiste en convertir el 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hi  
droxi-3-isopropilaminopropano original por medio de unos áci  
dos auxiliares acostumbrados en las sales diastereoméricas y  
230 separando éstas de la manera convencional.

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 mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 7 de mayo de 1969