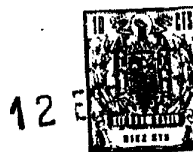


SECCION TECNICA
 ASOCIACION I. P. C.
 CLASE C-07 A-61
 SUBCLASE C H



12 E

3 6 6 8 9 6

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

a favor de:

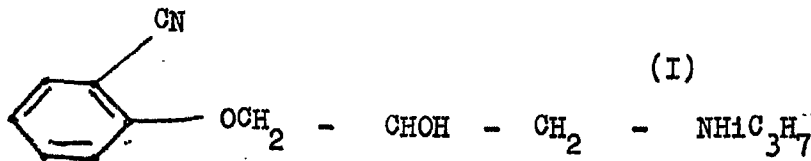
C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en
 Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana) por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARACIONES FARMACEUTICAS".

Memoria descriptiva

El invento se refiere a un procedimiento para la obtención
 de preparaciones farmaceuticas que incluyen el compuesto 1-(2-
 nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isópropilaminopropano de fórmula

5





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.

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

El compuesto de fórmula I obtenido según el invento (o sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente) 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. Respecto a la acción directa bradycardiaca 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. Además la acción bradycardiaca comienza incluso cuando se administran dosis muy pe-
55



1969

queñas 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 bradica
60 cardíaca directa. Además, el compuesto muestra una fuerte 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
65 también mejor que la de los adrenolíticos- β 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).

El tratamiento galénico del compuesto según el
70 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,
75 los revestimientos, y 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 farmacodinámicamente,
80 tales como dilatadores coronarios o simpaticomiméticos.



Los ejemplos siguientes ilustran el invento sin limitarlo:

A. Ejemplos de tratamiento

85 1). 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano.
HCl.

Se disuelven 26,2 g (0,15 mol) de 1-nitrilo-fenoxi)-2,3-propano-epoxi en 150 ml de etanol, se añaden -
23,6 g (0,4 mol) de isopropilamina y después de que se le
90 haya permitido descansar durante 10 horas a temperatura -
ambiente, se calienta durante 3 horas bajo reflujo. A con-
tinuación se destila el solvente en el vacío, el residuo -
se trata con ácido clorhídrico diluido y se extrae el con-
tenido insoluble. La solución acuosa ácida se hace alcali-
95 na con una solución de hidróxido de sodio, se extrae la ba-
se que se precipita en estado aceitoso mediante éter varias
veces seguidas, la fase orgánica se seca sobre sulfato de
sodio y se destila el éter. Quedan 26 g de 1-(2-nitrilofe-
noxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano bruto, el cual se
100 recristaliza bajo adición de éter de petróleo. Se disuel-
ve el producto cristalizado en alcohol, se mezcla con HCl
etereado y se filtra el hidrocioruro cristalino precipita-
do. P. de fusión 133 - 135° C.

2) 23,4 g (0,01 mol) de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-
105 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-O,O-p-toluil-tartárico en 125 ml de



1969

110 metanol y se deja posar, a 20° C, durante varios días. -
Después son filtradas las porciones cristalinas. El fil-
trado se mezcla con 125 ml de agua y después se deja nue-
vamente posar. Los cristales gigantes se separan lentamen-
te, y son finalmente aislados. Punto de fusión 164 - 166°
C. y su rotación específica es

115
$$[\alpha]_D^{20} = -100^{\circ} \text{ C}$$

120 5 g de (-)-di-O,O-p-tartrato toluilico son agitados vigo-
rosamente 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 MgSO₄. Se fil-
tra el éter y se añade clorhídrico etérico al filtrado. La
cristalización precipitada es recristalizada a partir de -
etanol bajo adición de éter. P. de fusión del clorhídrico:
131 - 133° C. Rendimiento: 1,5 g.

125
$$[\alpha]_D^{20} = -128,1^{\circ} \text{ C}$$

B. Ejemplos de composición

1. Tabletas

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



Estearato de magnesio 1,0 mg
445,0 mg

135 Preparación: los componentes individuales se mezclan intensamente y la mezcla es granulada 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.

140 2. Cápsulas gelatinosas

140 El contenido de las cápsulas se compone como sigue:

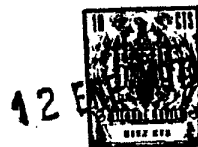
(-)-1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-
isopropilaminopropano. HCl 25,0 mg
Almidón de maíz 175,0 mg
145 200,0 mg

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.

150 3. Soluciones inyectables

La solución se compone de los siguientes ingredientes:

1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-
isopropilaminopropano. HCl 2,5 partes
155 Sal de sodio del EDTA (ácido etileno-
diaminotetra acético) 0,2 partes



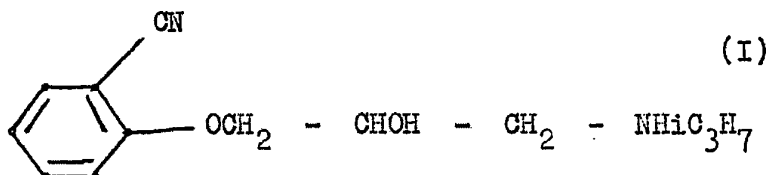
165 Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 30 de Diciembre de 1966 con el número B 90 543, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

170

REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento para la obtención de preparaciones farmacéuticas caracterizado porque incluye la incorporación en formas farmacéuticas convencionales de administración el compuesto de fórmula I

175



180

o sus sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente, utilizando los excipientes galénicos, los portadores, los desintegrantes, los aglutinantes, los productos de revestimiento, los lubricantes, los dulcificantes, los agentes que permiten obtener un efecto de liberación progresiva o los solubilizantes convencionales.

2).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARACIO-



NES FARMACEUTICAS".

185

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

Madrid 7 de Mayo de 1.969

