

720705

P.- 41.921

B 93025-Case
1/286-Verfahren b)
Div. I

SECCION TECNICA
C. H. BOEHRINGER & CO. S.A.
C 07 A 61
C K

Memoria descriptiva



para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por 20 años

a nombre de **C.H. BOEHRINGER SOHN**

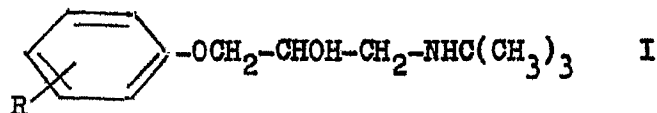
entidad / de nacionalidad **alemana**

con domicilio en **Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana**

por: **"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-
2-HIDROXI-3-TER-BUTILAMINOPROPANOS SUSTITUIDOS"**
(Clase Internacional C07c A61k).

El invento concierne a la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropanos de la fórmula general:

5



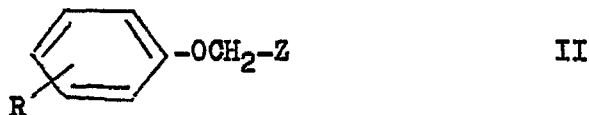
10

en la cual R significa un grupo nitrilo- (-C≡N)- o un grupo alquiloxi con 3 a 6 átomos de carbono (preferiblemente en posición 2) así como sus sales fisiológicamente compatibles, con valiosas propiedades terapéuticas en animales de sangre caliente.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

15

Reacción de compuestos de la fórmula general:



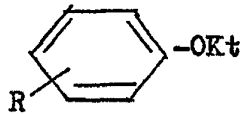
20

en la que R tiene los significados antes indicados y Z significa los grupos $\text{-CH}(\text{O})\text{-CH}_2$ con $\text{-CHOH-CH}_2\text{-Hal}$ (Hal = átomo de halógeno), con ter-butil amina de la manera usual para tales reacciones.

25

Los compuestos de partida del procedimiento según la invención son en parte ya conocidos, y en parte pueden ser obtenidos según procedimientos usuales, partiéndose entonces la mayor parte de las veces de epóxidos o halogenohidrinas de la fórmula II o de compuestos de la fórmula:

30



III

5 en la que R tiene los significados antes indicados y Kt
significa hidrógeno o un catión (por ejemplo un ión de me-
tal alcalino). Los epóxidos de la fórmula II pueden ser
preparados con facilidad a partir de los compuestos de
la fórmula III por reacción con epíclorhidrina. Las halo-
10 genohidrininas de la fórmula II pueden obtenerse a partir de
los epóxidos por reacción con los correspondientes hidrácidos
halogenados.

Los compuestos de la fórmula general I poseen
en la agrupación -CHOH un átomo de carbono asimétrico y,
por lo tanto, se presentan en forma de racematos y también
15 de antípodas ópticamente activos. Los compuestos ópticamen-
te activos pueden ser obtenidos partiendo de compuestos
de partida ópticamente activos o desdoblando en sus antí-
podas ópticos a los racematos obtenidos, de manera usual,
por ejemplo por medio de ácido dibenzoil-tartárico o áci-
do ditoluil-tartárico o de ácido 3-bromocanfo-8-sulfónico.
20

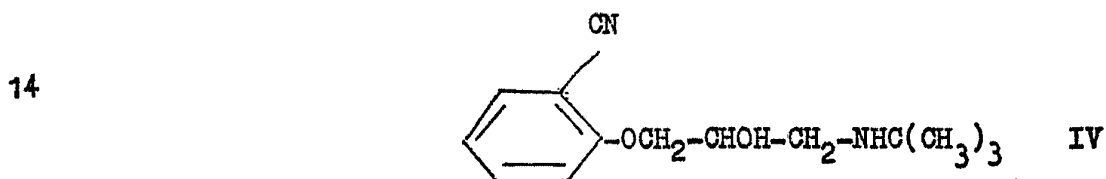
Los compuestos de la fórmula general I pueden
ser transformados en caso deseado de manera usual en sus
sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.
Acidos apropiados para la formación de sales son, por
25 ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sul-
fúrico, ácido metano-sulfónico, ácido maleico, ácido acé-
tico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico y
8-cloro-teofilina.

Los compuestos de la fórmula general I ó sus sa-
30 les por adición de ácido fisiologicamente compatibles tie-



nen valiosas propiedades terapéuticas especialmente beta-adrenolíticas y, por lo tanto, pueden ser empleados en hombres por ejemplo para el tratamiento o la profilaxia de enfermedades de los vasos de la coronaria y para el tratamiento de arritmias del corazón, especialmente taquicardias. También son terapéuticamente interesantes las propiedades de disminución de la presión sanguínea de los compuestos.

En este caso son terapéuticamente valiosas especialmente las sustancias en las que el radical R está en posición 2. Se ha mostrado especialmente valioso el 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilamino-propano de la fórmula:



Este compuesto se ha mostrado como esencialmente más activo y también como menos tóxico, tanto en lo que se refiere a la acción propia bradicárdica como en lo que se refiere a la acción antagonista del isoproterenol/Isoproterenol = 1-(3,4-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-isopropilaminoetano en experimentos con animales en cobayas, que el conocido 1-(1-naftoxi)-2hidroxi-3-isopropilaminopropano. Además de esto, la acción bradicárdica ya aparece con dosis muy bajas, y mediante dosis superiores ya no puede aumentar por encima de un determinado valor límite, lo cual denota la falta del indeseable componente cardiodepresivo de la acción propia bradicárdica. Además de esto, el compuesto muestra una fuerte acción antiarrítmica en intoxicaciones de estrofantina-G y una buena resorción oral.

20

25

30



También constituye un compuesto preferido el 1-(2-propargiloxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano.

5 Como dosis individual de los compuestos de acuerdo con el invento de fórmula I se proponen 1 a 300 mg (0,016-5 mg/kg), preferiblemente 15 a 100 mg (0,25-1,66 mg/kg) para la aplicación oral y 0,1 a 25 mg (0,002-0,4 mg/kg) para la aplicación parenteral en hombres.

10 La transformación medicinal de los compuestos de la fórmula I en las formas de aplicación usuales tales como soluciones emulsiones, tabletas, grageas o formas de liberación retardada, puede realizarse de manera conocida utilizando los agentes auxiliares medicinales, usuales para ello. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden
15 ser aplicados también en combinación con otras sustancias activas farmacodinamicamente, tales como por ejemplo agentes simpaticomiméticos o agentes dilatadores de la coronaria activos sobre el corazón o sobre la circulación.

20 Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

A. Ejemplos de procedimiento.

Ejemplo 1. Clorhidrato de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano.

25 15 g (0,085 moles) de 1-(2-nitrilofenoxi)-2,3-epoxipropano son disueltos en 100 ml de etanol, y se añaden 18,6 g (0,255 moles) de ter-butilamina. Después de reposar durante 1 hora a la temperatura ambiente se calienta durante 2 horas hasta 60 a 70°C, y subsiguientemente se separan por destilación en vacío las porciones volátiles.
30 El residuo remanente es digerido con HCl diluido y las



16 JUN 1963

porciones insolubles son filtradas con succión. Inmediatamente después el filtrado es alcalinizado con NaOH, y la base que precipita es recogida en éter. Después de secar la solución etérea sobre MgSO₄, el éter es separado por destilación y el residuo remanente es disuelto en etanol. Por adición de HCl etéreo el clorhidrato precipita en forma cristalina, que después de recristalización a partir de etanol se obtiene en forma pura después de añadir éter. Rendimiento: 9,8 g ; punto de fusión 163-165°C:

Ejemplo 2. Oxalato de 1-(2-propargiloxifenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano.

7,15 g (0,035 moles) de 1-(2-propargiloxifenoxi)-2,3-epoxipropano son disueltos en 70 ml de etanol, se añaden 11 g (0,15 moles) de ter-butil amina y se calienta durante 2 horas bajo reflujo hasta ebullición. Después de enfriar, el disolvente es separado por destilación en vacío y el residuo oleoso es digerido con HCl diluído. La fase acuosa es extraída con éter, y la solución acuosa ácida es subsiguientemente alcalinizada con NaOH. La base que precipita en forma oleosa es recogida en éter, la fase orgánica es lavada con agua y es secada sobre MgSO₄. Después de separar por destilación el éter, el residuo es disuelto en éter absoluto y se añade una solución de 2 g de ácido oxálico en 10 ml de acetona. El oxalato que precipita es recristalizado a partir de etanol, después de añadir éter. Rendimiento: 4,6 g, punto de fusión 132-134°C.

De manera análoga pueden obtenerse el 1-(3-nitri-lofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (punto de fusión de la base: 108-110°C, del oxalato: 154-157°C) y el 1-(4-nitri-lofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminofenoxipropano



no (punto de fusión de la base: 100-105°C, del clorhidrato: 187-189°C).

Ejemplo 3. Clorhidrato de (-)-1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (preparación por separación del racemato).

24,8 g (0,1 moles) de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (racémico) son disueltos en 100 ml de metanol absoluto y son reunidos con una solución de 38,6 g (0,1 moles) de ácido (-)-di-para-tolil-tartrático en 150 ml de metanol absoluto. Después de reposar durante varias horas a la temperatura ambiente, la solución es filtrada y es dejada reposar durante 3 días a 20°C: El di-para-toluil-tartrato que se separa lentamente por cristalización es, inmediatamente después filtrado con succión y nuevamente recristalizado de igual manera. Se obtienen 18,2 g de di-para-toluil-tartrato de (-)-1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano de punto de fusión 135-137°C (con descomposición) $[\alpha]_D^{20} = -90,5^\circ$. (en metanol).

6 g de este tartrato son agitados en 100 ml de éter y 50 ml de NaOH 1 N. La fase orgánica es separada y es secada sobre MgSO₄. Después de filtración se añade HCl etéreo, apareciendo cristalización. Se obtiene 2,4 g de clorhidrato de punto de fusión 161-164°C. $[\alpha]_D^{20} = +14,7^\circ$. (en metanol). A partir de las aguas madres (metanólicas) del di-para-toluil-tartrato antes citado, después de evaporar el metanol en vacío, se puede obtener el antípoda dextrógiro y, por tratamiento con NaOH, se obtiene la base. Esta puede ser precipitada en forma de clorhidrato con ayuda de HCl etéreo, a partir de la solución etérea:



B. Ejemplos de formulación.

1) Grageas de liberación retardada

Núcleo

5	Clorhidrato de 1-(2-nitrilofenoxi)- 2-hidroxi-3-ter-butyl-amino propano	40,0 mg
	Carboximetilcelulosa (CMC)	300,0 mg
	Acido esteárico	20,0 mg
	Acetato-ftalato de celulosa(AFC)	40,0 mg
		<hr/> 400,0 mg

10 Preparación de las grageas.

La sustancia activa es mezclada intenseamente con la CMC y con el ácido esteárico, y la mezcla es granulada de manera usual, utilizándose una solución del AFC en 200 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo. El
15 granulado es moldeado por compresión acto seguido, para formar núcleos de 380 mg, que son revestidos de manera usual con una solución azucarada al 5% de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

20 2) Solución para inyección

La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

25	Clorhidrato de 1-(2-propargiloxifenoxi)- 2-hidroxi-3-ter-butylamino propano	2,5 partes
	Sal de sodio del ácido etilendiamino- tetraacético (EDTA)	0,2 partes
	Agua destilada	hasta 100,0 partes

Preparación: La sustancia activa y la sal de EDTA son disueltas en suficiente agua, y se completa con agua hasta el volumen deseado, La solución es filtrada
30 hasta quedar libre de partículas suspendidas y es llenada



en ampollas de 1 cm³ bajo condiciones asépticas. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 25 mg de sustancia activa.

3) Cápsulas de gelatina

5	Clorhidrato de (-)-1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxí-3-terbutilaminopropano	25,0 mg
	Fécula de maiz	175,0 mg
		200,0 mg

Preparación: Los componentes del contenido de la cápsula son mezclados intensamente, y porciones de 200 mg de la mezcla son cargadas en cápsulas de gelatina de tamaño apropiado. Cada cápsula contiene 25 mg de la sustancia ópticamente activa.

4) Grageas de liberación retardada

15	Núcleo	
	Clorhidrato de 1-(4-nitrilofenoxi)-2-hidroxí-3-ter-butílamino-propáno	25,0 g
	Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
	Acido esteárico	20,0 g
20	Acetato-ftalato de celulosa (AFC)	40,0 g
		380,0 g

Preparación: La sustancia activa, la CMC y el ácido esteárico son mezclados intensamente, y la mezcla es granulada de manera usual, utilizándose una solución del AFC en 200 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo. Acto seguido, el granulado es moldeado por compresión para formar núcleos de 380 mg, que son revestidos de manera usual con una solución azucarada al 5% de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

5) Tabletas.

30



	Oxalato de 1-(3-nitrolofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano	35,0 g
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
5	Fécula de maiz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	10,0 g
10		<hr/> 500,0 g

Preparación: La sustancia activa es granulada de manera usual después de agitación intensa, juntamente con la lactosa, la fécula de maiz, el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona, utilizándose una solución acuosa del almidón soluble. El granulado es mezclado con el estearato de magnesio y es moldeado por compresión para formar 1000 tabletas de 500 mg de peso cada una, que contienen cada una 35 mg de la primera sustancia activa y 75 mg de la segunda sustancia activa.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana el 15 de Junio de 1967 bajo el número B 93.025 IVb/120, y 26 de octubre de 1967 (para el ejemplo 3), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

30

10.6.69

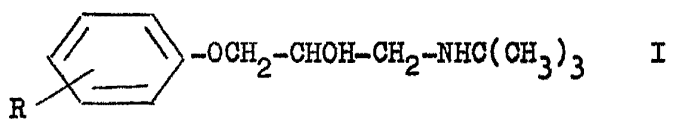
16 JUN 1969

REIVINDICACIONES

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

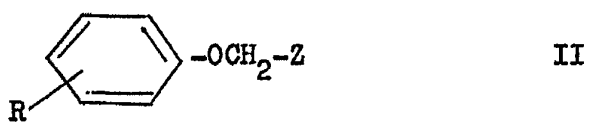
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropanos sustituidos de la fórmula general:

10



15 en la que R significa un grupo nitrilo -(C≡N)-o un grupo alquínilo con 3 a 6 átomos de carbono (preferiblemente en posición 2) así como sus sales, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general:

20



en la que R tiene los significados antes indicados y Z significa los grupos $\text{CH}-\text{CH}_2$ o $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ (Hal = átomo de halógeno), con ter-butil-amina.

25 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos ópticamente activos de la fórmula general I, caracterizado porque se desdobra en sus antípodas ópticos a los compuestos racémicos de la fórmula general I por cristalización fraccionada de sales por
30 adición de ácido diastereoisómeras apropiadas.



3.- Procedimiento para la preparación de nuevos
1-fenoxi-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropanos sustituidos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 JUN 1969

P.A.

Alfonso de Elizaburu
For. P. 226

10