

388398

P.- 41.924

B 93025
Case 1/286
Div. IV
Verfahren: e)

SECCION TECNICA
C. H. BOEHRINGER S. R. L.
Clase e-07 A61
Subclase e B

Memoria descriptiva



16 JUN 1969

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"

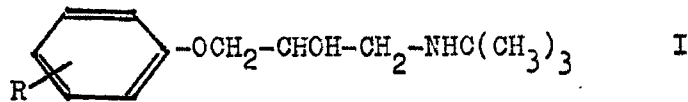
(Clase Internacional C07c A61k)



16

El invento concierne a la preparaci3n de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropanos de la f3rmula general

5



10

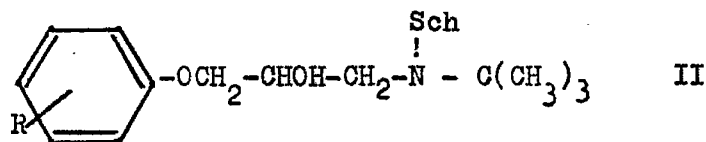
en la cual R significa un grupo nitrilo - (-C#N)- o un grupo alquiloxi con 3 a 6 3tomos de carbono (preferiblemente en posici3n 2) asi como sus sales fisiol3gicamente compatibles, con valiosas propiedades terapeuticas en animales de sangre caliente.

15

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

Separaci3n hidrol3tica o hidrogenol3tica de un grupo protector usual desde una amina de la f3rmula

20



25

en la que R tiene los significados antes indicados y Sch significa un grupo usual f3cilmente separable, tal como los radicales bencilo o acetilo.

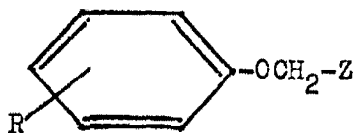
30

Los compuestos de partida del procedimiento seg3n la invenci3n son en parte ya conocidos, y en parte pueden ser obtenidos seg3n procedimientos usuales, parti3ndose entonces la mayor parte de las veces de ep3xidos

10 JUN 1969

o halogenohidrinas de la fórmula

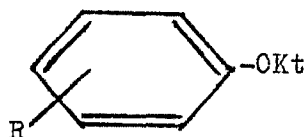
5



III

en la cual R tiene los significados antes indicados y Z significa los grupos $-CH-CH_2$ ó $-CHOH-CH_2-Hal$ (Hal=átomo de halógeno), o de compuesto de la fórmula

10



(IV)

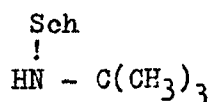
15

en la que R tiene los significados antes indicados y Kt significa hidrógeno o un catión (por ejemplo un ión de metal alcalino). Los epóxidos de la fórmula II pueden ser preparados con facilidad a partir de los compuestos de la fórmula IV por reacción con epiclorhidrina.

20

Los compuestos de la fórmula II se preparan convenientemente haciendo reaccionar las sustancias de la fórmula general III con aminas de la fórmula general

25

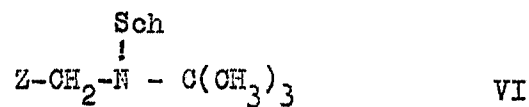


V

en la que Sch tiene los significados antes indicados, o haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general -

30

IV con compuestos de la fórmula general



5

en la que Z y Sch tienen los significados antes mencionados.

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 de antípodos ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos pueden ser obtenidos partiendo de compuestos de partido ópticamente activos o desdoblado en sus antípodos ópticos a los racematos obtenidos de manera -- usual, por ejemplo por medio de ácido dibenzoil-tartárico o ácido ditoluil-tartárico o de ácido 3-bromocanofo-8-sulfónico.

15

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. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por -- ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metano-sulfónico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico y 8-cloro-teofilina.

25

Los compuestos de la fórmula general I o sus -- sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles -- tienen valiosas propiedades terapéuticas especialmente -- beta-adrenolíticas y, por lo tanto, pueden ser empleados

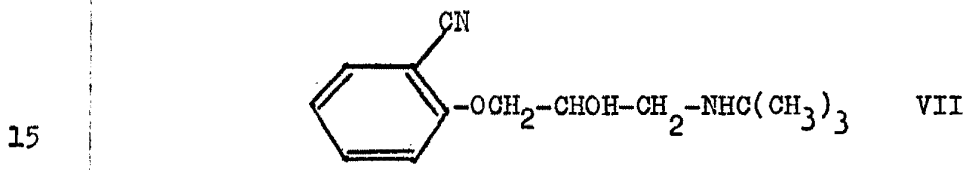
30



16

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-butilaminopropano 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)-2-hidroxi-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 antiaritmica en



intoxicaciones de estrofantina-G y una buena resorción oral.

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 (0,002-10 0,4 mg/kg) para la aplicación parenteral en hombres.

La transformación medicinal de los compuestos de la fórmula general I en las formas de aplicación usuales tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas o formas de liberación retardada, puede realizarse de 15 manera conocida utilizando los agentes auxiliares medicinales usuales para ello. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden 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.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo: A. Ejemplos de procedimiento.

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

2 g de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-(N-acetil-N-ter-butilamino)-propano son mezclados en 20 ml de etanol con 4 g de KOH - disueltos en 6 ml de H₂O - y son calentados bajo agitación a reflujo durante 2 horas hasta ebullición.

30 El alcohol es separado acto seguido por destilación en -



5 vacio. El residuo es acidificado con HCl diluído, es extraído dos veces con éter, la fase acuosa es alcalinizada con NaOH y la base que precipita es recogida en éter, La solución etérea es secada sobre $MgSO_4$, y el éter es -
separado por destilación. En calidad de residuo quedan -
650 mg de base cruda, que es disuelta en un poco de etanol. Después de añadir HCl etéreo, precipitan cristales incoloros, que nuevamente son recristalizados a partir -
de etanol y éter. P. de f. 160-163°C.

10 De manera análoga pueden obtenerse el 1-(3-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-ter.butilaminopropano (p. de fusión de la base: 108-110°C del oxalato: 154-157°C), -
el 1-(4-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-ter.butilaminofenoxi-
15 propano (p. de fusión de la base: 100-105°C, del Chlorhidrato: 187-189°C) y el 1-(2-propargil-oxifenoxi)-2-hidroxi-3-ter,butilaminopropano (p. de fusión del oxalato 132-134°C).

20 Ejemplo 2. 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-tartárico en 150 ml de metanol absoluto. Después de reposar
25 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, fil--
30 trado con succión y nuevamente recristalizado de igual -



manera. Se obtienen 18,2g de di-para-toluil-tartrato de (-)-1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano de p. de f. 135 - 137°C (con descomposición) /α/ ²⁰/_D = -90,5°. (en metanol).

5 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 p. de f. 161-164°C. /α/ ²⁰/_D = + 14,7°
10 (en metanol). A partir de las aguas madres (metanólicas) del di-para-toluil-tartrato antes citado, después de evaporar el metanol en vacío, no puede obtener el antípoda dextrogiro y, por tratamiento con NaOH, se obtiene la base. Esta puede ser precipitada en forma de clorhidrato -
15 con ayuda de HCl etéreo, a partir de la solución etérea.

B. Ejemplos de formulación.

1) Grageas de liberación retardada

Núcleo

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

25 Preparación de las grageas.

La sustancia activa es mezclada intensamente - 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
30 granulado es moldeado por compresión acto seguido, para

16 JUN 1969



Nucleo

	Clorhidrato de 1-(4-nitrolofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-	
	butilaminopropano	25,0 g
	Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
5	Acido esteárico	20,0 g
	Acetato-ftalato de celulosa (ACF)	<u>40,0 g</u>
		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.

	Oxalato de 1-(3-nitrolofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano	35,0 g
20	2,6 bis-(d etanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
	Fécula de maiz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
25	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	<u>10,0 g</u>
		500,0 g

Preparación: La sustancia activa es granulada de manera usual después de agitación intensa, junta-



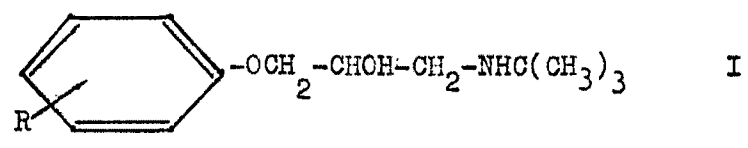
mente con la lactosa, la fécula de maiz el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona, utilizándose una solución acuosa del almidón soluble. El granulado es mezclado con el estearato de magnesio y es moldeado por compresión para formar 1000 tabletas de 500 mg de peso cada una, que contienen cada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

La presente solicitud que corresponde a la -- presentada en República Federal Alemana, con fecha 15 de Junio de 1.967, bajo el número B 93.025 IVb/12o, y 26 de Octubre de 1.967 (para el ejemplo 3), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

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:

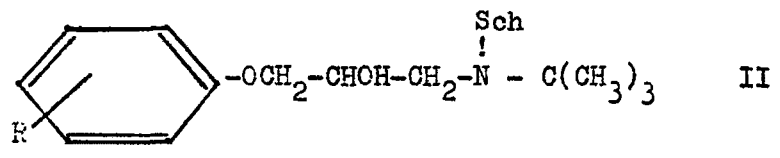
1.- Procedimiento para la preparación de nuevo 1-(fenoxi-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropanos sustituidos de la fórmula general



5

en la que R significa un grupo nitrilo $-(\text{C}\equiv\text{N})-$ o un grupo alquinilo con 3 a 6 átomos de carbono (preferiblemente en posición 2) así como sus sales caracterizado porque en compuestos de la fórmula general

10



15

en la que R tiene los significados antes indicados, se sustituye el grupo Sch por hidrógeno.

20

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

25

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

30

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

16 JUN 1969



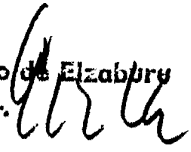
Esta Memoria consta de trece hojas escritas
a máquina por una sola de sus caras.

16 JUN 1969

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Feder.



7-6-69/RTA.-