

P.- 41.984

B 91070
Case 1/275
Verfahren 2

| | |
|------------------------|------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I. P. C. | |
| CLASE C-07 | A-61 |
| SUBCLASE C | K |

369537

Memoria descriptiva



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

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~Nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-
-2-HIDROXI-3-ALCOHILAMINOPROPANOS SUSTITUIDOS, RACEMI-
COS U OPTICAMENTE ACTIVOS" (Clase Internacional
C07c A69k)

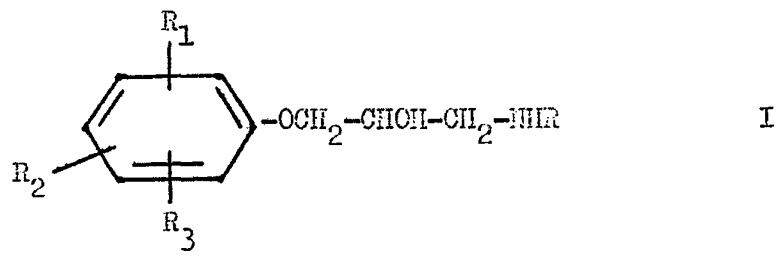
29.6.69

- 1 -



El invento concierne a la preparación de nuevos
1-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropanos sustituidos de
la fórmula general

5



10

En esta fórmula, R significa los grupos isopropilo o ter-butilo; R₁ significa un radical con la fórmula parcial $-(CH_2)_x-CH$, $(CH_2)_x-NH_2$ o $(CH_2)_x-CH_2-OH$ (en que x significa cero o un número entero de 1 a 3), $-COOH$ o $-COCH_3$; R₂ significa un grupo alcoxi o alcoholitio con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo o alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono, o un grupo ciano (= $-CN$), o significa hidrógeno cuando R₁ es distinto de un grupo ciano o de un grupo amino; R₃ significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoholilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono.

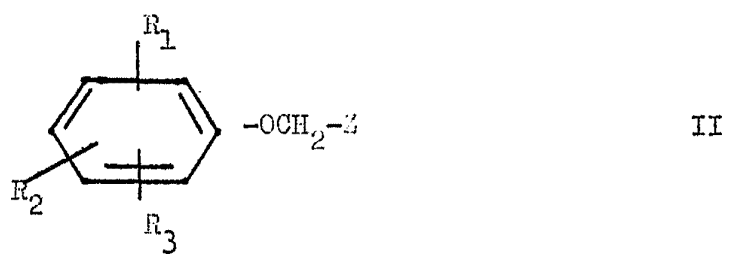
15

20

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

Reacción de un compuesto de la fórmula general

25



30



en la que R_1 a R_3 están definidos como en la fórmula I, y Z significa los grupos $\begin{matrix} -CH-CH_2 \\ | \\ O \end{matrix}$ ó $CHOH-CH_2-Hal$ (Hal = átomo

de halógeno), con una amina de la fórmula general

5



en la que R está definido como en la fórmula I. De esta manera, se forma en una etapa el compuesto deseado de la fórmula I.

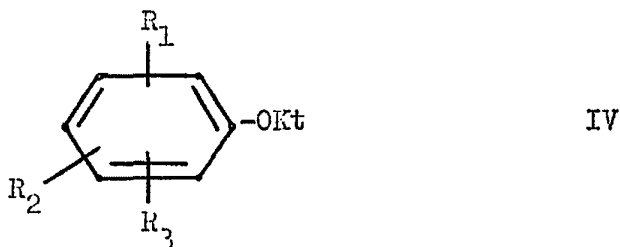
10

Los compuestos de partida ya son conocidos en su mayor parte. De forma general, pueden ser preparados según métodos usuales.

Los 1-fenoxi-2,3-epoxipropanos sustituidos de la fórmula II utilizados con la mayor frecuencia en calidad de materiales de partida, pueden ser preparados, por ejemplo, por reacción de un fenol o de un fenolato de la fórmula

15

20



25

en la que R_1 a R_3 están definidos como en la fórmula I, y Kt significa hidrógeno o un catión (por ejemplo un ión de metal alcalino), con epiclorhidrina en solución alcalina. Los compuestos de fórmula IV necesarios para ello pueden ser preparados con facilidad según métodos usuales, siempre que no sean todavía conocidos. Así, se pueden obtener

30



5 cianofenoles (también los que tienen grupos inertes adicionales tales como grupos alcoxi) por separación de agua a partir de benzaldoximas fenólicas correspondientemente sustituidas, las cuales por su parte pueden obtenerse por reacción con hidroxilamina a partir de los correspondientes benzaldehidos fenólicos (conocidos). Los últimos pueden ser transformados además, por reducción, en los correspondientes hidroximetilfenoles.

10 Los cianofenoles con grupos alilo adicionales en el núcleo bencénico se obtienen de la mejor manera por reacción del cianofenol simple bromuro de alilo, con transposición del éter alílico que resulta como etapa intermedia en el compuesto sustituido por alilo en el núcleo.

15 Los cianofenoles con átomos de halógeno adicionales en el núcleo bencénico pueden ser obtenidos convenientemente también por halogenación de los cianofenoles simples con ácido halohídrico y H_2O_2 . Los cianometilfenoles pueden obtenerse a partir de los correspondientes bencilo-nitrilos por introducción de un grupo nitro y su transformación en un

20 grupo hidroxido, de manera usual (reducción, diazotación y concentración por ebullición), y pueden ser transformados por reducción de manera usual en los correspondientes aminometilfenoles.

25 Los epóxidos de la fórmula II pueden ser aprovechados a su vez para la preparación de otros materiales de partida. Por ejemplo, se pueden preparar las halohidrinás de la fórmula II por reacción de los epóxidos con el correspondiente ácido halohídrico.

30 Las aminas de la fórmula III son ya conocidas.

Los compuestos de la fórmula general I poseen en



la función o agrupación -CHOH un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan en forma de racematos y también en forma de antípodas ópticamente activos. Se pueden obtener los compuestos ópticamente activos, partiendo de compuestos de partida ópticamente activos, o desdoblando los racematos obtenidos, de manera usual, por ejemplo por medio de ácido dibenzoil-D-tartárico o de ácido D-3-bromocanfó-8-sulfónico, en sus antípodas ópticos.

Los 1-fenoxi-3-aminopropanoles de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser convertidos de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados son por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico o 8-cloro-teofilina.

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, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxia de enfermedades de los vasos coronarios del corazón, o para el tratamiento de arritmias cardiacas, especialmente de taquicardias, en la medicina humana. También son terapéuticamente interesantes las propiedades de los compuestos de disminuir la presión sanguínea.

Se han mostrado activos para ello especialmente los compuestos de la fórmula I en los que R está definido como en la fórmula I y R₁ significa un grupo ciano (preferiblemente en posición 2 en el núcleo bencénico), R₂ signi-



5 fica un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (preferi-
 blemente un grupo metoxi), o un grupo alquenoilo con 2 a 4
 átomos de carbono (preferiblemente un grupo alilo), y R_1
 significa hidrógeno. También se han mostrado extraordina-
 10 riamente activos los compuestos de la fórmula general I
 en los que R está definido como en la fórmula I, R_1 signi-
 fica un grupo hidroxialcoholo de 1 a 4 átomos de carbono
 (preferiblemente un grupo hidroximetilo), y R_2 y R_3 signi-
 15 ficar átomos de hidrógeno. Se han de hacer resaltar como
 compuestos especialmente valiosos el 1-(2-alil-5-cianofe-
 noxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, el 1-(2-metoxi-5-
 ciano-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, el 1-(2-
 metoxi-5-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-ter-butilaminopropano, el
 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano,
 20 el 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopro-
 pano y el 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilami-
 nopropano, o las sales por adición de ácido fisiológicamente
 compatibles de estos compuestos.

20 La dosis individual de las sustancias de acuerdo
 con el invento se encuentra, según la actividad, entre 1
 y 300 mg, y con los especialmente activos entre 1 y 150 mg
 (aplicación oral) y entre 1 y 20 mg (aplicación parenteral).

25 La transformación medicinal o farmacológica de
 los compuestos de acuerdo con el invento en las formas de
 aplicación usuales, tales como soluciones, emulsiones, ta-
 bletas, grageas o formas de liberación retardada, puede
 tener lugar aprovechando los agentes auxiliares, de disper-
 sión o reparto, aglutinantes, de recubrimiento o lubrican-
 tes, agentes saporíferos, agentes edulcorantes, agentes
 30 para lograr una acción de liberación retardadas, o agentes



solubilizantes medicinales, usuales para ello. Los com-
puestos de acuerdo con el invento son también apropiados
para la combinación con otras sustancias farmacodinámica-
mente activas tales como dilatadores de la coronaria, o
5 compuestos simpaticomiméticos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pe-
ro sin limitarlo.

A. Ejemplos de preparación

Ejemplo 1.- Clorhidrato de 1-(2-metoxi-4-ciano-
10 fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano. 15,4 g (0,075
moles) de 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2,3-epoxipropano son
disueltos en 100 ml de etanol, se añaden 17,7 g (0,3 moles)
de isopropilamina, y se calienta durante una hora hasta
50-60°C. Después se calienta bajo reflujo durante 2 horas,
15 se separa por destilación (en vacío) el disolvente y se
mezcla el residuo con éter. Después de añadir ácido clor-
hídrico diluido se agita vigorosamente, se separa la fase
acuosa y se alcaliniza con NaOH. La base que precipita en
forma oleosa es recogida en éter, la fase en éter es sepa-
rada, es lavada con agua y es secada sobre MgSO₄. Inmedia-
20 tamente, el éter es separado por destilación y el residuo
sólido es recristalizado a partir de éster de ácido acéti-
co y éter de petróleo. La base purificada de esta manera
es disuelta en etanol, se añade ácido clorhídrico en éter
25 y se filtra con succión el clorhidrato que precipita. P.
de f. 135-137°C. Rendimiento 8,2 g = 37% de la teoría.

Ejemplo 2.- Clorhidrato de 1-(2-metoxi-5-ciano-
30 fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. 20 g (aproxi-
madamente 0,1 moles) de 1-(2-metoxi-5-cianofenoxi)-2-3-epo-
xipropano son disueltos en 150 ml de metanol, se añaden



17,7 g (0,3 moles) de isopropilamina y después de reposar durante una hora a la temperatura ambiente, se calienta durante 2 horas a reflujo hasta ebullición. Entonces se separa el disolvente por destilación en vacío, se digiere el residuo con ácido clorhídrico diluido, y se filtra a través de Celite la solución no completamente transparente. La fase acuosa, purificada de esta manera, es alcalinizada con NaOH, la base que precipita es extraída con éter, la fase en éter es lavada con agua, y después de secar es concentrada en vacío sobre $MgSO_4$. El residuo sólido es re-cristalizado a partir de éster de ácido acético y éter de petróleo. Rendimiento 10,5 g.

La base es disuelta en etanol, es acidificada con ácido clorhídrico en éter, es filtrada en caliente, y después se añade algo más de éter. El clorhidrato que resulta en forma cristalina es separado por filtración y secado. P. de f. 127-130°C. Rendimiento 10,7 g = 36% de la teoría.

Ejemplo 3.- Clorhidrato de 1-(2-metoxi-6-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. De acuerdo con el precedente ejemplo, se hacen reaccionar 19,5 g (0,095 moles) de 1-(2-metoxi-6-cianofenoxi)-2,3-epoxipropano en metanol con 17,7 g (0,3 moles) de isopropilamina. Por disolución en etanol de la base sólida purificada se obtiene después de añadir ácido clorhídrico en éter, el clorhidrato cristalino con punto de fusión p. de f. 146-151°C. Rendimiento 14,4 g = 50% de la teoría.

Ejemplo 4.- Clorhidrato de 1-(2-ciano-5-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. Análogamente al Ejemplo 2, se hacen reaccionar 17,5 g (0,088 moles) de



1-(2-ciano-5-metoxi-fenoxi)-2,3-epoxipropano en 100 ml de metanol con 20 ml de isopropilamina. 9,5 g de la base sólida recristalizada de p. de f. 71 a 73°C son disueltos en etanol, son mezclados con ácido clorhídrico en éter, y se aísla el clorhidrato de color blanco puro. P. de f. 147-149°C. Rendimiento 9,8 g = 30% de la teoría.

Ejemplo 5.- Clorhidrato de 1-(2-alil-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. 16 g (0,0745 moles) de 1-(2-alil-4-cianofenoxi)-2,3-epoxipropano son hechos reaccionar, de acuerdo con el Ejemplo 2, con isopropilamina en etanol. La base purificada (13 g) de p. de f. 92 a 94°C, es disuelta en etanol y es acidificada con ácido clorhídrico en éter. Se aíslan 12,5 g de clorhidrato = 54% de la teoría. P. de f. 140-142°C.

Ejemplo 6.- Clorhidrato de 1-(4-cianometilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. 21,2 g (0,112 moles) de 1-(4-cianometilfenoxi)-2,3-epoxipropano son hechos reaccionar, como en el Ejemplo 2, con isopropilamina en metanol. La base sólida (22,2 g) es mezclada en etanol con ácido clorhídrico en éter. El clorhidrato funde a 155-158°C.

Ejemplo 7.- Clorhidrato de 1-(2-cianometilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. 7,8 g (0,041 moles) de 1-(2-cianometilfenoxi)-2,3-epoxipropano son hechos reaccionar con isopropilamina en etanol, de acuerdo con el Ejemplo 2. La base sólida aislada (7,0 gramos) es disuelta en etanol y el clorhidrato es precipitado con ácido clorhídrico en éter. P. de f. 119 a 121°C.

Ejemplo 8.- Clorhidrato de 1-(2-alil-6-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. de acuerdo con el Ejemplo 2, se obtiene el aminoalcohol por reacción de 1-(2-



alil-6-ciano-fenoxi)-2,3-epoxipropano con isopropilamina.

La base funde a 52-54°C.

5 Ejemplo 9.- Clorhidrato de 1-(2-alil-5-cianofeno-
xi)-2-hidroxi-4-isopropilaminopropano. El 1-(2-alil-5-cia
no-fenoxi)-2,3-epoxipropano es hecho reaccionar con isopro-
pilamina análogamente al Ejemplo 2. Por precipitación de
la base con ácido clorhídrico, se obtiene el clorhidrato
de p. de f. 150 a 152°C.

10 Ejemplo 10.- Clorhidrato de 1-(3-hidroximetilfenoxi)
-2-hidroxi-3 isopropilaminopropano. 23,4 g (0,13 moles) de
1-(3-hidroximetilfenoxi)-2,3-epoxipropano son hechos reac-
cionar con 23,6 g (0,04 moles) de isopropilamina, análoga-
mente al Ejemplo 2. Después de la transformación y de la
recristalización, se obtienen 18,6 g de base de p. de f.
15 79 a 80°C. El clorhidrato, precipitado a partir de etanol
con ácido clorhídrico en éter, funde a 98-101°C.

20 Ejemplo 11.- Clorhidrato de 1-(3-metoxicarbonil-
fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. 20,8 g (0,1 mo-
les) de 1-(3-metoxicarbonilfenoxi)-2,3-epoxipropano son he-
chos reaccionar con isopropilamina, como en el Ejemplo 2.
Después de la transformación y de la recristalización, se
obtienen 13,6 g de base de p. de f. 75 a 76°C. El clorhi-
drato tiene un p. de f. de 117 a 119°C.

25 Ejemplo 12.- Clorhidrato de 1-(2-metoxicarbonilfe-
noxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. 35,2 g (0,17 mo-
les) de 1-(2-metoxicarbonilfenoxi)-2,3-epoxipropano son
hechos reaccionar con isopropilamina, como en el Ejemplo
2. Se obtienen 31 g de base de p. de f. 93 a 95°C. El
clorhidrato es aislado a partir de etanol, después de adi-
30 ción de ácido clorhídrico en éter. p. de f. 78 a 81°C.



Ejemplo 13.- Clorhidrato de 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. 107 g (0,515 moles) de 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2,3-epoxipropano son hechos reaccionar con isopropilamina análogamente el Ejemplo 2. La base recristalizada a partir de éster de ácido acético (67,8 g), funde a 85-87°C, y el clorhidrato reprecipitado por medio de ácido clorhídrico en éter, a partir de etanol y éter, funde a 171-172°C.

Ejemplo 14.- 1-(2,4-dicianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. Análogamente al Ejemplo 2, se hacen reaccionar con isopropilamina 3,9 g (0,0195 moles) de 1-(2,4-dicianofenoxi)-2,3-epoxipropano en 50 ml de metanol. Después de la transformación, se aislan 2,6 g de base cruda, la cual, después de recristalización a partir de éster de ácido acético, funde a 108-110°C después de añadir éter de petróleo.

Ejemplo 15.- Clorhidrato de 1-(4-hidroxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. Análogamente al Ejemplo 14, a partir de 1-(4-hidroxicarbonilfenoxi)-2,3-epoxipropano e isopropilamina, por tratamiento con HCl en éter y por recristalización, se obtiene la sustancia citada en el título de este Ejemplo. P. de f. 214-217°C.

Ejemplo 16.- Clorhidrato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. Análogamente al Ejemplo 13, a partir de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2,3-epoxipropano e isopropilamina, por tratamiento con ácido clorhídrico en éter y por recristalización, se puede preparar la sustancia citada en el título de este ejemplo. P. de f. 111-113°C.

Ejemplo 17.- Clorhidrato de 1-(4-hidroximetilfe-



noxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. Análogamente al Ejemplo 13, a partir de 1-(4-hidroximetilfenoxi)-2,3-epoxipropano e isopropilamina, por tratamiento con ácido clorhídrico en éter, y por recristalización, se obtiene la sustancia citada en el título de este ejemplo, de p. de f. 105 a 108 20C.

Ejemplo 18.- Clorhidrato de 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano. 9,9 g (0,048 moles) de 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2,3-epoxipropano son calentados en 100 ml de etanol con 14,6 g (0,02 moles) = 21 ml de terbutilamina, en baño de agua durante 3 horas. Después de separar el disolvente por destilación en vacío, el residuo es digerido con HCl diluido y es separado de los materiales insolubles. La fase acuosa es alcalinizada con NaOH, la base que precipita es extraída con éter, es lavada con H₂O y la fase orgánica es secada sobre HgSO₄. Después de separar por destilación el éter, el residuo oleoso es disuelto en etanol, es mezclado con HCl en éter, y los cristales del clorhidrato, que precipitan, son filtrados con succión. Son recristalizados a partir de etanol después de la adición de éter. Rendimiento: 7,1 g; P. de f. 210-213°C.

Ejemplo 19.- Clorhidrato de 1-(2-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano. Análogamente al Ejemplo 16 ó al 2, partiendo de 1-(2-metoxicarbonilfenoxi)-2,3-epoxipropano y terbutilamina, se preparó el 1-(2-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (p. de f. de la sal de ácido clorhídrico 144-146°C).

Ejemplo 20.- Clorhidrato de 1-(2-metoxi-5-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano. HCl. Análoga-



mente al Ejemplo 2, partiendo de 1-(2-metoxi-5-cianofenoxi)-2,3-epoxipropano y terbutilamina, se preparó el 1-(2-metoxi-5-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (p. de f. del clorhidrato 149-152°C).

5 Ejemplo 21.- Clorhidrato de 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano. Análogamente al Ejemplo 17 ó 2, partiendo de 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2,3-epoxipropano y terbutilamina, se preparó el 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (p. de f. de la sal de HCl: 205-207°C).

10

Ejemplo 22.- Oxalato de 1-(2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano). Análogamente al Ejemplo 13, a partir de 1-(2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano)-2,3-epoxipropano y ter-butilamina, se obtiene el 1-(2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (p. de f. del oxalato 180 a 183°C).

15

Ejemplo 23.- Clorhidrato de 1-(3-hidroxi-3-ter-butilaminopropano). De acuerdo con el Ejemplo 2, se hicieron reaccionar 20 g de 1-(3-hidroxi-3-ter-butilaminopropano)-2,3-epoxipropano con 18,5 g de ter-butilamina en metanol. P. de f.: 82-84°C (base).

20

 Análogamente a como se ha indicado para los compuestos de estos ejemplos, se pueden preparar diclorhidrato de 1-(2-amino-5-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 223-225°C); diclorhidrato de 1-(4-aminometilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 241-244°C); dibromhidrato de 1-(3-aminometilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 178 a 181°C); clorhidrato de 1-(3-hidroxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 154-156°C); clorhidrato de 1-(2-

25

30

15 .11



5 hidroxycarbonil-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-
 propano (p. de f. 181 a 183°C); bromhidrato de 1-(2-hidro-
 xicarbonil-4-bromofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropa-
 no (p. de f. 188-189°C); clorhidrato de 1-(2-cloro-4-meto-
 xi-carbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p.
 de f. 163-165°C); oxalato de 1-(2-metoxi-4-aminofenoxi)-2-
 hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 146-147°C); di-
 clorhidrato de 1-(3-amino-4-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-iso-
 propilaminopropano (p. de f. 215-217°C); bromhidrato de
 10 1-(2-bromo-4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropila-
 minopropano (p. de f. 157-158°C); clorhidrato de 1-(2-hi-
 droxicarbonil)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f.
 155 a 157°C); diclorhidrato de 1-(2-aminometil-4-clorofe-
 noxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (p. de f. 118-120
 15 °C); 1-(2-metoxi-4-aminometil-fenoxi)-2-hidroxi-3-ter-bu-
 tilaminopropano (p. de f. del diclorhidrato 235-238°C);
 1-(2-aminometilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano
 (p. de f. del diclorhidrato 220-222°C); 1-(2-aminometilfe-
 noxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p de f. del diclor
 20 hidrato 176-179°C); clorhidrato de 1-(2-hidroxycarbonil)
 -2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (p. de f. 138-140°C);
 clorhidrato de 1-(2-cloro-4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidro-
 xi-3-ter-butilaminopropano (p. de f. 208-210°C).

B. Ejemplos de aplicación o utilización farmacéutica

25 a) tabletas.

25 Clorhidrato de 1-(2-metoxi-5-cianofenoxi)

-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano racémico 40,0 g

Fécula de maíz 164,0 g

Fosfato de calcio 240,0 g

30 Estearato de magnesio 1,0 g

445,0 g

15 JUL



5 Los componentes individuales son mezclados intensamente entre ellos, y la mezcla es granulada de manera usual. El granulado es moldeado por compresión para formar 1000 tabletas de 445 mg de peso; cada tableta contiene 40 mg de la sustancia activa.

b) Cápsulas de gelatina

El contenido de las cápsulas se compone de la siguiente manera:

| | | |
|----|---|----------|
| 10 | Clorhidrato de 1-(3-hidroxi-3-ter-butilaminopropano | 25,0 mg |
| | Fécula de maíz | 175,0 mg |
| | | <hr/> |
| | | 200,0 mg |

15 Los componentes son mezclados intensamente, y porciones de 200 mg de la mezcla son llevadas en cápsulas de gelatina de tamaño apropiado. Cada cápsula contiene 25 mg de la sustancia activa.

c) Solución para inyección

20 La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

| | | |
|----|--|--------------|
| | Clorhidrato de 1-(2-alil-5-cianofenoxi)-2- | |
| | hidroxi-3-isopropilaminopropano racémico | 2,5 partes |
| | Sal de sodio del ácido etilendiaminotetraacético | 0,2 partes |
| 25 | Agua destilada, hasta | 100,0 partes |

30 La sustancia activa y la sal de ácido etilendiaminotetraacético son disueltos en suficiente cantidad de agua y se completa con agua hasta el volumen deseado. La solución es filtrada 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.

d) Grageas de liberación retardada

Núcleo:

| | | |
|----|---|---------------|
| 5 | Oxalato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi- -ter-butilaminopropano racémico | 25,0 g |
| | Carboximetilcelulosa | 295,0 g |
| | Acido esteárico | 20,0 g |
| | Acetato-ftalato de celulosa | 40,0 g |
| 10 | | <hr/> 380,0 g |

La sustancia activa, la carboximetilcelulosa y el ácido esteárico son mezclados intensamente y la mezcla es granulada de manera usual, utilizándose una solución del acetato-ftalato de celulosa en 200 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo. Entonces, el granulado es moldeado por compresión para formar núcleos de 380 mg, los cuales son revestidos de forma usual con una solución azucarada al 5% de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

e) Tabletas

| | | |
|----|--|-------------------|
| | Sulfato de 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi- -3-isopropilaminopropano | 50,0 partes |
| | Lactosa | 164,0 partes |
| 25 | Mécula de maíz | 194,0 partes |
| | Acido silícico coloidal | 14,0 partes |
| | Polivinilpirrolidona | 6,0 partes |
| | Estearato de magnesio | 2,0 partes |
| | Almidón soluble | <hr/> 10,0 partes |
| 30 | | 440,0 partes |



La sustancia activa, la lactosa, la fécula de maíz, el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona son mezclados intensamente, y la mezcla es granulada, utilizándose una solución acuosa del almidón soluble. El granulado es

5

f) Tabletas

10

| | |
|---|--------------------|
| Clorhidrato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano | 35,0 partes |
| 2,6-bis-(dietilamino)-4,8-dipiperidino-pirimido-pirimidina | 75,0 partes |
| Lactosa | 164,0 partes |
| Fécula de maíz | 194,0 partes |
| Acido silícico coloidal | 14,0 partes |
| Polivinilpirrolidona | 6,0 partes |
| Estearato de magnesio | 2,0 partes |
| Almidón soluble | <u>10,0 partes</u> |
| | 500,0 partes |

15

20

Las sustancias activas son granuladas juntamente con la lactosa, la fécula de maíz, el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona después de un mezclado intenso de forma usual, utilizándose una solución acuosa del almidón soluble. El granulado es mezclado con el estearato de magnesio y es mezclado para formar 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.

25



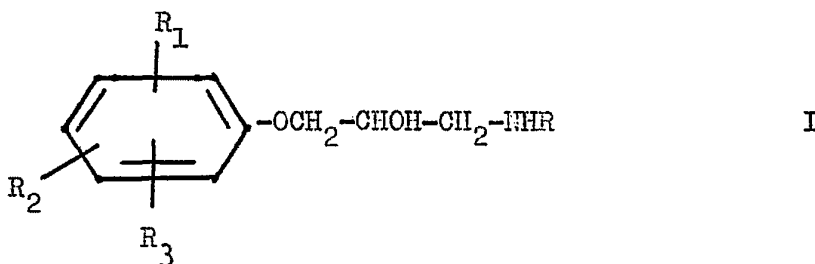
La presente solicitud que corresponde a la pre-
 sentada en República Federal Alemana, con fecha 6 de Febre-
 ro de 1.967, bajo el número B.91.070 IV/b12q; 1 de Marzo
 de 1.967, ejemplo 20; 17 de Mayo de 1.967, ejemplos 21-28;
 5 14 de Julio de 1.967, ejemplo 29; 31 de Octubre de 1.967,
 ejemplos 30-36 y 19 de Diciembre de 1.967 ejemplos 37-42,
 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Es-
 tatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se
 15 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
 te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
 guientes:

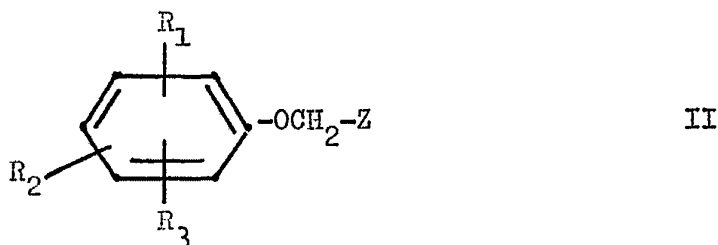
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos
 1-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropanos sustituidos, ra-
 20 cémicos u ópticamente activos, de la fórmula general



en la que R significa el grupo isopropilo o el grupo ter-
 butilo, R₁ significa un radical con la fórmula parcial
 30 $-(CH_2)_x-CN$, $(CH_2)_x-NH_2$ ó $(CH_2)_{x+1}-OH$ (en que x significa



cero o un número entero de 1 a 3), $-\text{COOH}$ ó $-\text{COOCH}_3$; R_2 significa un grupo alcoxi o alcoholítico con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenoilo o alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono, o un grupo ciano ($= -\text{CN}$), o significa hidrógeno, cuando R_1 es distinto de un grupo ciano o de un grupo amino; R_3 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoholilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar a un compuesto de la fórmula general



15

en la que R_1 a R_3 están definidos como en la fórmula I y Z significa el grupo $-\text{CH}-\text{CH}_2$ ó $-\text{CHOH}-\text{CH}_2$ (Hal = átomo de halógeno), con una amina de la fórmula general

20



en que R está definido como en la fórmula I.

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 adición de ácido diastereoisómeras apropiadas.

30

15 JUL



3.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropanos sustituidos, racémicos u ópticamente activos.

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

La presente Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 15 JUL 1969

P. A.

Ministerio de Educación
y Ciencia
[Handwritten signature]

29.6.69

A.A.B.