

369538

P.- 41.985

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>B</u>

B 91070

Case 1/275
Verfahren 3

Memoria descriptiva



15 JUN 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

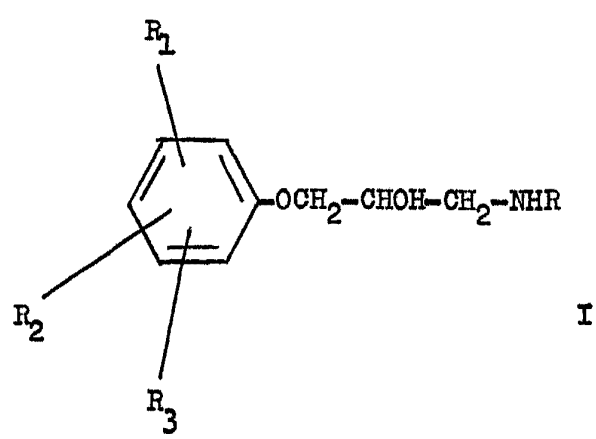
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

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

8-7-69

El invento concierne a la preparaci3n de -
nuevos l-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropano sustituf-
dos de la f3rmula general

5



10

15

20

25

En esta f3rmula, R significa los grupos --
isopropilo o ter-butilo; R₁ significa un radical con la
f3rmula parcial -(CH₂)_x-CN, o (CH₂)_{x + 1} -OH (en que -
x significa cero o un n3mero entero de 1 a 3), -COOH 3 -
-COOR' (en que R' significa un radical alcoholo con 1 a
4 3tomos de carbono); R₂ significa un grupo alcoxi o al-
cohilitio con 1 a 4 3tomos de carbono, un grupo alquenilo
o alquinilo con 2 a 4 3tomos de carbono, o un grupo cia-
no (= -CN), o significa hidr3geno cuando R₁ es distinto -
de un grupo ciano o de un grupo amino; R₃ significa hidro-
geno, un 3tomo de hal3geno o un grupo alcoholo o alcoxi -
con 1 a 4 3tomos de carbono.

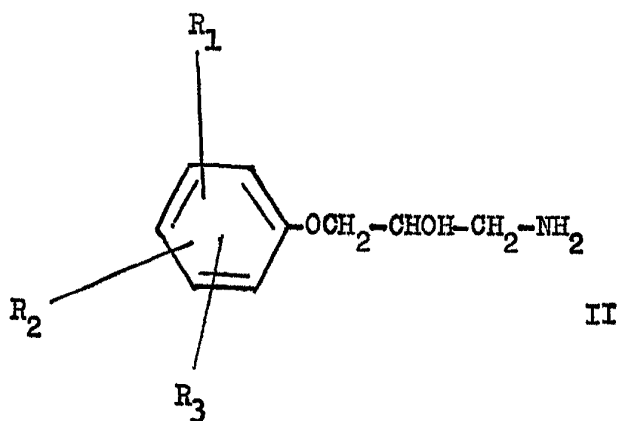
Los nuevos compuestos pueden ser prepara-
dos de la siguiente manera:

Introducci3n del radical R en una amina --
primaria de la f3rmula

30



5



10

en la que R_1 a R_3 están definidos como en la fórmula I, -
de manera usual, por ejemplo por reacción con un compues-
to electrófilo de la fórmula

15



20

en la que R tiene el significado antes indicado, y X sig-
nifica un radical fácilmente dissociable o separable de --
forma aniónica, tal como un átomo de halógeno o un radi-
cal alcohol-(o aril)-sulfoniloxio, en el caso de la intro-
ducción de un radical isopropílico, también por alcoholila-
ción reductora por medio de hidrógeno y acetona.

25

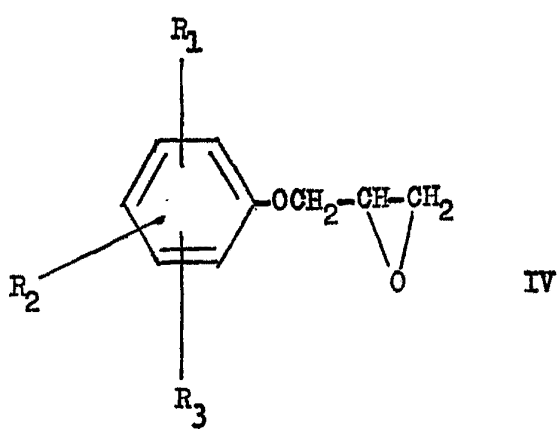
Los compuestos de partida ya son conoci-
dos en su mayor parte. De forma general, pueden ser pre-
parados según métodos usuales.

Los 1-fenoxi-2,3-epoxipropanos sustituidos
de la fórmula

30



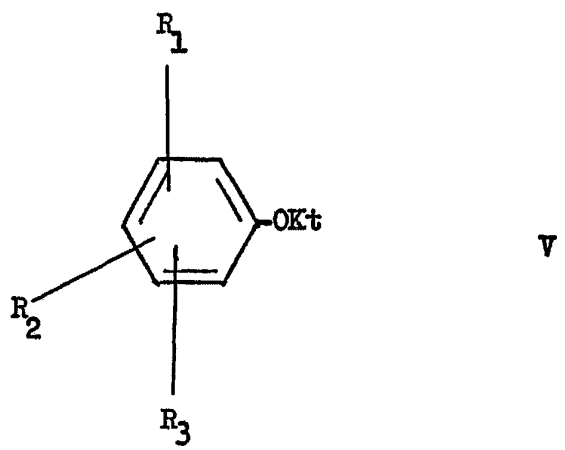
5



10

en la cual R_1 a R_3 tienen los significados antes indicados, 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 V necesarios para ello pueden ser preparados con facilidad según métodos usua-

30



les, siempre que no sean todavía conocidos. Así, se pueden obtener 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.

Los cianofenoles con grupos alilo adicionales en el núcleo bencénico se obtienen de la mejor manera por reacción del cianofenol simple con bromuro de alilo, con transposición del éter alílico que resulta como etapa intermedia en el compuesto sustituido por alilo en el núcleo. 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 grupo hidroxilo, de manera usual (reducción, diazotación y concentración por ebullición).

Las aminas primarias de la fórmula II pueden ser sintetizadas por reacción de los correspondientes epóxidos de fórmula IV con amoníaco.

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 antípodos ópticamente activos. Se pueden obtener los compuestos ópticamente



15

activos, partiendo de compuestos de partida ópticamente ac-
tivos, o desdoblado los racematos obtenidos, de manera -
usual, por ejemplo por medio de ácido dibenzoil-D-tartá-
rico o de ácido D-3-bromocanfo-8-sulfónico, en sus antípo-
5 das ópticos.

Los 1-fenoxi-3-aminopropanoles de la fórmu-
la general I de acuerdo con el invento pueden ser conver-
tidos de manera usual en sus sales por adición de ácido -
fisiológicamente compatibles. Ácidos apropiados son, por
10 ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sul-
fúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido acéti-
co, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico o 8-clo-
ro-teofilina.

Los compuestos de la fórmula general I o -
15 sus sales por adición de ácido fisiológicamente compati-
bles tienen valiosas propiedades terapéuticas, especial-
mente beta-adrenolíticas, y por lo tanto pueden ser emplea-
dos, por ejemplo para el tratamiento o la profilaxia de -
enfermedades de los vasos coronarios del corazón, o para
20 el tratamiento de arritmias cardiacas, especialmente de -
taquicardias, en la medicina humana. También son terapéu-
ticamente interesantes las propiedades de los compuestos
de disminuir la presión sanguínea.

25 Se han mostrado activos para ello especial-
mente 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 relación al nú- -
cleo bencénico), R₂ significa un grupo alcoxi con 1 a 4
30 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metoxi), o -
un grupo alquénilo con 2 a 4 átomos de carbono (preferi-



blemente un grupo alilo), y R_3 significa hidrógeno. También se han mostrado extraordinariamente activos los compuestos de la fórmula general I en los que R está definido como en la fórmula I, R_1 significa un grupo hidroalcohilo de 1 a 4 átomos de carbono (preferiblemente un grupo hidroximetilo), y R_2 y R_3 significan átomos de hidrógeno. Se han de hacer resaltar como compuestos especialmente valiosos el 1-(2-alil-5-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, el 1-(2-metoxi-5-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, el 1-(2-metoxi-5-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-ter-butilaminopropano, el 1-(2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano), el 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano y el 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, o las sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

La dosis individual de las sustancias de acuerdo con el invento se encuentra, según la actividad, entre 1 y 300 mg, y en los especialmente activos entre 1 y 500 mg (aplicación oral) y entre 1 y 20 mg (aplicación parenteral).

La transformación medicinal o farmacológica de los compuestos de acuerdo con el invento en las formas de aplicación usuales, tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas o formas de liberación retardada, puede tener lugar aprovechando los agentes auxiliares, de dispersión o reparto, aglutinantes, de recubrimiento o lubricantes farmacológicos usuales para ello, agentes saporíferos, agentes edulcorantes, agentes para lograr una acción de liberación retardada, o agentes solubilizan

15



tes. Los compuestos de acuerdo con el invento son tam-
bién apropiados para la combinación con otras sustancias
farmacodinámicamente activas tales como dilatadores de la
coronaria, o compuestos sinpaticomiméticos.

5

Los siguientes ejemplos explican el inven-
to, pero sin limitarlo.

A. Ejemplos de preparación

10

Ejemplo 1.- Clorhidrato de 1-(4-metoxi-

carbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano.-

15

2,25 g (0,01 moles) de 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidro-
xi-3-aminopropano son disueltos en 60 ml de etanol y des-
pués de añadir 2 ml de acetona, se añaden por goteo, - -

202

1,52 g (0,04 moles) de NaBH_4 , disueltos en 50 ml de eta-
nol. Después de decaer o disminuir la reacción exotérmi-
ca, se calienta todavía durante 2 horas hasta 50-60° C. -
Después se acidifica con HCl y se separa por destilación

25

en vacío el disolvente. El residuo es disuelto en H_2O , -
es alcalinizado con NaOH, y la base que precipita es se-
parada por agitación con éter. La fase orgánica separada
es lavada con agua, es secada sobre MgSO_4 y el éter es se-
parado por destilación. La base sólida es recristalizada

a partir de éster de ácido acético después de añadir éter
de petróleo, y luego 2 veces más a partir de éster de áci-
do acético. Rendimiento 0,9 g; Punto de fusión 82-
84° C.

30



Análogamente a como se ha indicado para

el compuesto de este ejemplo, se pueden preparar clorhidra-
to de 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropila-
minopropano (punto de fusión 135-137° C); clorhidrato -
5 de 1-(2-metoxi-5-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-
propano (punto de fusión 127-130° C); clorhidrato de 1-
(2-metoxi-6-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano
10 (punto de fusión 148-151° C); clorhidrato de 1-(2-
ciano-5-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano
(punto de fusión 147-149° C); clorhidrato de 1-(2-alil-
4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (punto
de fusión 140-142° C); clorhidrato de 1-(4-cianometilfe-
noxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (punto de fusión
155-158° C); clorhidrato de 1-(2-cianometilfenoxi)-2-hi-
15 droxi-3-isopropilaminopropano (punto de fusión 119-121°
C); clorhidrato de 1-(2-alil-6-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-3-
-isopropilaminopropano (punto de fusión de la base 52-
54° C); clorhidrato de 1-(2-alil-5-cianofenoxi)-2-hidro-
xi-4-isopropilaminopropano (punto de fusión 150-152° C);
20 clorhidrato de 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-iso-
propilaminopropano (punto de fusión 98-101° C); clorhi-
drato de 1-(3-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropi-
laminopropano (punto de fusión 117-119° C); clorhidrato
de 1-(3-hidroxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino
25 propano (punto de fusión 154-156° C); clorhidrato de --
1-(2-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopro-
pano (punto de fusión 78-81° C); clorhidrato de 1-(4-me-
toxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano -
30 (punto de fusión 171-172° C); clorhidrato de 1-(2-hidro-
xicarbonil-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano

15 JUL



- no (punto de fusión 181-183° C); bromhidrato de 1-(2-hidroxicarbonil-4-bromofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino propano (punto de fusión 188-189° C); 1-(2-,4-dicianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (punto de fusión de la base 108-110° C);
- 5 clorhidrato de 1-(2-cloro-4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (punto de fusión 163-165° C); clorhidrato de 1-(4-hidroxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (punto de fusión 214-217° C);
- 10 clorhidrato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (punto de fusión 111-113° C); bromhidrato de 1-(2-bromo-4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (punto de fusión 157-158° C);
- 15 clorhidrato de 1-(4-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (punto de fusión 155-157° C); clorhidrato de 1-(2-hidroxicarbonil)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (punto de fusión 155-157° C);
- 20 clorhidrato de 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (punto de fusión 210-213° C); clorhidrato de 1-(2-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (punto de fusión 144-146° C);
- clorhidrato de 1-(2-hidroxicarbonil)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (punto de fusión 138-140° C); clorhidrato de 1-(2-metoxi-5-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (punto de fusión 149-152° C);
- 25 clorhidrato de 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (punto de fusión 205-207° C); oxalato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (punto de fusión 180-183° C);
- 30 clorhidrato de 1-(2-cloro-4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (punto de fusión 208-210° C); clorhidrato de 1-(3-hidroximetilfeno-

15 JUL



xi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano (punto de fusión de la base 82-84° C).

5 B. Ejemplos de aplicación o utilización farmacéutica

a) Tabletetas

10	Clorhidrato de l-(2-metoxi-5-cia nofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropila minopropano racémico	40,0 g
	Fécula de maíz	164,0 g
	Fosfato de calcio	240,0 g
	Estearato de magnesio	1,0 g
15		<hr/>
		445,0 g

20 Los componentes individuales son mezcla--
dos intensamente entre ellos, y la mezcla es granulada de
manera usual. El granulado es moldeado por compresión pa
ra formar 1000 tabletetas de 445 mg de peso; cada tableta
contiene 40 mg de la sustancia activa.

25 b) Cápsulas de gelatina

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

30 Clorhidrato de l-(3-hidroxime



tilfenoxi)-2-hidroxí-3-ter-bu	
tilaminopropano	25,0 mg
Fécula de maíz	175,0 mg
	<hr/>
	200,0 mg

5

Los componentes son mezclados intensamen-
te, y porciones de 200 mg de la mezcla son llenados en --
cápsulas de gelatina de tamaño apropiado. Cada cápsula --
contiene 25 mg de la sustancia activa.

10

c) Solución para inyección

15

La solución es preparada a partir de los siguientes com-
ponentes:

20

Clorhidrato de 1-(2-alil-5-ciano fenoxi)-2-hidroxí-3-isopropilami nopropano racémico	2,5 partes
Sal de sodio del ácido etilenodi aminotetraacético	0,2 partes
Agua destilada, hasta	100,0 partes

25

La sustancia activa y la sal de ácido eti-
lenodiaminotetraacético son disueltos en suficiente canti-
dad de agua y se completa con agua hasta el volumen desea-
do. La solución es filtrada hasta quedar libre de partí-
culas suspendidas, y es llenada en ampollas de 1 cm³ bajo
condiciones asépticas. Finalmente, las ampollas son es-

30



terilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 25 mg de sustancia activa.

d) Grageas de liberación retardada

5

Núcleo:

	Oxalato de l-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxiterbutilamino	
10	propano racémico	25,0 g
	Carboximetilcelulosa	295,0 g
	Acido esteárico	20,0 g
	Acetato-ftalato de celulosa	40,0 g
		<hr/>
15		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 recubiertos o revestidos de forma usual con una solución al 5 % de polivinilpirrolidona en agua que contiene azúcar. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

30

e) Tabletas

Sulfato de l-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxiterbutilamino



	noxi)-2-hidroxi-3-isopropilami nopropano	50,0 partes
	Lactosa	164,0 partes
	fécula de maíz	194,0 partes
5	Acido silícico coloidal	14,0 partes
	Polivinilpirrolidona	6,0 partes
	Estearato de magnesio	2,0 partes
	Almidón soluble	10,0 partes
10		<hr/> 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 granulada es mezclado con el estearato de magnesio y es moldeado por compresión para formar tabletas de 440 mg de peso con un contenido de sustancia activa de 50 mg.

f) Tabletas

25	Clorhidrato de 1-(2-hidroximetil fenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilami nopropano	35,0 partes
	2,6-bis-(diethylamino)-4,8-dipiperidino-pirimido-pirimidina	75,0 partes
	Lactosa	164,0 partes

30



	Fécula de maíz	194,0 partes
	Acido silícico coloidal	14,0 partes
	Polivinilpirrolidona	6,0 partes
	Estearato de magnesio	2,0 partes
5	Almidón soluble	10,0 partes
		<hr/>
		500,0 partes

10 Las sustancias activas con granuladas jun-
tamente con la lactosa, la fécula de maíz, el ácido silí-
cico coloidal y la polivinilpirrolidona después de una --
mezcla intensa de forma usual, utilizándose una solución
acuosa del almidón soluble. El granulado es mezclado con
15 el estearato de magnesio y es mezclado para formar table-
tas de 500 mg de peso cada una, que contienen, cada una --
35 mg de la primera sustancia activa y 75mg de la segunda
sustancia activa.

20 Esta solicitud que corresponde a la presen-
tada en la República Federal Alemana, el 6 de febrero de
1.967, bajo el número 91070 IV b/12q; el 1 de marzo de --
1.967, ejemplo 20, el 17 de mayo de 1.967, ejemplos 21 a
28; el 14 de julio de 1.967, ejemplo 29; el 31 de octu-
bre de 1.967, ejemplo 30 a 36 y el 19 de diciembre de --
25 1.967, ejemplos 37 a 42, se acoge a los beneficios del ar-
tículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30



- REIVINDICACIONES -

5

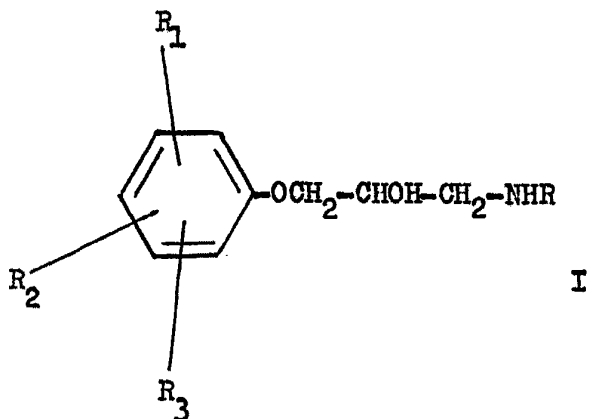
10

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:

15

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-hid roxi-3-alcoholaminopropanos sustituidos, racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general

20

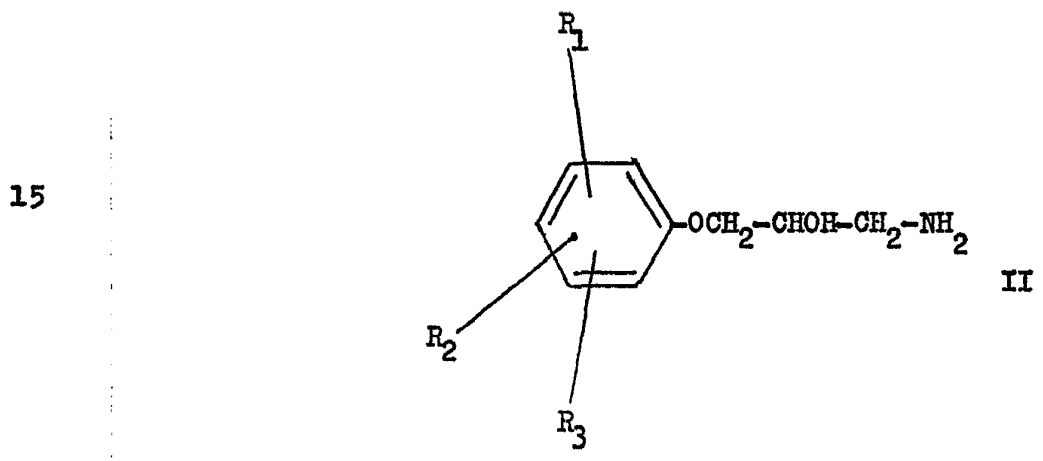


25

30

en la que R significa el grupo isopropilo o el grupo ter-butilo, R_1 significa un radical con la fórmula parcial $-(CH_2)_x-VN$ ó $(CH_2)_{x+1}-OH$ (en que x significa cero o un número entero de 1 a 3), $-COOH$ ó $-COOR'$ (en que R' sig-

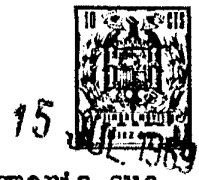
nifica un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono);
 R₂ significa un grupo alcoxi o alcoholitio con 1 a 4 áto-
 mos de carbono, un grupo alquenilo o alquinilo con 2 a 4
 átomos de carbono, o un grupo ciano (= -CN), o significa
 5 hidrógeno, cuando R₁ es distinto de un grupo ciano o de -
 un grupo amino; R₃ significa hidrógeno, un átomo de haló-
 geno o un grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de -
 carbono, así como sus sales por adición de ácido fisioló-
 gicamente compatibles, caracterizado porque se introduce
 10 el radical R en una amina primaria de la fórmula general



20 en la que R₁ a R₃ están definidos como en la fórmula I.

2.- Procedimiento según la reivindica- -
 ción 1, para la preparación de compuestos ópticamente ac-
 25 tivos de la fórmula general I, caracterizado porque se des-
 dobla en sus antípodas ópticos a los compuestos racémicos
 de la fórmula general I por cristalización fraccionada de
 sales por adición de ácido diastereómeras apropiadas.

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



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

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

5

18 JUL 1969

Madrid,

P.A.

[Handwritten signature]
Director de Euzaburu
Prestador

10

15

20

25

30