

COMISION TECNICA  
CLASIFICACION I.P.C.  
C-07 A-61  
SUBCLASE C K

369540

P.- 41.987

B 91070

Case 1/275

Verfahren 5



**Memoria descriptiva**

10 JUL 1969

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

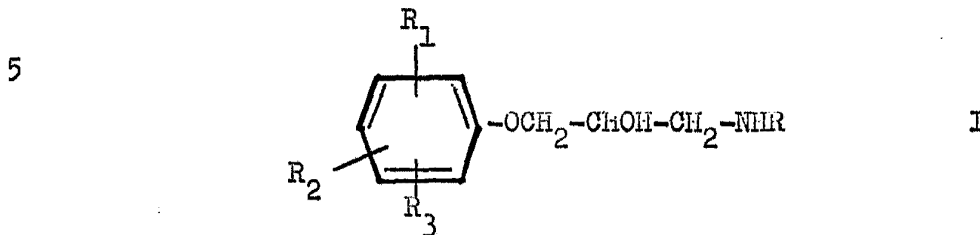
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-  
-2-HIDROXI 3-ALCOHILAMINOPROPANOS SUSTITUIDOS, RACEMICOS  
U OPTICAMENTE ACTIVOS"

(Clase internacional C07c A69k)

7.7.69



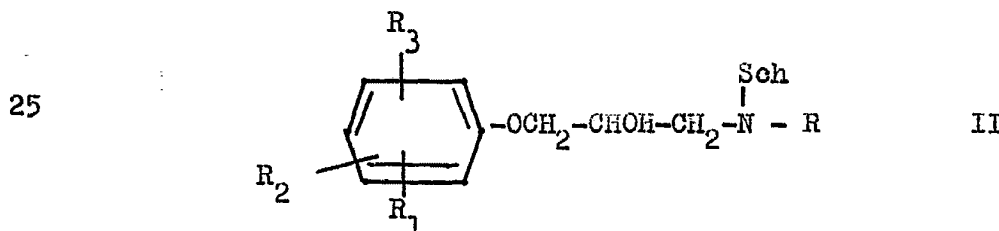
El invento concierne a la preparación de nuevos  
1-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropano sustituidos de  
la fórmula general



10 En esta fórmula, R significa los grupos isopropi-  
lo o ter-butilo;  $R_1$  significa un radical con la fórmula  
parcial,  $(CH_2)_x-NH_2$  o  $(CH_2)_{x+1}-OH$  (en que x significa ce-  
ro o un número entero de 1 a 3),  $-COOH$  o  $-COOR'$  (en que  
15  $R'$  significa un radical alcoholo con 1 a x 4 átomos de car-  
bono);  $R_2$  significa un grupo alcoxi o alcoholitio con 1 a  
4 átomos de carbono, o significa hidrógeno cuando  $R_1$  es  
distinto de un grupo amino;  $R_3$  significa hidrógeno o un  
grupo alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono.

20 Los nuevos compuestos pueden ser preparados de  
la siguiente manera:

Separación de un grupo protector a partir de un  
compuesto de la fórmula

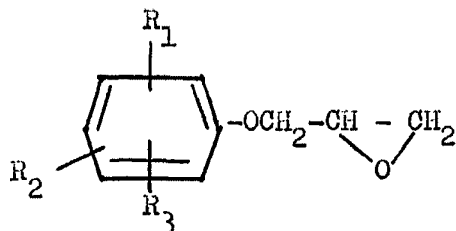


30 en la que R y  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados antes indica-  
dos, y Sch significa un grupo fácilmente separable, por



ejemplo el radical bencilo o el acetilo.

5



III

en la cual  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados antes indicados.

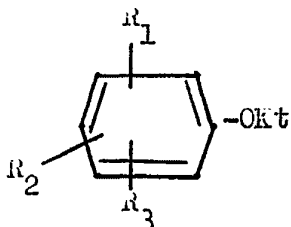
10

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

15

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

20



IV

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. Por ejemplo benza-

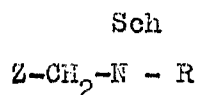
30



dehidos fenólicos (conocidos) pueden ser transformados, por reducción, en los correspondientes hidroximetilfenoles.

5 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, y pueden ser transformados por reducción de manera usual en los correspondientes aminometilfenoles.

10 Los compuestos de la fórmula general II se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general IV con un compuesto de la fórmula general



15 en la que Z, Sch y R tienen los significados antes indicados.

20 Los compuestos de la fórmula general I poseen en la función o agrupación  $-\text{CHOH}$  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 desdoblado los racematos obtenidos, de manera usual, por ejemplo por medio de ácido dibenzoil-D-tartárico o de ácido  
25 D-3-bromocanfo-8-sulfónico, en sus antípodas ópticos.

30 Los l-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. Ácidos apropiados son, por ejemplo,



15 JUL 1969

ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico o 8-cloro-teofilina,

5                    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 cardíacas, especialmente de taquicardias, en la medicina humana. También son terapéuticamente interesantes las propiedades de los compuestos de disminuir la presión sanguínea.

15                    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  $R_1$  significa un grupo ciano (preferiblemente en posición en el núcleo bencénico),  $R_2$  significa un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metoxi), o un grupo alquenoilo con 2 a 4 átomos de carbono (preferiblemente 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 hidroxialcoholo 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-cianofenoxy)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, el 1-(2-metoxi-5-cianofenoxy)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, el 1-(2-



1969

5 -metoxi-5-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-ter-butylaminopropano, el 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butylaminopropano, el 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butylaminopropano y el 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, o las sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

10 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).

15 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 aprovechandolos agentes auxiliares, de dispersión o reparto, aglutinantes, de recubrimiento o lubricantes, agentes saporíferos, agentes edulcorantes, agentes para lograr una acción de liberación retardada, o agentes solubilizantes, medicinales, usuales para ello. Los compuestos de acuerdo con el invento son también apropiados para la combinación con otras sustancias farmacodinámicamente activas tales como dilatadores de la coronaria, o compuestos simpaticomimáticos.

25 Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

A. Ejemplos de preparación

30 Ejemplo 1. Clorhidrato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano. 21 g (0,064 moles) de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-N-bencil-N-isopro-



pilaminopropano son hidrogenados en 100 ml de metanol sobre cloruro de paladio a 80°C y 5 atmósferas manométricas. Después de absorber el hidrógeno, se separa el catalizador y la solución es concentrada en vacío. Después de disolver el residuo en etanol, se precipita el clorhidrato en forma cristalina por adición de HCl en éter. Se recristaliza 2 veces a partir de isopropanol. Rendimiento 8 g; P. de f. 111-113°C).

Analogamente a como se ha indicado para el compuesto de este ejemplo, se pueden preparar clorhidrato de 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. 178-181°C); clorhidrato de 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 98-101°C); clorhidrato de 1-(3-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 117-119°C); clorhidrato de 1-(3-hidroxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 154-156°C); clorhidrato de 1-(2-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 78 a 81°C); clorhidrato de 1-(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 171-172°C); oxalato de 1-(2-metoxi-4-aminofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 146-147°C); diclorhidrato de 1-(3-amino-4-metoxifenoxi-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 215-217°C) clorhidrato de 1-(4-hidroxicarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 214-217°C); clorhidrato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano



12 JUL 1969

(p. de f. 111-113°C); clorhidrato de 1-(4-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 105-108°C); clorhidrato de 1-(2-hidroxycarbonil)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano (p. de f. 155-157°C); diclorhidrato de 1-(2-aminometil-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butylaminopropano (p. de f. 118-120°C); clorhidrato de 1-(2-metoxycarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butylaminopropano (p. de f. 144-146°C); clorhidrato de 1-(2-hidroxycarbonil)-2-hidroxi-3-ter-butylaminopropano (p. de f. 138-140°C); clorhidrato de 1-(4-metoxycarbonilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butylaminopropano (p. de f. 205-207°C); oxalato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butylaminopropano (p. de f. 180-183°C) clorhidrato de 1-(3-hidroximetilfenoxi-2-hidroxi-3-butylaminopropano (p. de f. de la base 82-84°C).

15 B. Ejemplos de aplicación o utilización farmacéutica

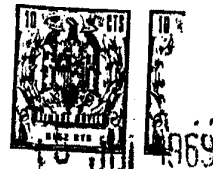
a) Tabletas

Clorhidrato de 1-(2-metoxi-5-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano racémico	40,0 g
Fécula de maíz	164,0 g
20 Fosfato de calcio	240,0 g
Estearato de magnesio	1,0 g
	<hr/>
	445,0 g

25 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

30 El contenido de las cápsulas se compone de la siguiente



manera:

Clorhidrato de 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi- 3-terbutilaminopropano	25,0 mg
Fécula de maíz	175,0 mg
	<hr/>
	200,0 mg

5

Los componentes son mezclados intensamente, 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

La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

15

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

20

La sustancia activa y la sal de ácido etilenodiaminotetraacético 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 cm<sup>3</sup> bajo condiciones asépticas. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 25 mg de sustancia activa.

25

d) Grageas de liberación retardada

Núcleo:

30

Oxalato de 1-(2-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi- ter-butilaminopropano racémico	25,0 g
--	--------

7.7.69



Carboximetilcelulosa	295,0 g
Acido esteárico	20,0 g
Acetato-ftalato de celulosa	40,0 g
	<hr/>
	380,0 g

5

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.

10

15

e) Tabletas

Sulfato de 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-

isopropileminopropano	50,0 partes
Lactosa	164,0 partes
Fécula de maíz	194,0 partes
Acido silícico coloidal	14,0 partes
Polivinilpirrelidona	6,0 partes
Estearato de magnesio	2,0 partes
Almidón soluble	10,0 partes
	<hr/>
	440,0 partes

20

25

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 mezclado con el estearato de magnesio y es mol-

30



deado por compresión para formar tabletas de 440 mg de peso con un contenido de sustancia activa de 50 mg.

10 JUN 1969

f) Tabletas

5	Clorhidrato de 1-(2-hidroxi-3-ter-butylaminopropano	35,0 partes
	2,6-bis-(diethylamino)-4,8-dipiperidino-	
	pirimido-pirimidina	75,0 partes
	Lactosa	164,0 partes
	Fécula de maíz	194,0 partes
10	Acido silícico coloidal	14,0 partes
	Polivinilpirrolidona	6,0 partes
	Estearato de magnesio	2,0 partes
	Almidón soluble	10,0 partes
		<hr/>
15		500,0 partes

Las sustancias activas son granuladas juntamente con la lactosa, la fécula de maíz, el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona después de una mezcla lo intensa 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.

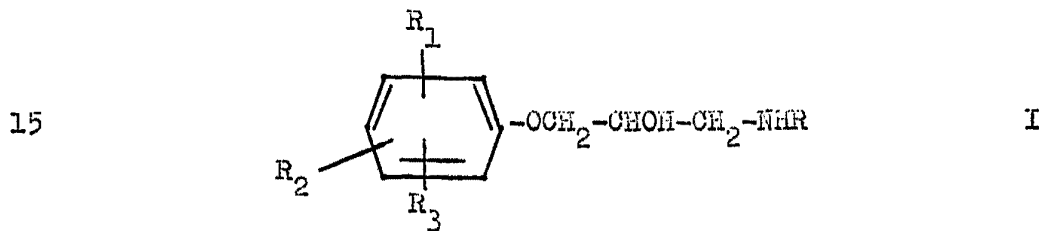
La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 6 de Febrero de 1.967, N° B 91070 IV b/12q; 17 de Mayo de 1.967, ejemplos 21 a 28, 31 de Octubre de 1.967, ejemplos 30 a 36, 19 de Diciembre de 1.967, ejemplos 37 a 42, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



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:

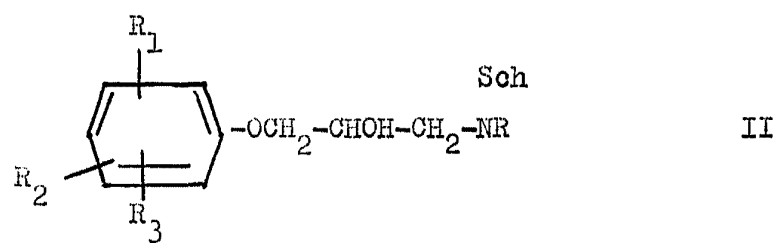
10 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-alcoholaminopropanos sustituidos, racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general



20 en la que R significa el grupo isopropilo o el grupo ter-butilo, R<sub>1</sub> significa un radical con la fórmula parcial (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH<sub>2</sub> ó (CH<sub>2</sub>)<sub>x+1</sub>-OH (en que x significa cero ó un número entero de 1 a 3), -COOH ó -COOR' (en que R' significa un radical alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono); R<sub>2</sub> significa un grupo alcoxi o alcoholitio con 1 a 4 átomos de

25 carbono o significa hidrógeno, cuando R<sub>1</sub> es distinto de un grupo amino; R<sub>3</sub> significa hidrógeno 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 en un compuesto de la fórmula general

30



5

en la que R y R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> están definidos como en la fórmula I y Sch significa un grupo protector amínico fácilmente separable, se sustituye el grupo Sch por hidrógeno

10

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

15

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

20

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

25

30

15



La presente Memoria consta de 14 hojas escritas  
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

1969

P. A.

*[Handwritten signature]*  
Asesor de *[illegible]*  
Por *[illegible]*