

369543

P.-- 41.990

REGION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
SEC-07 A-61
SUBCLASE C H

B. 91070  
Case 1/275 y  
Reduktion einer  
Nitrogruppe

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

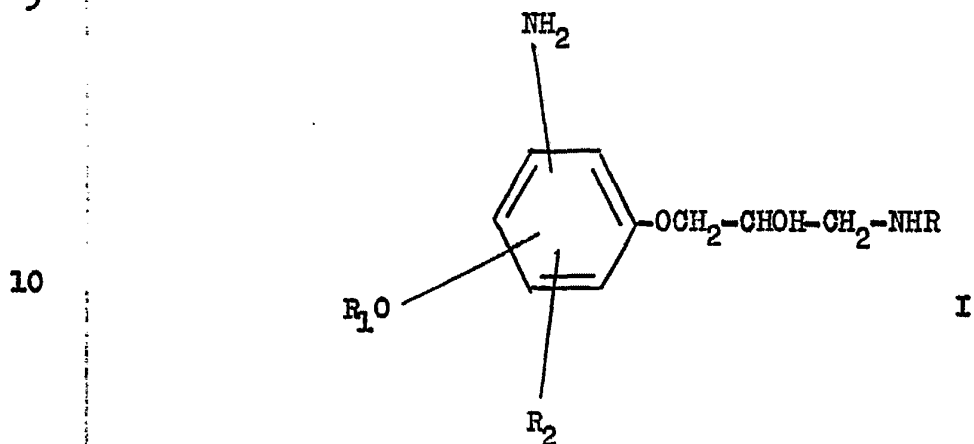
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

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



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

5



15

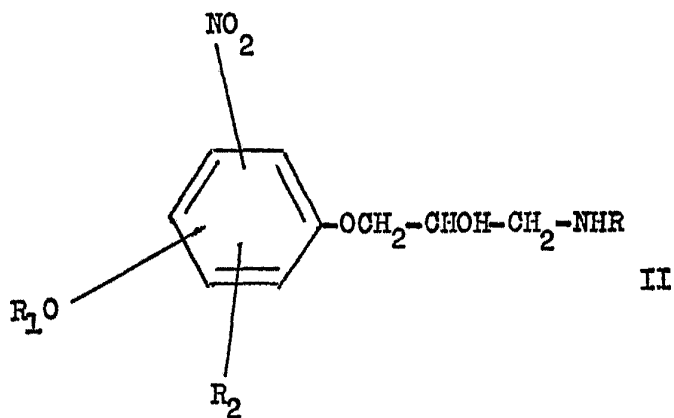
en la que R significa el radical isopropilo o ter-butilo,  $R_1$  significa un grupo alcoholilo con 1 - 4 átomos de carbono y  $R_2$  significa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholilo o alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono.

20

La preparación de los compuestos de la fórmula I se efectua de la manera siguiente:

Reducción de compuestos de la fórmula

25

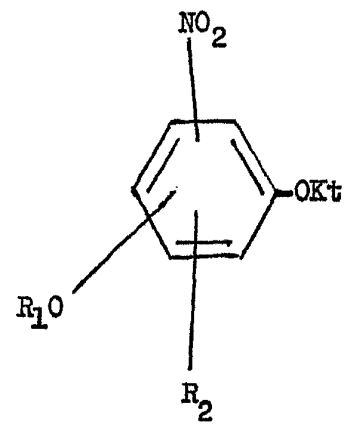




en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado antes indica-  
do.

La preparación del material de partida de  
la fórmula II puede efectuarse haciendo que un nitrofe-  
5 nol o nitrofenolato correspondiente de la fórmula

10

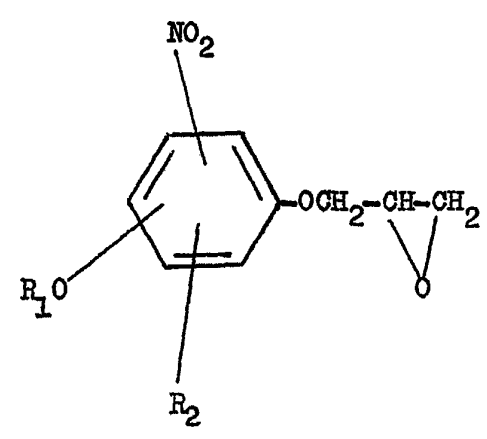


III

15

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado antes indicado  
y Kt significa hidrógeno o un catión (preferiblemente,  
un ión de metal alcalino), se transforme con epiclora-  
20 hidrina en solución alcalina en el epóxido de la fórmula

20



IV

30



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado antes indicado, -  
y haciendo que este último reaccione con isopropilamina o  
ter-butilamina.

5 Los compuestos de la fórmula general I po-  
seen en la función o agrupación  $-CHOH$  un átomo de carbo-  
no asimétrico, y por lo tanto se presentan en forma de ra-  
cematos y también en forma de antípodas ópticamente acti-  
vos. Se pueden obtener los compuestos ópticamente acti-  
vos, partiendo de compuestos de partida ópticamente acti-  
10 vos, o desdoblando 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-  
das ópticos.

15 Los l-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  
ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sul-  
fúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido acé-  
20 tico, 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 compati-  
bles tienen valiosas propiedades terapéuticas, especial-  
25 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 pa-  
ra el tratamiento de arritmias cardíacas, especialmente -  
las taquicardias, en la medicina humana. También son tera-  
30 péuticamente interesantes las propiedades de los compues-



tos 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  $R_1$  significa un grupo ciano (preferiblemente en posición 2 con relación al núcleo ben

5 (preferiblemente en posición 2 con relación al núcleo ben cénico),  $R_2$  significa un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metoxi), o un grupo alqueno con 2 a 4 átomos de carbono (preferiblemente un grupo alilo), y  $R_3$  significa hidrógeno. También se

10 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.

15 Se han de hacer resaltar como compuestos especialmente valiosos el 1-(2-alil-5-cianofenoxi)-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, 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.

25 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).

30 La transformación medicinal o farmacológica



15

ca 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, agentes saporíferos, agentes edulcorantes, -- agentes para lograr una acción de liberación retardada, -- o agentes solubilizantes. 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 simpaticomiméticos.

5

10

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

15

A. Ejemplos de preparación

Ejemplo 1.-- Diclorhidrato de 1-(2-amino

-5-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano.-- -  
 5,68 g (0,02 moles) de 1-(2-nitro-5-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano son disueltos en 200 ml de metanol y son hidrogenados sobre níquel Raney a la temperatura ambiente. Después de filtrar con succión el catalizador, la solución transparente es concentrada en vacío, obteniéndose 5,6 g de residuo básico. Este es disuelto en etanol, es mezclado con ácido clorhídrico en éter, y se aísla el diclorhidrato que precipita de forma cristalina. Es recrystalizado a partir de etanol, después de añadir éter, obteniéndose 3,5 g = 53 % de la teoría. Punto de fusión 223-225°C.

20

25

30



Ejemplo 2.- Oxalato de 1-(2-metoxi-4-

aminofenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano.- Análogo-  
gamente al Ejemplo 1, se obtiene a partir de 1-(2-metoxi-  
4-nitrofenoxi)-2-hidroxi-2-isopropilaminopropano, por hi-  
drogenación catalítica, la sustancia citada en el título  
de este ejemplo (en forma de base). Se obtiene el oxala-  
to por tratamiento de la base con ácido oxálico en éter.  
Punto de fusión 146-147° C.

5

Ejemplo 3.- Diclorhidrato de 1-(3-amino

-4-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano.- -  
Análogamente al Ejemplo 1, se obtiene por reducción cata-  
lítica de 1-(3-nitro-4-metoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino  
propano, por tratamiento con ácido clorhídrico en éter -  
y por recristalización, se obtiene la sustancia citada en  
el título de este Ejemplo. Punto de fusión 215-217°C.

10

15

B. Ejemplos de aplicación o utilización farmacéutica.

20

a) Tabletetas

Diclorhidrato de 1-(2-amino-5-  
metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-iso-  
propilaminopropano

40,0 g

25

Fécula de maíz

164,0 g

Fosfato de calcio

240,0 g

Estearato de magnesio

1,0 g

30

---

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

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

	dichlorhidrato de 1-(2-amino-5-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano	25,0 mg
15	Fécula de maíz	175,0 mg
		<hr/>
		200,0 mg

20 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.

25 c) Solución para inyección

La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

30 oxalato de 1-(2-metoxi-4-amino



	fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropila	
	minopropano	2,5 partes
	Sal de sodio del ácido etileno-	
	diaminotetraacético	0,2 partes
5	Agua destilada hasta	100,0 partes

10 La sustancia activa y la sal de ácido etileno-

15 diaminotetraacético 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.

d) Grageas de liberación retardada

Núcleo:

20	Oxalato de 1-(2-metoxi-4-amino	
	fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropila	
	minopropano	25,0 g
	Carboximetilcelulosa	295,0 g
	Acido esteárico	20,0 g
25	Acetato-ftalato de celulosa	40,0 g
		<hr/>
		380,0 g

30



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 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.

e) Tabletas

15	Diclorhidrato de 1-(3-amino-4-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino	
	nopropano	50,0 partes
	Lactosa	164,0 partes
	Fécula de maíz	194,0 partes
20	Acido silícico coloidal	14,0 partes
	Polivinilpirrolidona	6,0 partes
	Estearato de magnesio	2,0 partes
	Almidón soluble	10,0 partes
		<hr/>
25		440,0 partes

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

5

f) Tabletetas

10	Diclorhidrato de 1-(3-amino-4-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano	35,0 partes
	2,6-bis-(diethylamino)-4,8-dipiperidino-pirimido-pirimidina	75,0 partes
	Lactosa	164,0 partes
15	Fécula de maíz	194,0 partes
	Acido silícico coloidal	14,0 partes
	Polivinilpirrolidona	6,0 partes
	Estearato de magnesio	2,0 partes
	Almidón soluble	10,0 partes
20		<hr/> 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 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 segun-

15



da sustancia activa.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 6 de febrero de 1.967, bajo el número B91070 IVb/12q y el 17 de mayo de 1.967, ejemplos 22 a 23, ahora 2 y 3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

20 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:

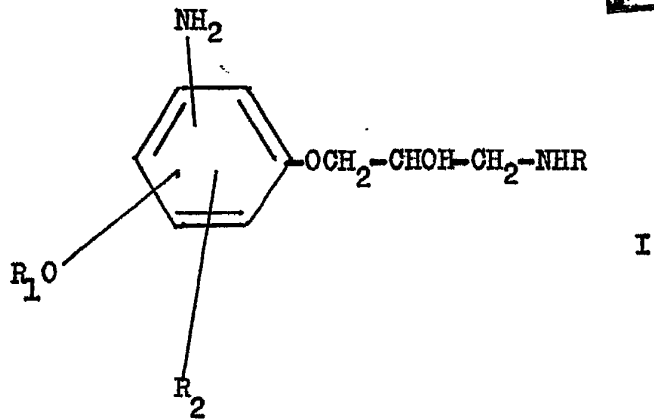
25

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

30



5

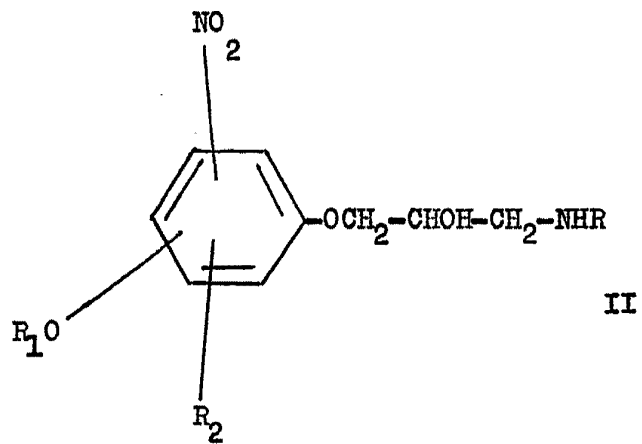


10

en la que R significa el grupo isopropilo o ter-butilo, -  
 R<sub>1</sub> significa un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono,  
 y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoholo  
 o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y de sus sales -  
 por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracte-  
 rizado porque se reducen compuestos de la fórmula

15

20



25

en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado antes indicado,  
 y porque los compuestos obtenidos son transformados a con-  
 tinuación, en caso de que se desee, en sus sales por adi-  
 ción de ácido fisiológicamente compatibles.

30



15

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 diastereómeros apropiadas.

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.

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

15

Madrid, 15 JUL 1969

P.A.

ALFONSO DE ESPINOSA  
Portador

20

25

30