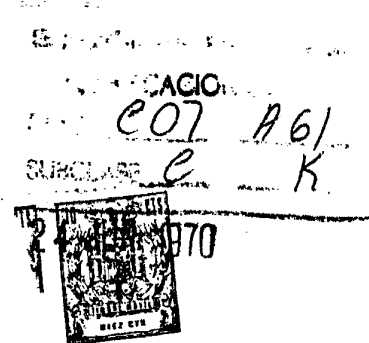


Case 1/307  
Div. IX.  
reiv. 6 und 7.

379739

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

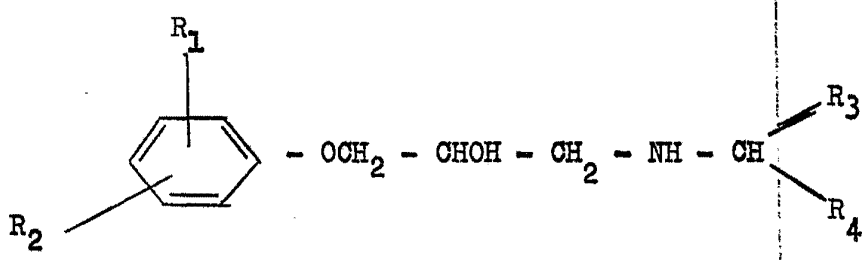
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PREPARADOS  
FARMACEUTICOS QUE CONTIENEN EN CALIDAD DE SUS--  
TANCIA ACTIVA NUEVOS 1-FENOXI-2-HIDROXI-3-SEC-  
ALCOHILAMINOPROPANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE AC  
TIVOS"

(Clase Internacional C07/c A61k)



El invento concierne a la preparación de nuevos  
 1-fenoxi-2-hidroxi-3-sec-alcoholaminopropanos racémicos  
 u ópticamente activos, de la fórmula general

5



10

y de sus sales por adición de ácido.

15

En esta fórmula, R<sub>1</sub> significa un radical con la fórmula parcial -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CN; (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH<sub>2</sub> ó (CH<sub>2</sub>)<sub>x+1</sub>-OH, significando x cero o uno de los números enteros de 1 a 3, o un grupo carboxilo o un radical alcoxicarbonilo, alquenciloxi o alquiniloxi con 2 a 5 átomos de carbono. R<sub>2</sub> significa preferiblemente hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo, alcoxi o alquinilo inferior, un grupo ciano -C≡N) o nitro o (conjuntamente con R<sub>1</sub>) significa un grupo 3,4-metileno dioxi; R<sub>3</sub> significa un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, teniendo sin embargo R<sub>3</sub> al menos 2 átomos de carbono, cuando R<sub>1</sub> significa un grupo ciano o amino y simultaneamente R<sub>2</sub> significa un átomo de halógeno o un grupo alcoholo inferior; R<sub>4</sub> significa un radical alcoholo con 2 a 6 átomos de carbono.

20

25

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de la siguiente manera:

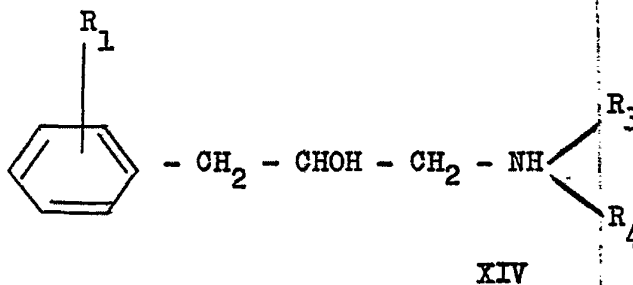
30

379739





con facilidad por reacción de epíclorhidrina con un fenol  
o fenolato de la fórmula general



10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes citados -  
y  $Kt$  significa hidrógeno o un catión (por ejemplo un ión  
de metal alcalino). Los epóxidos, a su vez, pueden ser -  
utilizados para la preparación de otros materiales de - -  
15 partida. Por ejemplo, las halohidrinás de la fórmula II  
pueden ser preparadas por reacción de los epóxidos con --  
los correspondientes ácidos halohídricos.

Los compuestos de acuerdo con el invento poseen  
un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presen--  
20 tan en forma de racemato así como también en forma de los  
antípodos ópticos. Estos últimos pueden ser obtenidos --  
además por separación de racematos con ayuda de ácidos --  
auxiliares usuales tales como ácido dibenzoil-D-tartári--  
co o ácido D-3-bromo-camfo-8-sulfónico y también por em--  
25 pleo de materiales de partida ópticamente activos. Los -  
1-fenoxi-2-amino-propanoles de la fórmula general I de --  
acuerdo con el invento pueden ser transformados de manera  
usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente  
compatibles. Ácidos apropiados son, por ejemplo, ácido -  
30 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido --

379739



metanosulfónico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico u 8-cloroteofilina.

Los compuestos de la fórmula general I o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles han mostrado, en ensayos en animales con cobayas, valiosas propiedades terapéuticas, especialmente beta-adrenolíticas, y por lo tanto pueden ser empleados por ejemplo para el tratamiento o profilaxia de enfermedades de los vasos sanguíneos coronarios y para el tratamiento de arritmias cardiacas, especialmente de taquicardias, en la medicina humana. También son terapéuticamente interesantes las propiedades reductoras de la presión sanguínea de los compuestos.

Se han mostrado como valiosos en este caso especialmente los compuestos de la fórmula general I en los que  $R_1$  significa un grupo insaturado tal como un grupo ciano-aliloxi, o propargiloxi (preferiblemente en posición 2 con relación a la cadena propanolamina) o también un grupo hidroximetilo,  $R_2$  es hidrógeno, y  $R_3$  así como  $R_4$  tienen los significados antes citados. Un subgrupo especialmente preferido dentro de este grupo consta de compuestos en los que  $R_1$  significa un grupo ciano en posición 2 con relación a la cadena propanolamina y  $R_2$  significa hidrógeno, así como  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados antes citados. También compuestos en los que  $R_1$  significa un grupo ciano, aliloxi, propargiloxi, o hidroximetilo,  $R_2$  significa un grupo alcohol inferior o un átomo de halógeno,  $R_3$  significa un grupo alcohol con 2 a 5 átomos de carbono y  $R_4$  significa un grupo alcohol con



2 a 6 átomos de carbono, son valiosos beta-receptores --  
bloqueadores. También son fuertemente activos compuestos  
en los que R<sub>1</sub> significa un grupo ciano, aliloxi, propar--  
giloxi, o hidroximetilo, R<sub>2</sub> significa un grupo alcoxi --  
inferior, y R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> tienen los significados antes cita--  
dos.

Se han de resaltar especialmente como terapéu--  
ticamente valiosos el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec--  
butilaminopropano, así como el 1-(2-cianofenoxi--2-hidro--  
xi-3-(1,3-dimetilbutil)-aminopropano, el 1-(2-cianofeno--  
xi)-2-hidroxi-3-sec-pentilaminopropano, el 1-(2-cianofe--  
noxi)-2-hidroxi-3-(1-etilpropilamino)-propano, el 1-(2--  
cianofenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetil-butyl(2)amino)-pro--  
pano, o sus sales por adición de ácido fisiológicamente --  
compatibles, y además también el 1-(2-aliloxifenoxi)-2--  
hidroxi-3-sec-butylaminopropano, el 1-(2-aliloxifenoxi)-  
2-hidroxi-3-(3,3-dimetilbutyl(2)-aminopropano, el 1-(2--  
propargiloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylaminopropano, --  
el 1-(2-metoxi-4-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butylamino--  
propano y el 1-(3-hidroximetilfenoxi)-2-hidroxi-3-sec--  
butylaminopropano, o las sales por adición de ácido fisio--  
lógicamente compatibles de estos compuestos.

La dosis individual de las sustancias de acuer--  
do con el invento se encuentra entre 1 y 300 mg; prefe--  
riblemente es de 5 a 100 mg (o de 1 a 20 mg (parente--  
ral)).

La transformación medicinal 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 lu--

379739



gar de manera conocida aprovechando los agentes auxilia-  
 res medicinales utilizables para ello, tales como desin-  
 tegradores, aglutinantes, de revestimiento, o lubrican-  
 tes, sustancias saporíferas, agentes edulcorantes, agen-  
 tes para lograr una acción de liberación retardada o - -  
 5 agentes solubilizantes. Los compuestos de acuerdo con --  
 el invento son apropiados también para la combinación con  
 otras sustancias farmacodinámicamente activas tales como  
 dilatadores de la coronaria o agentes simpaticomiméti- -  
 10 cos.

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

EJEMPLOS

1. Tabletas

	Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2- hidróxi-3-sec-butilaminopropano	40,0 mg
20	Fécula de maiz	164,0 mg
	Fosfato de calcio secundario	240,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/>
		445,0 mg

Preparación: Los componentes individuales son  
 mezclados intensamente entre si, y la mezcla es granulada  
 de manera usual. El granulado es comprimido para formar  
 tabletas de 445 mg de peso, cada una de las cuales con- -  
 30 tiene 40 mg de sustancia activa.

**379739**



2.- Cápsulas de gelatina.- El contenido de las cápsulas se compone de la siguiente manera:

5	Clorhidrato de 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec.butilaminopropano	25,0 mg
	Fécula de maiz	175,0 mg
		<hr/>
		200,0 mg

10 Preparación: Los componentes del contenido de las cápsulas son mezclados intensamente, y con porciones de 200 mg de la mezcla son llenadas cápsulas de gelatina de tamaño apropiado. Cada cápsula contiene 25 mg de la sustancia activa.

15 En lugar de la sustancia activa antes citada - también puede presentarse el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-3-sec-pentilaminopropano en forma de una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible.

20 3.- Solución para inyección.- La solución - es preparada a partir de los siguientes componentes:

25	Clorhidrato de 1-(2-metoxi-4-ciano fenoxi)-2-sec.butilaminopropano	2,5 partes
	Sal de sodio del AEDTA (Acido etilendiamintetraacético)	0,2 partes
	Agua destilada	hasta 100,0 partes

30 Preparación: La sustancia activa y la sal de -

379739



2!

5 AEDTA son disueltas 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 con ella se llenan ampollas de 1 cm<sup>3</sup> bajo condiciones asépticas. Al final las ampollas son esterilizadas y -- cerradas. Cada ampolla contiene 25 mg de sustancia ac-- tiva.

10 En lugar de la sustancia activa antes citada -- también se puede presentar el 1-(3-hidroximetilfenoxi)- 2-hidroxi-3-sec.butilaminopropano en forma de una sal -- por adición de ácido fisiológicamente compatible.

4.- Grageas de liberación retardada.- Núcleo:

15

Clorhidrato de 1-(2-aliloxifeno xi)-2-hidroxi-3-sec.butilamino- propano	25,0 g
Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
Acido esteárico	20,0 g
20 Acetato - ftalato de celulosa (AFC)	40,0 g
	<hr/>
	380,0 g

25 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. A continuación, el granulado es comprimido para formar nucleos de 380 mg, que son revestidos de manera --

30

379739



usual con una solución al 5%, que contiene azúcar, de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

5 En lugar de la sustancia activa antes citada se puede emplear también el 1-(2-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3,3-dimetilbutil-(2)-amino)-propano en forma de una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible.

10

5.- Tabletas.

	Oxalato de 1-(2-propargiloxifenoxi)-2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano	35,0 g
15	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido[5,4-d]-pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
	Fecula de maiz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
20	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	10,0 g
		<hr/>
		500,0 g

25

Preparación: La sustancia activa, después de un mezclado intenso, es granulada de manera usual junto con la lactosa, la fécula de maiz, el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona, para lo que se utiliza una solución acuosa del almidón soluble. El granulado es mezclado con el estearato de magnesio y es comprimido

30

379739



para formar 1000 tabletas, cada una de 500 mg de peso, --  
que contienen cada una 35 mg de la primera sustancia acti  
va y 75 mg de la segunda sustancia activa.

5 En lugar de la sustancia activa antes citada --  
también se pueden emplear el 1-(2-cianofenoxi)-2-hidroxi-  
3-(3,3-dimetilbutil)-(2)-amino)-propano o el 1-(2-ciano--  
fenoxi)-2-hidroxi-3-(1-etilpropilamino)-propano en forma  
de una sal por adición de ácido fisiológicamente compati-  
ble.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en la República Federal Alemana, el 18 de diciembre de --  
1967, bajo el número B95 902 IVb/12o, el 22 de diciembre  
de 1967, bajo el número B95 988 IVb/12o, (ahora P16 43 --  
266.9) y el 29 de abril de 1968, escrito anterior con los  
15 ejemplos 15-18), se acoge a los beneficios del artículo -  
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

Los puntos de Invención, propia y nueva, que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten

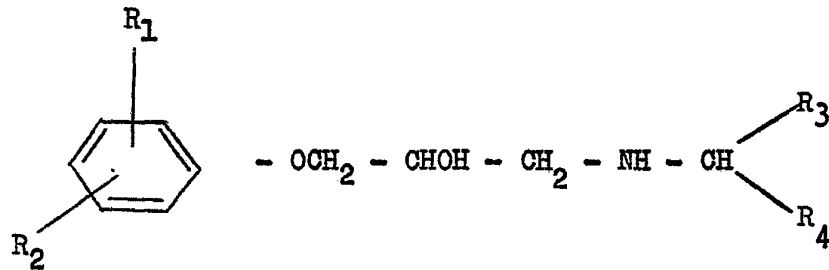
379739

22-6-70



te de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de preparados farmacéuticos que contienen en calidad de sustancia activa nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-sec-alcoholamino-  
propanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general



en la que  $R_1$  significa un radical con la fórmula parcial  $-(\text{CH}_2)_x-\text{CN}$ ;  $(\text{CH}_2)_x-\text{NH}_2$  ó  $(\text{CH}_2)_{x+1}-\text{OH}$ , significando  $x$  cero o uno de los números enteros de 1 a 3, o un grupo carboxilo, o un radical alcóxicarbonilo, alquenciloxi o alquilonoxi con 2 a 5 átomos de halógeno;  $R_2$  significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholilo, alcoxi o alquencilo inferior, un grupo ciano ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ) ó nitro o (conjuntamente con  $R_1$ ) significa un grupo 3,4-metilenodioxi;  $R_3$  significa un radical alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono, debiendo tener sin embargo  $R_3$  al menos 2 átomos de carbono, cuando  $R_1$  significa un grupo ciano o amino y simultáneamente  $R_2$  significa un átomo de halógeno o un grupo alcoholilo inferior y  $R_4$  significa un radical alcoholilo con 2 a 6 átomos de carbono caracterizado porque se transforma en forma de aplicación farmacéuticas usuales a compuestos

24 JUN 1970



de la fórmula o a sales por adición de ácido fisiológica-  
mente compatibles con agentes auxiliares y/o vehículos me-  
dicinales usuales.

5            2.- Procedimientos para la preparación de pre-  
parados farmacéuticos según la reivindicación 1, caracte-  
rizado porque se transforma en formas de aplicación farma-  
céuticas usuales sustancias de la fórmula general I en --  
combinación con otras sustancias activas así como a sus--  
tancias auxiliares y/o vehículos medicinales usuales.

10           3.- Procedimiento para la preparación de pre-  
parados farmacéuticos que contienen en calidad de sustan-  
cia activa nuevos 1-fenoxi-2-hidroxi-3-sec-alcoholamino--  
propanos racémicos u ópticamente activos.

15           Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede, y para los fines que se han especificado.

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

24 JUN 1970

Madrid,

P.A.

Alberto de ELIZABETH  
Por Poder

22-6-70

SOC.

379739