

382497



P.- 45.510

Case 1/348  
P 19 40 566.4

**Memoria descriptiva**

|               |      |      |
|---------------|------|------|
| CLASIFICACION | C.07 | A.61 |
| SUBCLASE      | C    | K    |

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

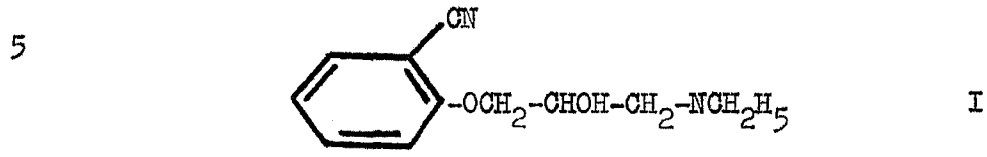
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(2-NITRILOFENOXI)-2-HIDROXI-3-ETILAMINOPROPANO"

(Clase Internacional C07c)

20.2.71.

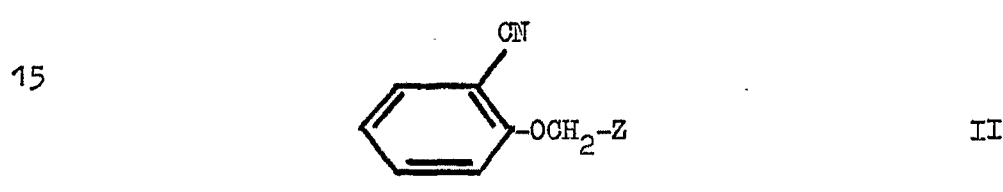


El invento concierne al nuevo compuesto  
 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopropano de la  
 fórmula



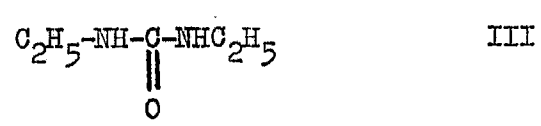
10 y sus sales por adición de ácido, a su utilización como  
 medicamento y a un procedimiento para su preparación.

Este nuevo compuesto puede ser preparado  
 del siguiente modo: por reacción de un compuesto de la  
 fórmula



en la que R significa el grupo  $\begin{matrix} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{O} \end{matrix}$  ó  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$

20 (Hal = átomo de halógeno), con N,N'-dietilurea de la fórmula



25 En este caso, se forma directamente en una  
 única etapa el compuesto deseado.

Se hace transcurrir la reacción del mejor  
 de los modos en un disolvente orgánico inerte de elevado  
 punto de ebullición, tal como tetralina, decalina, benzo-  
 nitrilo, aceite de parafina o compuestos aromáticos clora

30  
 20.2.71.

**382497**

4 MAR



dos, o también en masa fundida a temperaturas entre 150 y 220°C, preferiblemente a 180-200°C.

5 Los compuestos de partida ya son conocidos en parte, y en parte pueden ser obtenidos según procedimientos usuales, partiéndose la mayor parte de las veces de 1-(2-nitrilofenoxi)-2,3-epoxipropano. Este compuesto epoxídico correspondiente a la fórmula general II puede ser preparado por reacción de 2-hidroxi-benzonitrilo con epiclorhidrina en presencia de lejía de sosa, y puede ser transformado en las halogenohidrinas de la fórmula II por 10 reacción con el correspondiente ácido halohídrico.

15 El compuesto preparado de acuerdo con el invento posee en la agrupación CHOH un átomo de carbono asimétrico, y por lo tanto se presenta en forma del racemato así como también de los antípodas ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos pueden obtenerse bien sea partiendo de compuestos de partida ópticamente activos, bien sea desdoblado en los antípodas ópticos el racemato obtenido de manera usual, por ejemplo mediante 20 ácido dibenzoiltartárico o ácido bromocamsulfónico.

25 El compuesto preparado de acuerdo con el invento puede ser transformado de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metánsulfónico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico o 8-cloroteofilina.

30 El compuesto de la fórmula I preparado de acuerdo con el invento (o sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles) tiene propiedades terapéuti  
20.2.71.

4 MAR 

cas valiosas, especialmente propiedades beta-adrenolíticas, y por lo tanto puede ser empleado por ejemplo en hombres para el tratamiento o la profilaxia de enfermedades de los vasos coronarios y para el tratamiento de arritmias cardíacas, especialmente de taquicardias. El compuesto se ha mostrado como esencialmente más eficaz y también como menos tóxico, en lo que se refiere al efecto propio bradicárdico y en lo que se refiere al efecto antagonista de la Aludrina [Aludrina = 1-(3,4-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-isopropilaminoetano] en el experimento en animales con el cobaya, en comparación con el conocido 1+(1-naftoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano.

La dosis individual del compuesto de acuerdo con el invento se encuentra entre 1 y 150 mg; preferiblemente en 5-50 mg (oralmente) o de 1-20 mg (parenteralmente).

El tratamiento galénico del compuesto de acuerdo con el invento para proporcionar las formas de administración usuales, tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas o formas de liberación retardada, puede tener lugar de manera conocida por adición de agentes auxiliares, excipientes, agentes disgregantes, aglutinantes, agentes de revestimiento o lubricantes, agentes saporíferos, edulcorantes, agentes para lograr un efecto de liberación retardada o agentes favorecedores de la disolución. El compuesto de acuerdo con el invento es también apropiado para la combinación con otras sustancias farmacodinámicamente activas, tales como agentes dilatadores de la coronaria, agentes simpaticomiméticos, cardiolípicos o tranquilizantes.

30  
20.2.71.

**382497**



Tabletas adecuadas pueden obtenerse por ejemplo mezclando las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio, o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr un efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poliacetato de vinilo.

Las tabletas pueden consistir también en varias capas. Correspondientemente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos, preparados análogamente a las tabletas, con agentes utilizados usualmente en revestimientos para grageas, por ejemplo colodión o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De igual modo, también la envolvente de grageas, para lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares citadas arriba en el caso de las tabletas.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas o de cápsulas cerradas análogas, la sustancia activa puede ser mezclada con un aceite vegetal. Cápsulas de gelatina duras pueden contener granulados de la sustancia activa en combinación con materiales excipientes en forma de polvos sólidos, tales como lactosa, sacarosa,

30  
20.2.71.

382497

4 MAR



sorbita, mannita, almidón, por ejemplo fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

5 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tales como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcares, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además sustancias 10 auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos. 15

Las soluciones para inyección son preparadas de manera usual, por ejemplo con adición de agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores, tales como complexonas, y pueden ser cargadas en frascos para inyección o en ampollas. Las soluciones pueden contener también agentes estabilizadores y/o agentes tampón. 20

Supositorios adecuados pueden ser preparados por ejemplo mezclando las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas previstas para ello con excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilénglicol o sus derivados. También se pueden preparar cápsulas rectales de gelatina, que contienen las sustancias activa en mezcla con un aceite vegetal o aceite de parafina. 25 30

20.2.71.

382497



Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

A. Ejemplo de procedimiento

5 Ejemplo 1.- Clorhidrato de 1-(2-nitrilofeno-  
noxi)-2-hidroxi-3-etilamino-propano.

Una mezcla de 4,23 g (0,02 moles) de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano, 4,6 g (0,04 moles) de N,N'-dietilurea y 20 ml de tetralina es calentada durante 30 minutos a 195-200°C.

10 Después de enfriamiento, la carga es diluída con éter y es extraída 2 veces por agitación cada vez con 10 ml de HCl 1 N, Las fases en HCl reunidas son lavadas 1 vez con éter y son alcalinizadas con NaOH. El aceite que se separa es recogido en éter. La solución etérea  
15 es lavada con H<sub>2</sub>O, es secada con MgSO<sub>4</sub> y es concentrada. El residuo es recristalizado en acetato de etilo/éter de petróleo y la base es precipitada en forma de clorhidrato por adición de HCl etéreo. P. de f.: 132-134°C después de recristalización en etanol/éter.

20 B.- Ejemplos de formulación.

1.- Tabletas.

|  |               |
|--|---------------|
| 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etil-aminopro- |               |
| pano.HCl                                       | 40,0 mg       |
| Fécula de maíz                                 | 164,0 mg      |
| 25 Fosfato de calcio secundario                | 240,0 mg      |
| Estearato de magnesio                          | <u>1,0 mg</u> |
|  | 445,0 mg      |

30 Preparación: Los componentes individuales son mezclados intensamente entre sí y la mezcla es granulada de manera usual. El granulado es comprimido para

20.2.71.

382497



formar tabletas de 445 mg de peso, de las cuales cada una contiene 40 mg de sustancia activa.

2.- Cápsulas de gelatina.

5 El contenido de las cápsulas se compone del siguiente modo:

|   |          |
|---|----------|
| (-)-1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etil-amino- |          |
| nopropano.HCl                                   | 25,0 mg  |
| Fécula de maíz                                  | 175,0 mg |
|   | <hr/>    |
|   | 200,0 mg |

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

15 3.- Solución para inyección.

La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopro-            |                    |
| pano.HCl   | 2,5 partes         |
| 20 Sal sódica del EDTA (ácido etiléndiaminotetraacético) | 0,2 partes         |
| Agua destilada   | hasta 100,0 partes |

25 Preparación: La sustancia activa y la sal de EDTA son disueltas en suficiente cantidad de agua y son completadas con agua hasta el volumen deseado. La solución es filtrada hasta quedar libre de partículas suspendidas y es cargada 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.

30  
20.2.71.

382497



4.- Grageas de liberación retardada.

Núcleo:

|   |  |               |
|---|--|---------------|
|   | 1-(2-nitrirofenoxi)-2-hidroxi-3-etil-aminopro- |               |
|   | pano.HCl                                       | 25,0 g        |
| 5 | Carboximetilcelulosa (CMC)                     | 295,0 g       |
|   | Acido esteárico                                | 20,0 g        |
|   | Acetato-ftalato de celulosa (AFC)              | <u>40,0 g</u> |
|   |  | 380,0 g       |

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/acetato de etilo. El granulado es comprimido a continuación para formar núcleos de 380 mg, los cuales son revestidos de manera usual con una solución azucarada al 5% de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

5.- Tabletas:

|    |   |               |
|----|---|---------------|
|    | 1-(2-nitrirofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopro- |               |
| 20 | pano.HCl                                      | 35,0 g        |
|    | 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pi-  |               |
|    | rimido/5,4-d/ pirimidina                      | 75,0 g        |
|    | Lactosa                                       | 164,0 g       |
|    | Fécula de maíz                                | 194,0 g       |
| 25 | Acido silícico coloidal                       | 14,0 g        |
|    | Polivinilpirrolidona                          | 6,0 g         |
|    | Estearato de magnesio                         | 2,0 g         |
|    | Almidón soluble                               | <u>10,0 g</u> |
|    |   | 500,0 g       |

30  
20.2.71.



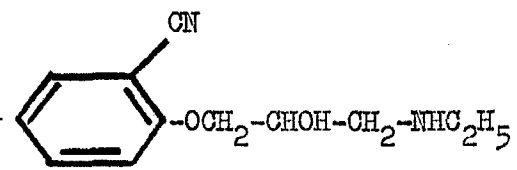
Preparación: La sustancia activa es granulada de manera usual, después de mezclado a fondo intenso, con la lactosa, la fécula de maíz, el ácido silícico coloidal y la polivinilpirrolidona, utilizándose una solución acuosa del almidón soluble. El granulado es mezclado con el estearato de magnesio y es comprimido para formar 1000 tabletas cada una de 500 mg de peso, las cuales 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, el 8 de Agosto de 1.969, bajo el Nº P 19 40 566.4, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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:

1.- Procedimiento para la preparación de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopropano racémico u ópticamente activo de la fórmula



I

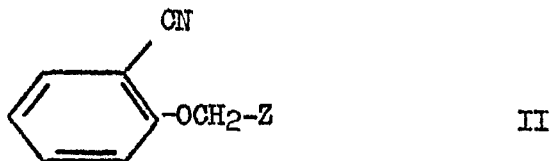
20.1.71.

382497

23 OCT.

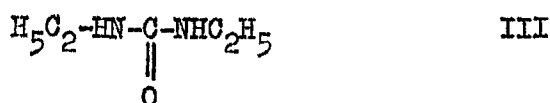


así como de sus sales por adición de óxido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que Z significa el grupo  $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$  ó  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$

5 (Hal = átomo de halógeno), con N,N'-dietilurea;



y porque se transforma el compuesto así obtenido eventualmente en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopropano ópticamente activo y sus sales, caracterizado porque se transforma 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopropano racémico mediante ácidos auxiliares usuales, en las sales diastereoisómeras, y, porque se desdoblán estas de manera usual.

15

3.- Procedimiento para la preparación de 1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopropano.

30.9.71.

382497

23 OCT



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

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

23 OCT. 1971

Madrid,

P. A.

Alberto de Lizasoain  
Por Encargo

G.D.S.  
30.9.71.

382497