



384244

P.- 45.779

Case 1/347

Memoria descriptiva

RECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>K</u>

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.

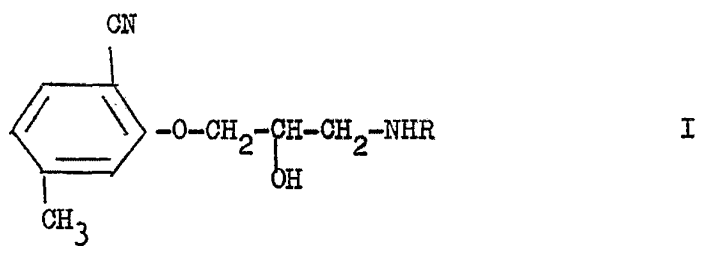
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(2-CIANO-5-METILFENOXI)-2-HIDROXI-3-ALCOHILO INFERIOR-AMINOPROPANOS; RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS Y SUS SALES POR ADICION DE ACIDO" (Clase Internacional C07c)



1971

El invento concierne a nuevos 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-alcoholo inferior-aminopropanos racémicos u ópticamente activos, y a sus sales por adición de ácido, a la utilización de los nuevos compuestos como medicamentos, así como a su preparación.

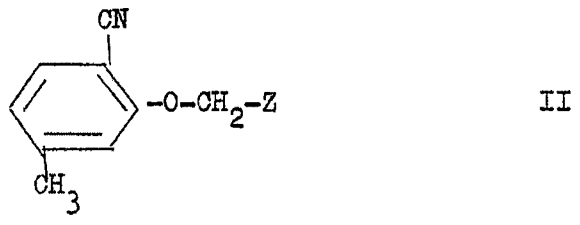
Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general



En esta fórmula, R significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, con 2 a 6 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados del siguiente modo:

Por reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que Z significa el grupo $-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$ ó el grupo $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ (Hal = átomo de halógeno), con una alcoholamina de la fórmula general



en la que R tiene el significado arriba indicado.

384244



El material de partida necesario para la realización del procedimiento es ya conocido en parte, y en parte se puede obtener según procedimientos usuales. Así, el 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2,3-epoxipropano de la fórmula II se puede preparar con facilidad por reacción de epiclo-
5 hidrina con 2-ciano-5-metilfenol o con una de sus sales, en medio alcalino. El 1-(2-ciano-5-metil-fenoxi)-2,3-epoxi-
propano así obtenido se puede transformar por reacción con los correspondientes ácidos halohídricos en las halógenhi-
10 drinas de la fórmula II.

Los compuestos de acuerdo con el invento poseen en el grupo CHOH un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan en forma de racemato así como también en forma de los antípodas ópticos. Estos últimos se pueden
15 obtener, además de por separación o desdoblamiento de racematos con ácidos auxiliares usuales tales como ácido diben-
zoil-D-tartárico, ácido di-toluil-D-tartárico o ácido D-3-
-bromo-camfo-8-sulfónico, también por empleo de material de partida ópticamente activo.

20 Las sustancias de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser transformadas de manera usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compati-
bles. Ácidos apropiados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfó-
25 nico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico u 8-cloroteofili-
na.

Los compuestos de la fórmula general I o sus sa-
les por adición de ácido fisiológicamente compatibles han
30 mostrado en el ensayo con animales en el cobaya, sobresa-

384244

13



lientes propiedades terapéuticas, especialmente beta-adrenolíticas, y por lo tanto pueden ser empleados en la medicina humana, por ejemplo para el tratamiento o la profilaxia de enfermedades de los vasos de la coronaria y para el tratamiento de arritmias cardíacas, especialmente taquicardias. En este caso, éstos son superiores ampliamente a compuestos conocidos de estructura similar, tales como por ejemplo al 1-(2-ciano-3-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano y al 1-(2-ciano-3-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano. Ha sobresalido como muy especialmente valioso en este caso el 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano.

La dosis individual de las sustancias de acuerdo con el invento se encuentra en 0,5-300 mg, preferiblemente 1-60 mg (oral) o 0,1 - 10 mg (parenteral).

El tratamiento galénico de los compuestos de acuerdo con el invento (o de sus sales por adición de ácido) para formar las formas de administración usuales tales como soluciones, emulsiones, tabletas, grageas o formas de liberación retardada, puede tener lugar de manera conocida haciendo uso de los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes, aglutinantes, de revestimiento o lubricantes galénicos habituales para ello, sustancias saporíferas, agentes edulcorantes, agentes para lograr un efecto de liberación retardada o agentes favorecedores de la disolución. Los compuestos de acuerdo con el invento (o sus sales por adición de ácido) son apropiados también para la combinación con otras sustancias farmacodinámicamente activas, tales como agentes simpaticomiméticos, dilatadores de la coronaria, cardioglicósidos o tranquilizantes.

384244

13 MAY



Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

A. Ejemplos de procedimiento:

5 Ejemplo 1.- Clorhidrato de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-(etilamino)-propano.

7,45 g (0,0395 moles) de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2,3-epoxipropano son disueltos en 60 ml de etanol, se añaden 9 g (0,2 moles) de etilamina y se calienta a ebullición bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento, el disolvente es separado por destilación en vacío, el residuo es acidificado con HCl diluido y se separan por filtración las porciones insolubles. El filtrado es alcalinizado con NaOH, precipitando en forma cristalina la base que se libera. Esta es aislada, secada y recristalizada en acetato de etilo con adición de éter de petróleo. El producto cristalizado es disuelto a continuación en algo de acetonitrilo, se añade HCl estereo y se filtra con succión el clorhidrato que precipita.

10 Rendimiento: 4,5 g, p. de f. 160-162°C.

20 Ejemplo 2.- Clorhidrato de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilbutilamino)-propano.

7,45 g (0,0395 moles) de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2,3-epoxipropano son disueltos en 60 ml de etanol, se añaden 15 ml (0,0825 moles) de 1,1-dimetilbutilamina, y se hace reaccionar y se trata como en el Ejemplo 1.

25 Rendimiento: 5,7 g, p. de f.: 180-183°C.

Según los procedimientos de los ejemplos precedentes se consiguieron los compuestos de la fórmula I que se mencionan a continuación:

384244



R

P. de F. 20

	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	113-115 (clorhidrato)
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	231-232 (clorhidrato)
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	187-188 (clorhidrato)
5	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	167-169 (clorhidrato)

B. Ejemplos de formulación.

1) Tabletas:

	Clorhidrato de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)- -2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano	20,0 g
10	Fécula de maíz	164,0 g
	Fosfato de calcio	240,0 g
	Estearato de magnesio	<u>1,0 g</u>
		425,0 g

15 Preparación: Los componentes individuales son mezclados intensamente entre sí y la mezcla es granulada de manera usual. El granulado es comprimido luego para formar 1000 tabletas de 425 mg de peso, cada una de las cuales contiene 20 mg de sustancia activa.

2) Cápsulas de gelatina.

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

	Maleato de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)- -2-hidroxi-3-ter-butilaminopropano	25,0 mg
	Fécula de maíz	<u>175,0 mg</u>
		200,0 mg

25 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.

30 3) Solución para inyección:

384244

13



La solución es preparada a partir de los siguientes componentes:

	Clorhidrato de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)- -2-hidroxi-3-isopropilaminopropano	1,5 partes
5	Sal sódica del EDTA (ácido etiléndiamino tetraacético)	0,2 partes
	Agua destilada	hasta 100,0 partes

Preparación: La sustancia activa y la sal del EDTA son disueltas en cantidad suficiente 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 cm³ bajo condiciones asépticas. Finalmente las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 15 ml de sustancia activa.

4) Grageas de liberación retardada.

15

Núcleo:

	Clorhidrato de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)- -2-hidroxi-3-sec-butilaminopropano	25,0 g
	Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
	Acido esteárico	20,0 g
20	Acetato-ftalato de celulosa (CAP)	<u>40,0 g</u>
		380,0 g

Preparación de las grageas: La sustancia activa, la CMC y el ácido esteárico son mezclados intensamente, y la mezcla es granulada de manera usual, utilizándose una solución del CAP en 200 ml de una mezcla de etanol/acetato de etilo. Luego, el granulado es comprimido para formar núcleos de 380 mg, que son revestidos de manera usual con una solución azucarada al 5% de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene 25 mg de sustancia activa.

30

5) Tabletas.

384244

13



74-3-77

	Clorhidrato de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-(1,1-dimetilpropilamino)-propano	35,0 g
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimido- <u>5,4-d</u> -piridimina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
5	Fécula de maíz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	<u>10,0 g</u>
10		500,0 g

15 Preparación: La sustancia activa es granulada de manera usual, después de mezclado a fondo intenso, juntamente 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, cada una de las cuales contiene 35 mg de la primera sustancia activa y 75 mg de la segunda sustancia activa.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 6 de octubre de 1.969, bajo el N° P 19 50 351.6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

3842AA

4.5.71

-8-

13 MAY



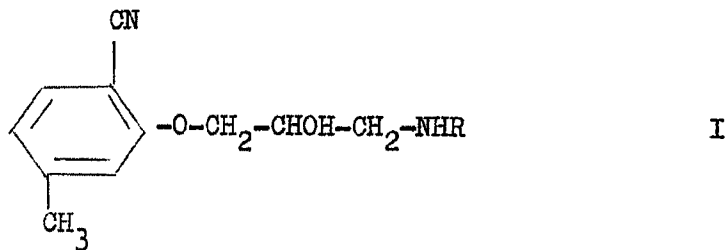
REIVINDICACIONES

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:

5

1.- Procedimiento para la preparación de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-alcohilo inferior-amino-propanos racémicos u ópticamente activos de la fórmula general

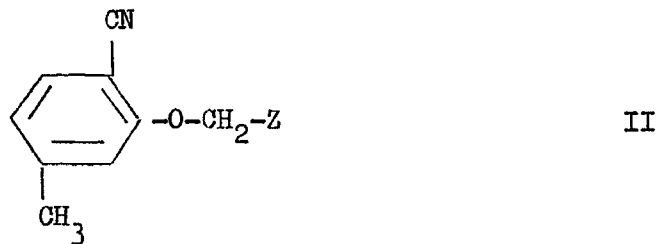
10



15

en la que R significa un grupo alcohilo con 2 a 6 átomos de carbono, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque: se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general:

20



en la que Z significa el grupo $\begin{matrix} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$ o el grupo

25

$-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ (Hal = átomo de halógeno), con una alcoholamina de la fórmula general



384266

4.5.71



y se transforman si asi se desea, los compuestos conseguidos en sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos ópticamente activos de la fórmula general I, caracterizado porque se transforman los compuestos racémicos de la fórmula general I, por reacción con ácidos auxiliares apropiados, en sus sales diastereoisómeras, y se separan éstas últimas por cristalización fraccionada, y en caso deseado se transforman en otras sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

10

15

3.- Procedimiento para la preparación de 1-(2-ciano-5-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-alcoholo inferior-amino propanos racémicos u ópticamente activos y sus sales por adición de ácido.

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

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

Madrid, 6 OCT 1971

p.a.

Albert C. [Signature]

TRR/-

384266