

387348

P. 46.796

387348

Case 1/255 B  
P 15 43 369.9



**Memoria descriptiva**

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

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

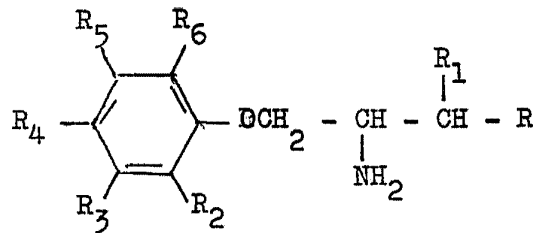
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Ale-  
mana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 1-FENOXI-  
2-AMINO-PROPANOS RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"  
(Clase Internacional C07c)



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-aminopropanos sustituidos de la fórmula I

5



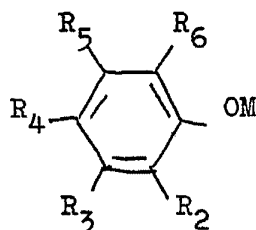
10

15

20

en que R significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 - 3 átomos de carbono,  $\text{R}_1$  significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 - 2 átomos de carbono,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  ó  $\text{R}_6$  significan hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 - 5 átomos de carbono, preferiblemente con 1 - 2 átomos de carbono [teniendo uno de los radicales  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  un significado diferente de hidrógeno cuando tres de los grupos R,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_6$  significan hidrógeno y el cuarto significa también hidrógeno o un grupo metilo; y teniendo el radical  $\text{R}_1$  un significado diferente de hidrógeno cuando los radicales  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_6$  significan grupos metilo (átomos de hidrógeno) y los radicales  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_5$  significan átomos de hidrógeno (grupos metilo)] y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

25



30

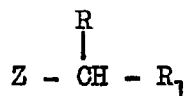
en que M significa hidrógeno o un catión, con un compuesto

387348

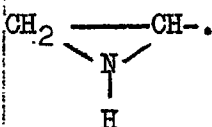
-4



de la fórmula III



en que Z significa el grupo  $\text{X}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}_2}-\text{CH}-$ , en que X significa  
 5 el radical de un éster capaz de reacción, por ejemplo un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, o el grupo



10 Los compuestos de partida de la fórmula III pueden ser preparados en este caso según métodos usuales, tal como se describen por ejemplo en la patente británica número 765.849 o en "Houben-Weyl", 4ª edición (1958), volumen XI/2, páginas 228-230.

15 Los compuestos de la fórmula I poseen un átomo de carbono asimétrico en unión con el grupo amino libre y por lo tanto se presentan en forma de racetamos y también en forma ópticamente activa. Los racematos pueden ser desdoblados de manera usual en sus antípodas ópticos, por ejemplo mediante ácido D-3-bromocampo-8-sulfónico o ácido dibenzoil-D-tartárico.

20

Los 1-fenoxi-2-aminoalcanos de la fórmula I, que se pueden obtener de acuerdo con el invento, pueden ser transformados de manera usual en sus sales por adición de  
 25 ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido metánsulfónico.

30 Los compuestos de la fórmula I o sus sales por



adición de ácido fisiológicamente compatibles tienen valio-  
sas propiedades terapéuticas para la administración al hom-  
bre. En el experimento con animales en ratones desarrollan  
un intenso efecto anticonvulsivo que se conserva durante  
5 largo tiempo, sin que aparezca en grado esencial la seda-  
ción o tranquilización ligada hasta ahora siempre con este  
efecto. Se han establecido en este caso como especialmente  
valiosos los 1-fenoxi-2-aminopropanos doblemente sustituí-  
dos, especialmente los que en las posiciones 2 y 6 del nú-  
10 cleo fenílico tienen grupos metilo y/o etilo o en posición  
2 tienen un grupo metilo o etilo y en posición 4 tienen un  
grupo etilo. También son muy valiosos los compuestos que  
se pueden obtener de acuerdo con el invento, los cuales,  
además de un grupo metilo o etilo en posición 2 del núcleo  
15 fenilo, tienen además dos sustituyentes alcohólicos adicio-  
nales en las posiciones 3, 4 ó 5. Un compuesto especialmen-  
te valioso es por ejemplo el clorhidrato de 1-(2',6'-dime-  
til)-fenoxi-2-aminopropano.

Es interesante además para fines terapéuticos  
20 el efecto antiarrítmico de los compuestos que se pueden ob-  
tener de acuerdo con el invento.

Como dosis individual para la administración  
oral de las sustancias que se pueden obtener de acuerdo con  
el invento o de sus sales por adición de ácido fisiológica-  
25 mente compatibles, se proponen 1 hasta 300 mg (0,016 hasta  
5 mg/kg), preferiblemente 30 hasta 200 mg (0,5 hasta 3,3  
mg/kg), pudiendo realizarse también una combinación con  
otras sustancias farmacodinámicamente activas, por ejemplo  
agentes tranquilizantes del tipo de la benzodiazepina o de  
30 la fenotiazina, o agentes espasmólíticos del tipo de la es

387348



copolamina. También , las sustancias activas individuales de la fórmula I pueden ser combinadas entre sí.

5 La dosis individual para la administración parenteral de las sustancias que se pueden obtener de acuerdo con el invento asciende a 0,1-20 mg (0,0016 hasta 0,33 mg/kg).

10 Formas de administración apropiadas para las sustancias de la fórmula I son por ejemplo tabletas, grageas, polvos, supositorios, soluciones, o formas de liberación retardada. Para la preparación de estas se pueden utilizar los agentes auxiliares, de revestimiento, disgregantes, aglutinantes, de deslizamiento, lubricantes, espesantes y/o diluyentes farmacéuticos usuales, sustancias saporíferas, agentes auxiliares de suspensión o agentes para lograr un efecto de liberación retardada. Excipientes apropiados así como agentes diluyentes son por ejemplo carbonato o fosfato de calcio así como lactosa. Agentes disgregantes apropiados son por ejemplo fécula de maiz o ácido alginico, aglutinantes apropiados son por ejemplo polivinilpirrolidona, almidón o gelatina, agentes lubricantes apropiados son por ejemplo estearato de magnesio o talco, agentes de revestimiento apropiados son por ejemplo ésteres de celulosa, tales como acetato-ftalato de celulosa, o compuestos polivinílicos, tales como poli(acetato de vinilo),  
15 agentes apropiados para la preparación de formas de liberación retardada son por ejemplo carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico), agentes edulcorantes apropiados y sustancias saporíferas apropiadas son por ejemplo azúcar, sorbita, sacarina, ciclamato, vainillina o extracto de naranja.  
20  
25  
30



Los siguientes ejemplos explican el invento:

Ejemplo 1. Clorhidrato de 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-amino-propano.

5 24,4 g (0,2 moles) de 2,6-dimetilfenol son disueltos en 100 ml de cloroformo y, bajo agitación y ebullición a reflujo, se añade gota a gota lentamente una solución de 3,5 g (0,07 moles) de propilénimina en 25 ml de cloroformo. Después de poner en ebullición bajo reflujo durante 3 horas más, se enfría y se separa por destilación el cloroformo. El residuo es recogido en éter y el exceso de fenol es extraído por agitación con NaOH. La fase orgánica es separada y es extraída con HCl diluido. La fase acuosa en ácido clorhídrico es luego alcalinizada y extraída con éter. Después de secar sobre  $MgSO_4$  se separa el éter por destilación, la mezcla de sustancias remanente es separada sobre una columna y la base aislada es llevada a cristalización en un poco de etanol con HCl etéreo, en forma del clorhidrato. Después de filtrar con succión y de secar, este tiene el punto de fusión: p. de f.: 199-202°C, rendimiento: 2,7 g.

Ejemplo 2. Clorhidrato de 1-(2,3,5-trimetilfenoxi)-2-amino-propano.

25 27,2 g (0,2 moles) de 2,3,5-trimetilfenol son disueltos en 100 ml de cloroformo y son mezclados bajo agitación y calentamiento con 3,5 g (0,07 moles) de propilénimina - disueltos en 25 ml de cloroformo - el transcurso del ensayo y el aislamiento tienen lugar igual que en el Ejemplo 1. Se aíslan 1,9 g de producto puro de punto de fusión p. de f.: 160-162°C.

30 Los siguientes compuestos de la fórmula I fueron

387348



preparados de modo análogo.

	Nº	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	P. de f. del clorhidrato
	3.			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	189 hasta 192°C
5	4.			CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	140 hasta 142°C
	5.			CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	167 hasta 168°C
	6.			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	214 hasta 215°C
	7.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	210-211°C
	8.	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	166-168°C
10	9.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	142-143°C
	10.	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	209-211°C
	11.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	170°C
	12.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	167°C
	13.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	137-138°C
15	14.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	257-258°C
	15.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	160-162°C
	16.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	160-165°C
	17.	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	173-174°C
	18.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	241-243°C
20	19.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	176-178°C
	20.	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	138-140°C
	21.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	204-206°C
	22.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	138-140°C
	23.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	230-231°C
25	24.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	162-164°C
	25.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	172-173°C
	26.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	170°C
	27.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	H	159-160°C
	28.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	228°C
30	29.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	220°C



Nº	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	P. de f. del clorhidrato
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	H	156-157º
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	114º
5	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	124-125º
	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	123-124º
	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	139-140º
	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	162-164º
	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	216-217º
10	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	181-183º
	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	139-140º
	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	167º
	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	H	111-113º
	H	H	sec-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	H	112-115º
15	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	134-137º

20

## REIVINDICACIONES

25

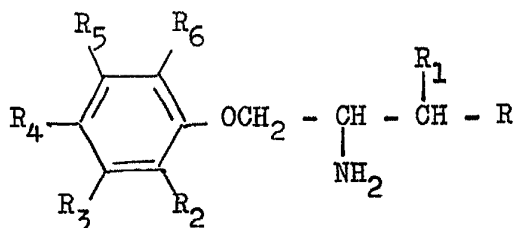
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

30

1. Procedimiento para la preparación de nuevos 1-fenoxi-2-aminopropanos racémicos u ópticamente activos, de fórmula I

2.2.71

387348



(I)

5

en la que R significa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1-3 átomos de carbono, R<sub>1</sub> representa hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 - 2 átomos de carbono y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> ó R<sub>6</sub> representan hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 - 5 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono,

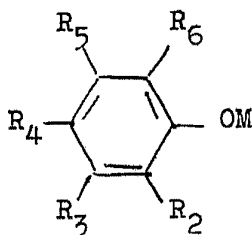
10

teniendo uno de los radicales R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> ó R<sub>5</sub> un significado diferente de hidrógeno, cuando tres de los grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>6</sub> significan hidrógeno y el cuarto significan también hidrógeno o un grupo metilo; y teniendo el radical R<sub>1</sub> un significado diferente de hidrógeno cuando los radicales R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> significan grupos metilo (átomos de hidrógeno) y los radicales R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> significan átomos de hidrógeno (grupos metilo),

15

y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II

20

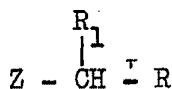


(II),

25

en la que M significa hidrógeno o un catión, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

30



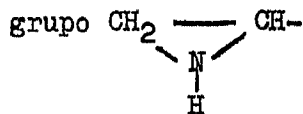
2.2.71

/g.

387348-4 FEB



en la que Z significa el grupo  $X - CH_2 - \underset{\substack{| \\ NH_2}}{CH} -$ , en donde X  
representa el radical de un éster capaz de reacción o el



5

2. Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque los compuestos racémicos de la fórmula  
I se desdoblan en sus antípocas ópticas mediante ácidos auxi-  
liares usuales.

10

3. Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque los compuestos obtenidos de la fórmula  
1 se transforman, por tratamiento con ácidos, en sus sales  
por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15

4. Procedimiento para la preparación de nuevos 1-  
fenoxi-2-amino-propanos racémicos u ópticamente activos.

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

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

20

Madrid,

-4 FEB. 1971

P.A.

25

Alberto de Linde  
Por Poderes

30

JQ

2.2.71

- 10 -