



P.- 47.187

Case 1/348 VII

P.1940566.4

388885

388885

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>007</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 / ~~nacionalidad~~ alemana

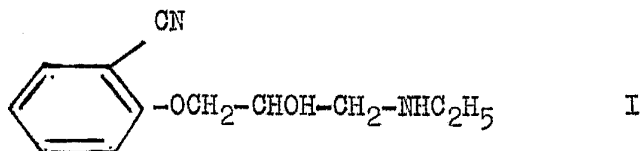
con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(2-NITRILÓ FENOXI)-2-HIDROXI-3-ETILAMINOPROPANO RACÉMICO U OPTICAMENTE ACTIVO" (Clase Internacional C07c)



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

5

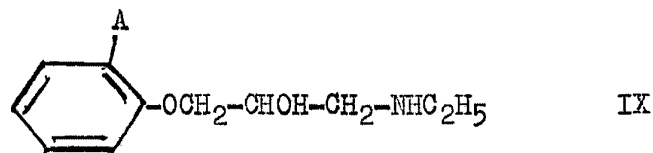


10

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 por conversión de un compuesto de la fórmula general

15



20

en la que R posee los significados arriba indicados y A significa un radical susceptible de ser transformado en el grupo CN tal como por ejemplo el grupo $-\text{CONH}_2$ o $-\text{CH}=\text{NOH}$ (se transforman en el grupo CN por separación de agua), un átomo de halógeno (se transforma por calentamiento con Cu(I)CN y piridina en el grupo nitrilo), o un grupo amino (se transforma por diazotación y calentamiento con Cu(I)CN en el grupo CN), en el compuesto de la fórmula I mediante las medidas necesarias para cada caso (separación de agua, calentamiento con Cu(I)CN y piridina o diazotación y calentamiento con Cu(I)CN).

25

30

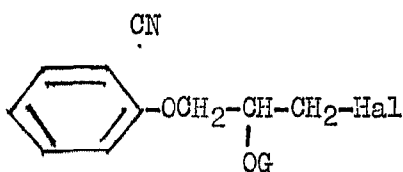
Los compuestos de partida ya son conocidos - en parte, y en parte pueden ser obtenidos según proce-

388885



5 dimientos usuales, partiendose 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 soda, y puede ser transformado en las halógenohidrinadas de la fórmula II por reacción con el correspondiente ácido halohídrico.

10 El compuesto de la fórmula IV puede ser obtenido a partir del epóxido de la fórmula II por reacción con ftalimida potásica y subsiguiente separación de hidrazina (síntesis de Gabriel). Los compuestos de la fórmula V pueden ser preparados por ejemplo por reacción del grupo hidroxilo de una halógenohidrina de la
15 fórmula II con un compuesto que forma el grupo protector G (tal como por ejemplo un halogenuro de acilo, un viniléter o dihidropirano, y por subsiguiente reacción de los compuestos de la fórmula,



25 en la que G y Hal tienen los significados arriba indicados, con etilamina.

30 Los compuestos de la fórmula IX ya contienen la estructura de 1-fenoxi-2-hidroxi-3-etilaminopropano definitiva y por lo tanto son preparados convenientemente, partiendo del fenol o del fenolato adecuadamente -

388885



sustituído, pasando por el 1-fenoxi-2,3-epoxipropano -
sustituído (susceptible de ser preparado a partir de -
aquel por reacción con epiclorhidrina en solución alcalina) y por reacción de éste con etilamina. El 1-(2-ami-
5 nofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopropano necesario para
la diazotación y la subsiguiente reacción con Cu(I)CN,
se prepara convenientemente por reducción de 1-(2-ni-
trofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopropano, el cual se -
puede obtener a partir de 1-(2-nitrofenoxi)-2,3-epoxi-
10 propano y etilamina. El compuesto últimamente citado -
resulta con facilidad por reacción de ortonitrofenol -
con epiclorhidrina en solución alcalina.

El compuesto preparado de acuerdo con el in-
vento posee en la agrupación CHOH un átomo de carbono
15 asimétrico, y por lo tanto se presenta en forma del ra-
cemato así como también de los antípodas ópticamente ac-
tivos. Los compuestos ópticamente activos pueden obte-
nerse bien sea partiendo de compuestos de partida ópti-
camente activos, bien sea desdoblando en los antípodas
20 ópticos el racemato obtenido de manera usual, por ejem-
plo mediante ácido dibenzoiltartárico o ácido bromocam-
fosulfónico.

El compuesto preparado de acuerdo con el in-
vento puede ser transformado de manera usual en sus sa-
25 les por adición de ácido fisiológicamente compatibles.
Ácidos apropiados son por ejemplo ácido clorhídrico, -
ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metánsulfóni-
co, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido
láctico, ácido tartárico o 8-cloroteofilina.

30 El compuesto de la fórmula I preparado de -

388885



5 acuerdo con el invento (o sus sales por adición de áci-
do fisiológicamente compatibles) tiene propiedades te-
rapéuticas valiosas, especialmente propiedades beta-adre-
nolíticas, y por lo tanto puede ser empleado por ejemplo
10 en hombres para el tratamiento o la profilaxia de en-
fermedades de los vasos coronarios y para el tratamien-
to de arritmias cardíacas, especialmente de taquicar-
dias. El compuesto se ha mostrado como esencialmente -
más eficaz y también como menos tóxico, en lo que se -
15 refiere al efecto propio bradicárdico y en lo que se -
refiere al efecto antagonista de la Aludrina [Aludri-
na = 1-(3,4-dihidroxifenil)-1-hidroxi-2-isopropilaminoe-
tano] 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; preferible-
mente en 5-50 mg (oralmente) o de 1-20 mg (parenteralmen-
te).

20 El tratamiento galénico del compuesto de acuer-
do con el invento para proporcionar las formas de admi-
nistración usuales, tales como soluciones, emulsiones,
tabletas, grageas o formas de liberación retardada, -
puede tener lugar de manera conocida por adición de -
25 agentes auxiliares, excipientes, agentes disgregantes,
aglutinantes, agentes de revestimiento o lubricantes,
agentes saporíferos, edulcorantes, agentes para lograr
un efecto de liberación retardada o agentes favorecedo-
res de la disolución. El compuesto de acuerdo con el -
30 invento es también apropiado para la combinación con -



otras sustancias farmacodinámicamente activas, tales como agentes dilatadores de la coronaria, agentes simpaticomiméticos, cardioglicósidos o tranquilizantes.

5 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 fé-
cula de maiz o ácido algínico, agentes aglutinantes, -
10 tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, ta-
les como estearato de magnesio o talco, y/o agentes pa-
ra lograr un efecto de liberación retardada, tales co-
mo carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-
ftalato de celulosa, o poliacetato de vinilo.

15 Las tabletas pueden consistir también en va-
rias capas. Correspondientemente, se pueden preparar gra-
geas por revestimiento de núcleos, preparados análogamen-
te a las tabletas, con agentes utilizados usualmente en
revestimientos para grageas, por ejemplo colodión o go-
20 ma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azú-
car. Para lograr un efecto de liberación retardada o pa-
ra evitar incompatibilidades, el nucleo puede consistir
también en varias capas. De igual modo, también la en-
volvente de grageas, para lograr un efecto de liberación
25 retardada, puede consistir en varias capas, pudiendose
utilizar la sustancias auxiliares citadas arriba en el
caso de las tabletas.

30 Para la preparación de cápsulas de gelatina
blancas o de cápsulas cerradas análogas, la sustancia
activa puede ser mezclada con un aceite vegetal. Cápsu

388885



5 las de gelatina duras pueden contener granulados de la sustancia activa en combinación con materiales excipientes en forma de polvos sólidos, tales como lactosa, sa carosa, sorbita, mannita, almidón, por ejemplo fécula de patata, fécula de maiz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

10 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 - 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 parahidroxibenzoatos 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 polietilenglicol o sus derivados. También se pueden preparar

25

30

388885



cápsulas rectales de gelatina, que contienen la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o aceite de parafina.

5 Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo.

A. Ejemplo de procedimiento.

Ejemplo 1: Clorhidrato de 1-(2-nitrofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopropano.

10 a) 2,2 g (0,01 moles) de 1-(2-aminofenoxi)-2-hidroxi-3-etilaminopropano son disueltos en una mezcla de 6 ml de HCl concentrado y 20 ml de H₂O.

15 1,4 g (0,02 moles) de NaNO₂, disueltos en 5 ml de H₂O, son añadidos gota a gota lentamente bajo agitación. La temperatura es mantenida en 0 hasta +5°C por enfriamiento.

b) Una mezcla de 5 g (0,02 moles) de CuSO₄ · 5H₂O, 5,8 g (0,09 moles) de KCN y 30 ml de H₂O son calentados bajo agitación a 75°C.

20 La solución de diazonio a) es añadida gota a gota a la solución caliente de Cu(I)CN b). Después de terminada la adición se sigue agitando durante 30 minutos más a 75°C.

25 La carga es alcalinizada a continuación con NaOH y es extraída con CHCl₃. Se separa por filtración de las porciones insolubles.

Las fases en CHCl₃ reunidas son lavadas con H₂O, son secadas con MgSO₄ y son concentradas.

30 El residuo es disuelto en acetonitrilo y es acidificado con HCl alcohólico. Al enfriar, precipitan cristales, los cuales son identificados como subproduc

388885

4



tos en la cromatografía en capa delgada (CD) y por el punto de fusión. Mezclando las aguas madres con éter, y por recristalización en alcohol de los cristales que se separan con adición de éter se obtiene el producto puro. P. de f.: 129-132°C.

5

B.- Ejemplos de formulación.

1.- Tabletas.

1-(2-nitri l ofenoxi)-2-hidroxi-3-etil-ami nopropano. HCl	40,0 mg
Fécula de maiz	164,0 mg
Fosfato de calcio secundario	240,0 mg
Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	445,0 mg

10

15

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

20

2.- Cápsulas de gelatina.

El contenido de las cápsulas se compone del siguiente modo:

(-)-1-(2-nitri l ofenoxi)-2-hidroxi-3-etil- aminopropano. HCl	25,0 mg
Fécula de maiz	<u>175,0 mg</u>
	200,0 mg

25

30

Preparación: Los componentes del contenido de la cápsula son mezclados intensamente y porciones de 200 mg de la mezcla son cargadas en cápsulas de ge-



latina de tamaño apropiado. Cada cápsula contiene 25 -
mg de la sustancia activa ópticamente activa.

3.- Solución para inyección:

La solución es preparada a partir de los si-
guientes componentes:

1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etilami- nopropano.HCl	2,5 partes
Sal sódica del EDTA (ácido etiléndiamino tetraacético)	0,2 partes
Agua destilada	hasta 100,0 partes

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 solu-
ción es filtrada hasta quedar libre de partículas sus-
pendidas y es cargada en ampollas de 1 cm³ bajo condi-
ciones asépticas. Finalmente, las ampollas son esterili-
zadas y cerradas. Cada ampolla contiene 25 mg de sus-
tancia activa.

4.- Grageas de liberación retardada.

Núcleo:

1-(2-nitrilofenoxi)-2-hidroxi-3-etil-ami- nopropano.HCl	25,0 g
Carboximetilcelulosa (CMC)	295,0 g
Acido esteárico	20,0 g
Acetato-ftalato de celulosa (AFC)	40,0 g
	<hr/>
	380,0 g

Preparación: La sustancia activa, la CMC y -
el ácido esteárico son mezclados intensamente y la mez-
cla es granulada de manera usual, utilizandose una so-

388885



lución del AFC en 200 ml de una mezcla de etanol/aceta
to de etilo. El granulado es comprimido a continuación
para formar núcleos de 380 mg, los cuales son revesti-
dos de manera usual con una solución azucarada al 5% -
5 de polivinilpirrolidona en agua. Cada gragea contiene
25 mg de sustancia activa.

5.- Tabletas:

	1-(2-nitri ^l lofenoxi)-2-hidróxi-3-etilami nopropano . HCl	35,0 g
10	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidi- no-pirimido/5,4-d/7pirimidina	75,0 g
	Lactosa	164,0 g
	Fécula de maiz	194,0 g
	Acido silícico coloidal	14,0 g
	Polivinilpirrolidona	6,0 g
15	Estearato de magnesio	2,0 g
	Almidón soluble	10,0 g
		<hr/>
		500,0 g

Preparación: La sustancia activa es granulada
20 de manera usual, después de mezclado a fondo intenso,
con la lactosa, la fécula de maiz, 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
25 para formar 1000 tabletas cada una de 500 mg de peso,
las cuales contienen cada una 35 mg de la primera sustan
cia activa y 75 mg de la segunda sustancia activa.

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en República Federal Alemana, el 8 de Agos-
30 to de 1969, bajo el N° P 19 40 566.4, se acoge a los -



beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

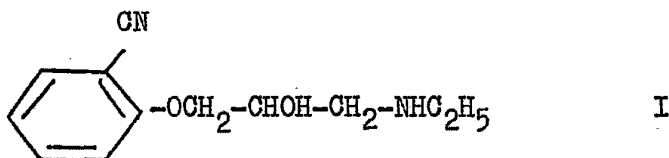
10

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:

15

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

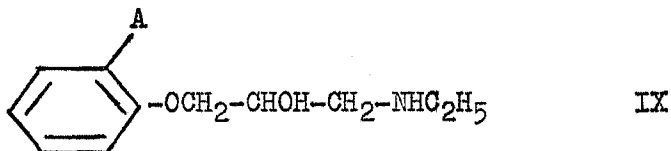
20



25

así como de sus sales por adición de óxido, caracterizado porque se transforma en los compuestos de la fórmula I a un compuesto de la fórmula general

30



23.2.71

ME

388885

23 OCT 1971



en la que A significa un radical susceptible de ser convertido en el grupo CN, por conversión de A en CN, y porque se transforma el compuesto así obtenido eventualmente en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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.

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

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

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

23 OCT 1971

Madrid,

P.A.

ME


Alberto de Elzaburu
Res. Fedat.