

29 OCT. 1975

442023

P. - 61.193

Case 1/495-II

Div. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

Int. C. C. C.

PATENTE DE INVENCION

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
PROPANOL"

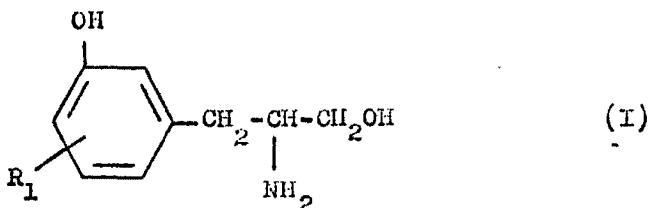
22.9.75

- 1 -

POOR
QUALITY

El invento concierne a derivados de propanol

de la fórmula



en forma de los racematos y de las formas ópticamente activas individuales, así como de las correspondientes sales por adición de ácido.

En la fórmula I

R_1 significa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo hidroxilo o el grupo trifluorometilo o un grupo alcohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono.

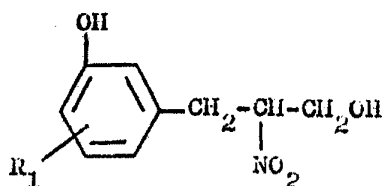
15

Han de ser resaltados los compuestos en los que R_1 representa el átomo de hidrógeno, átomos de flúor, cloro o bromo, o los grupos hidroxilo, metilo, metoxi o trifluorometilo. Son especialmente importantes aquéllos de estos compuestos en los que R_1 representa el átomo de cloro, o los grupos 5-hidroxilo, metilo, metoxi o trifluorometilo.

20

Los nuevos compuestos son preparados de acuerdo con un procedimiento en sí conocido:

Se reduce catalíticamente un compuesto nitrado de la fórmula



(IV)

5 con hidrógeno y un catalizador de hidrogenación usual, por ejemplo platino, paladio o níquel Raney.

Los productos de reacción que resultan en forma de racematos pueden ser desdoblados, según métodos usuales, en los antípodas ópticos.

10 Las bases de la fórmula I son transformadas eventualmente en sales de acuerdo con métodos usuales, o, caso de que estén presentes en forma de sales, son transformadas en sales de otros ácidos o en bases libres.

15 Sustancias de partida para el procedimiento se pueden obtener por reacción de 1-fenil-2-nitroetano, que tiene sustitución adecuada en el radical fenilo, con para formaldehído.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento son valiosos fármacos y productos intermedios para su preparación. Tienen propiedades simpaticomiméticas, pueden servir como agentes para el corazón y para la circulación, y pueden ser utilizados sobre todo como sustancias activas que aumentan la presión sanguínea con una larga duración del efecto. Especialmente en lo que se refiere a su duración del efecto los nuevos compuestos superan considerablemente

a preparados usuales en el comercio con igual sentido de efecto. Así, el tiempo para la reducción a la mitad del efecto del 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol de acuerdo con el invento es alrededor de tres veces más largo que el tiempo para la reducción a la mitad del efecto del 1-(3-hidroxifenil)-2-etilamino-etanol.

Para la administración, las sustancias activas de acuerdo con el invento son transformadas con las sustancias auxiliares usuales en la farmacia galénica, en formas medicamentosas habituales, por ejemplo en tabletas, grageas, cápsulas, tinturas, soluciones para inyección, supositorios.

La dosis individual se encuentra entre aproximadamente 1 y 100 mg, preferiblemente 5 y 20 mg, dependiendo de la forma de administración de la sustancia activa y del peso corporal de la persona que ha de ser tratada.

A continuación se dan algunos Ejemplos de preparados farmacéuticos con sustancias activas de acuerdo con el invento.

Tabletas

Composición:

| | |
|--|--------------------|
| Sustancia activa de acuerdo con el invento | 5 partes en peso |
| Acido esteárico | 6 partes en peso |
| Glucosa | 589 partes en peso |

Los componentes son transformados de manera usual en tabletas de 0,600 g de peso. En caso deseado, el contenido de sustancia activa puede ser disminuido o aumentado, y se puede aumentar o disminuir correspondientemente la cantidad de glucosa.

5

Supositorios

Composición:

| | | |
|----|--|---------------------|
| | Bromhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol | 20 partes en peso |
| 10 | Lactosa, pulverizada | 45 partes en peso |
| | Manteca de cacao | 1635 partes en peso |

Los componentes son transformados de modo usual en supositorios de 1,7 g de peso.

15

Cápsulas

Composición:

| | | |
|--|--|--------------------|
| | Sustancia activa de acuerdo con el invento | 10 partes en peso |
| | Lactosa | 490 partes en peso |
| | Fécula de maíz | 400 partes en peso |

20

Porciones de 1.000 mg cada una de los componentes finamente pulverizados y cuidadosamente mezclados, son cargadas en cápsulas de gelatina dura.

Los siguientes Ejemplos deben explicar con mayor detalle la preparación de las sustancias activas de acuerdo con el invento.

25

22.9.75

Ejemplo 1

Clorhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-6-metilfenil)-1-propanol

10 g de 3-(3-hidroxi-3-metil)-2-nitro-1-propanol son disueltos en 200 ml de metanol y son hidrogenados a la temperatura ambiente en condiciones normales tras haberse añadido óxido de platino. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se separa por filtración del catalizador y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es disuelto en ácido bromhídrico diluido, y la solución es concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. Se tritura primero con acetoni-
trilo y luego se recristaliza en ácido acético glacial. El bromhidrato de 2-amino-(3-hidroxi-6-metilfenil)-1-propanol funde a 141-143°C.

Correspondientemente se obtienen (pudiendo ser variadas las condiciones de reacción de acuerdo con la memoria descriptiva):

Bromhidrato de 2-amino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol, p. de f.: 165°C;

Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-propanol, p. de f.: 115-117°C;

Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-5-metilfenil)-1-propanol, p. de f.: 160°C;

Clorhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-propanol, p. de f.: 181-182°C;

Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-5-trifluorometilfenil)-
-1-propanol, p. de f.: 206-207°C;

Bromhidrato de 2-amino-3-(2-cloro-5-hidroxifenil)-1-propa
nol, p. de f.: 174-175°C;

5 Bromhidrato de 2-amino-3-(3-hidroxi-2-metilfenil)-1-propa
nol, p. de f.: 166°C;

10 Esta solicitud que corresponde a la presenta-
da en República Federal Alemana, el día 11 de Octubre de
1973, bajo el N° P 23 51 027.2, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

15 REIVINDICACIONES

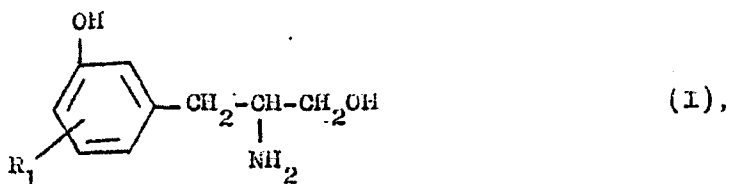
20 Los puntos de invención, propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de
derivados de propanol de la fórmula

25

22.9.75

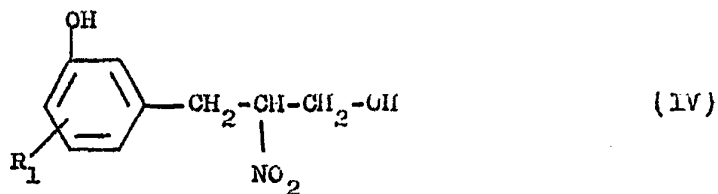
- 7 -



5

en la que R₁ significa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo hidroxilo o el grupo trifluorometilo, o un grupo alcoholilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono; caracterizado porque se reduce un compuesto nitrado de la fórmula

10



15

y porque los racematos obtenidos son desdoblados en caso deseado en los antipodas activos, de acuerdo con procedimientos usuales, y/o porque las correspondientes bases de la fórmula I se transforman de manera en sí conocida en sales por adición de ácido, y las sales obtenidas en primer término se transforman en las bases libres o en sales de otros ácidos.

20

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PROPANOL.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

22.9.75


antecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

23 OCT. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder. 

5

10

15

20

25

22.9.75

J. E. P.