

442024

23 OCT. 1975

P.- 61.194

Case 1/495-III

Div. III

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

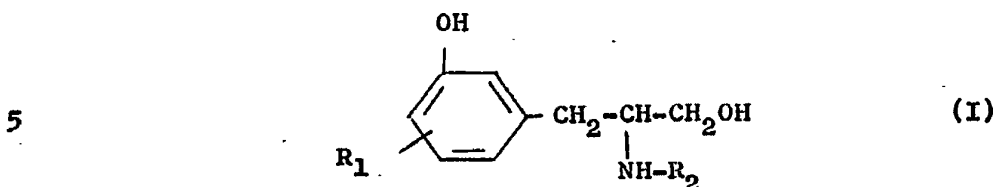
establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana

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

23.9.75

- 1 -

El invento concierne a derivados de propa-
nol de la fórmula



en forma de los racematos y de las formas ópticamente ac-
tivas individuales, así como de las correspondientes sa-
les por adición de ácido.

10

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 alcoholilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono;

15

R_2 significa un radical alcóhilo con 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo bencilo.

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, y R_2 representa metilo, etilo o bencilo. Son especialmente importantes aquéllos de estos compuestos en los que R_1 representa el átomo de cloro, o los grupos 5-hidroximetilo, metoxi o trifluorometilo.

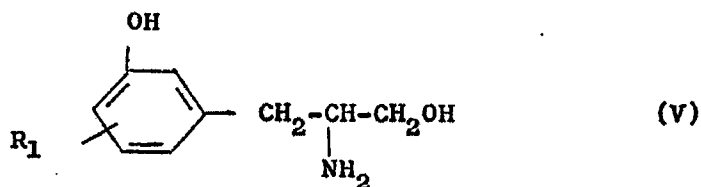
20

25 Los nuevos compuestos son preparados de

acuerdo con un procedimiento en sí conocido:

Se introduce en el grupo amino de un compuesto de la fórmula

5



10

un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono o el grupo bencilo.

Esto puede efectuarse acilando adecuadamente el grupo amino y reduciendo el grupo acilo con un hidruro complejo para formar el radical hidrocarbonado.

15

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

20

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.

Para la preparación de las sustancias de partida sirven procedimientos en sí conocidos.

25

Los compuestos de acuerdo con el invento son valiosos fármacos y productos intermedios para su preparación. Tienen propiedades simpaticominéticas 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.

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, tituras, 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.

20

Tabletas

Composición:

Sustancia activa de

acuerdo con el invento 5 partes en peso

Acido esteárico 6 partes en peso

25

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-etilamino-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.

Cápsulas

15

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

23.9.75

Ejemplo 1

Bromhidrato de 2-etilamino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol

5 13,2 g (0,05 moles) de clorhidrato de 2-amino-
-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol son disueltos en 100 ml
de metanol y tras añadirse 2,2 g (0,05 moles) de acetalde-
hido son puestos en ebullición a reflujo durante 1 hora. A
continuación se enfría, y tras añadir 10 g de paladio (al
5%) / carbón a la temperatura ambiente se hidrogena bajo una
10 presión de hidrógeno de 5 atmósferas manométricas hasta la
terminación de la absorción de hidrógeno. Se filtra con suc-
ción del catalizador y se concentra hasta sequedad en vacío.
El residuo es recogido con ácido bromhídrico diluido, es fil-
trado sobre carbón activo, y el producto filtrado es concen-
15 trado hasta sequedad por evaporación en vacío. Por recrista-
lización en acetonitrilo se obtiene bromhidrato de 2-etilami-
no-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propanol, punto de fusión 167-
168°C.

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

Bromhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1-
-propanol, p. de f.: 191°C;

25 Clorhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-
-propanol, p. de f.: 128°C;

Bromhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-5-trifluorometil
fenil)-1-propanol, p. de f.: 155-156°C;

Bromhidrato de 2-metilamino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-propa
nol, p. de f.: 183-186°C;

5 Bromhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-2-metilfenil)-1-
-propanol, p. de f.: 153°C;

Bromhidrato de 2-bencilamino-3-(3-hidroxi-6-metilfenil)-1-
-propanol, p. de f.: 166-167°C;

10 Bromhidrato de 2-bencilamino-3-(3,5-dihidroxifenil)-1-pro-
panol, p. de f.: 117-119°C.

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en República Federal Alemana, el 11 de Octubre
de 1973, bajo el N^o P 23 51 027.2, se acoge a los benefi-
cios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
15 Industrial.

REIVINDICACIONES

20

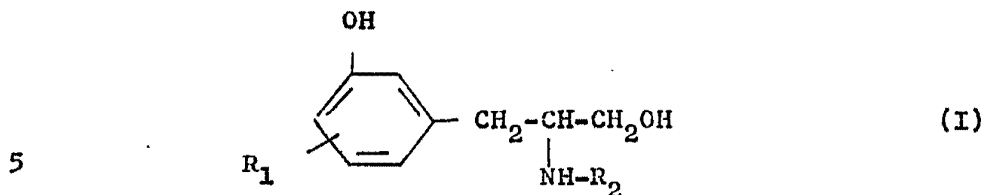
Los puntos de invención propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1^a.- Procedimiento para la preparación de

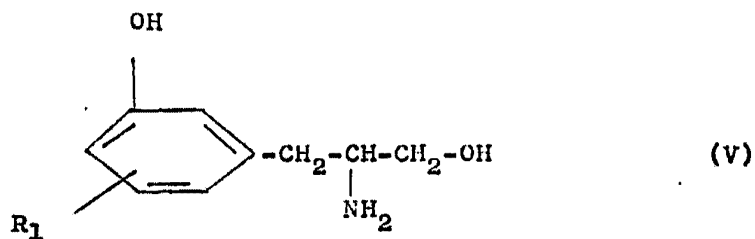
23.9.75

derivados de propanol de la fórmula



en la que R_1 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; y R_2 significa un radical alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono o el grupo bencilo, en forma de los racematos y de las formas ópticamente activas individuales, así como de las correspondientes sales por adición de ácido, caracterizado porque en el grupo amino de un compuesto de la fórmula

15



20

se introduce de acuerdo con métodos usuales un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono o el grupo bencilo; y porque los racematos obtenidos son desdoblados en caso deseado en los antípodas activos, de acuerdo con procedimientos usuales, y/o porque las correspondientes bases de la fórmula

25

la 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.

5

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

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

10

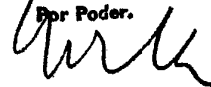
Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 OCT. 1975

15

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.



20

25

23.9.75

JMM/.