



ESPAÑA

CONFERENCIA

26 ENE. 1978
Case 182 V

ES	(11) NUMERO	458824	(10) A 1
	(21)		
	(22) FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
23347 A/76	17 Mayo 1976	Italia
21735 A/77	28 Marzo 1977	Italia (adicional
a la n° 23347 A/76.		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04C A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la preparaci3n de 6steres de 1-(p-hidroxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxi-etilamino)-1-propanol"

(71) SOLICITANTE (S)

ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.r.l.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Via Carnia, 26 - MILAN (Italia)

(72) INVENTOR (ES)

Elso Manghisi
Aldo Salimbeni
Giovanni ~~Trenacci~~ FERNI (ver escrito 15-2-77)

(73) TITULAR (ES)

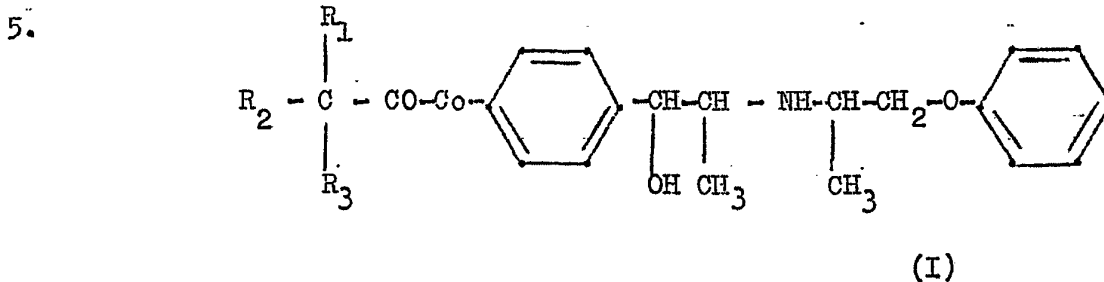
ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.r.l.

(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

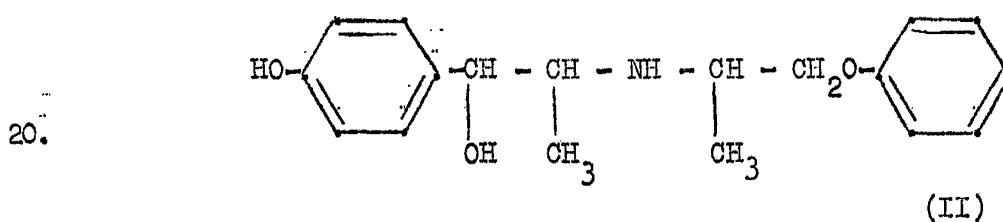
El invento tiene por objeto una serie de ésteres de 1-(p-hidroxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxi-etilamino)-1-propanol, de la fórmula general I:



10. en donde

R_1 , R_2 y R_3 representan grupos alquílicos con 1 a 4 átomos de carbono.

15. Los compuestos I aparecen dotados de características farmacológicas sorprendentemente superiores a las del hidroxil-derivado correspondiente, o sea del 1-(p-hidroxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxietilamino)-1-propanol (isoxisuprina) II:



25. Este último es, en efecto, uno de los vasodilatadores mas eficaces, no obstanté, si bien posee una validez terapéutica demostrada, presenta, como aspecto negativo, una breve duración de la actividad y por consiguiente la necesidad de multiples administraciones. Esto dá lugar a breves períodos de intensa vasodilatación seguido de intervalos de reducida aportación hemática; por el

contrario, una vasodilatación constante y de entidad uniforme asegura una oxigenación óptima y, por consiguiente, una terapia mas eficaz.

5. Se ha constatado ahora que con los nuevos ésteres de la fórmula I se obtiene una vasodilatación suficientemente intensa y de tiempo muy prolongado. Según el invento los ésteres I pueden prepararse por esterificación de la función fenólica del 1-(p-hidroxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxietilamino)-1-propanol II con derivados reactivos (como cloruros, bromuros, anhídridos) de ácidos alifáticos de la fórmula general

10.



15. en donde

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado.

La esterificación puede efectuarse en un disolvente apolar (por ejemplo benceno, tolueno y análogos hidrocarburos aromáticos) en presencia de una base orgánica (por ejemplo trietilamina) a la temperatura de ebullición del disolvente, o bien en piridina a la temperatura del ambiente. En la tabla que sigue se exponen algunos datos relativos a la actividad cardiocirculatoria [evaluada midiendo las variaciones de la presión 1 - 2 días después de insertarse un catéter en la arteria abdominal, mediante la técnica J.R. Weeks y J.A. Jones (Proc. Soc. Exp. Biol., 104, 646, 1960)] y la toxicidad aguda del compuesto 1-(p-alfa,alfa-dimetilpropioniloxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxietilamino)-1-propanol (LR 693)

20.

25.

en comparación con el 1-(p-hidroxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxyetilamino)-1-propanol (isoxisuprina).

Tabla: Actividad sobre la presión arterial sistémica en la rata despierta y toxicidad aguda en la rata.

Subs- tancia	Toxicidad aguda en la rata DI 50 mg/ kg os	Dosis		Actividad hipotensora		
		mg/kg os	M / kg os	% de caída de presión máxima (mm de Hg)	Recupera- ción al 50% (minutos)	Recuperación al 75% (mi- nutos)
LR 693	> 5000	20	51,8	9,0 ± 1,0	29,0 ± 1,0	60,0 ± 20,0
		40	103,8	21,3 ± 4,1	115,7 ± 21,9	311,7 ± 34,2
		80	207,5	18,8 ± 8,0	180,2 ± 40,7	384,8 ± 71,0
Isoxisu- prina	1750	5	16,6	24,5 ± 11,5	8,0 ± 3,0	18,5 ± 6,5
		10	33,2	25,3 ± 3,6	79,8 ± 32,6	105,0 ± 42,9
		20	66,4	28,7 ± 4,9	46,4 ± 13,8	110,4 ± 29,4
		40	132,8	21,8 ± 2,1	34,0 ± 12,8	197,5 ± 59,5

23. + este dato es poco seguro por cuanto resulta difícil eva-
20. luar con precisión la recuperación al 75% de una pre-
sión con una caída de solo 9 mm de Hg.

De los compuestos de la fórmula I se pueden
preparar, según las modalidades usuales, sales de ácidos
farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, ácidos
25. minerales como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,
níttrico o ácidos orgánicos como el acético, propiónico,
oxálico, maleico, fumárico, láctico.

Los compuestos de la fórmula I según el in-
vento así como sus sales de adición con ácidos, pueden

utilizarse ventajosamente en la terapia humana, para curar vasculopatías funcionales y orgánicas del círculo periférico o como uterorrelajantes. Pueden suministrarse por vía oral, inyectable o rectal mediante formulaciones farmacéuticas adecuadas en forma sólida, líquida o en suspensión (comprimidos, cápsulas, viales, jarabes, supositorios y similares) con dosis variable entre 0,030 y 0,090 g por día.

5.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin que impliquen limitación del mismo.

10.

EJEMPLO 1.

1-(p-alfa, alfa-dimetilpropioniloxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxietilamino)-1-propanol (IR 693)

A 20 g de 1-(p-hidroxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxietilamino)-1-propanol, disueltos en 60 cc de piridina anhidra se instilan, bajo agitación y enfriamiento, 9,7 g. de cloruro de pivaloilo. Terminada la adición se deja bajo agitación durante 2 horas a la temperatura del ambiente. Se vierte luego en hielo. Se filtra el sólido blanco precipitado (23 g) que se cristaliza en 340 cc de EtOH. Se obtienen 11,2 g de producto en forma de sólido cristalino blanco, punto de fusión 153-155°.

15.

20.

EJEMPLO 2.

1-(p-alfa, alfa-dimetilpropioniloxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxietilamino)-1-propanol. (IR 593)

25.

A una suspensión de 15 g de II en 600 cc de benceno anhidro, conteniendo 6,5 g de trietilamina, se instilan, bajo agitación y enfriamiento 7,8 g de cloruro de pivaloilo. Terminada la adición se somete a reflujo duran-

5. te 10 horas. Se filtra el sólido precipitado y se seca la solución bencénica después de lavarse varias veces con H₂O. El residuo se cristaliza en 230 cc de EtOH. Se obtienen 13,5 g de producto en forma de sólido cristalino blanco de punto de fusión 153-155°.

EJEMPLO 3.

Comprimidos

IR 693 : 0,03 g. amido talco c.s. hasta 0,2 g

EJEMPLO 4.

10. Comprimidos

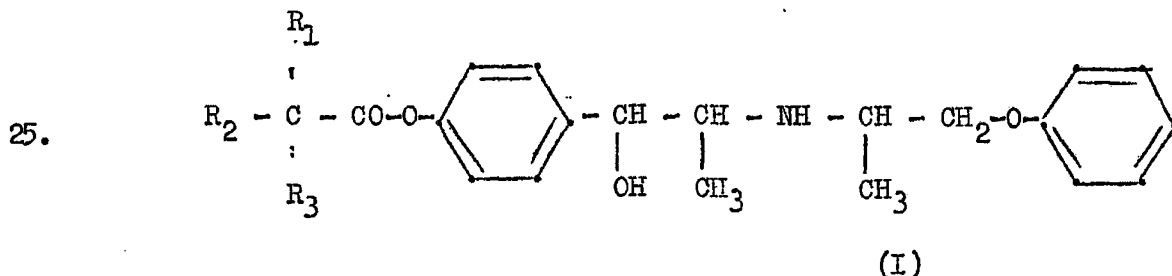
IR 693 : 0,03 g. suspensión en agua bidestilada: 2 cc.

= . =

REIVINDICACIONES

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes italianas nº 23347 A/76 del 17 de Mayo de 1976 y 21735 A/77 del 28 de Marzo de 1977 (adicional a la nº 23347 A/76.

20. 1. Procedimiento para la preparación de ésteres de 1-(p-hidroxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxi-etilamino)-1-propanol, de la fórmula general I

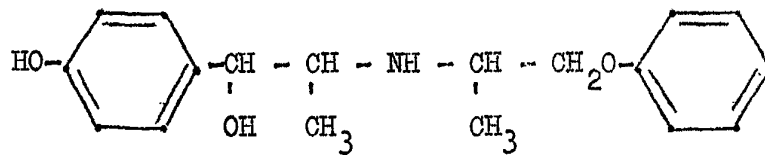


en donde

R₁, R₂ y R₃ representan grupos alquílicos con 1 a

4 átomos de carbono,
caracterizado porque se hace reaccionar el 1-(p-hidroxi-
fenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxietilamino)-1-propanol (II)

5.



(II)

con derivados reactivos (como cloruros, bromuros y anhí-
dridos) de ácidos alifáticos de la fórmula general (III):

10.



en donde

R₁, R₂ y R₃ tienen el significado antes in-
dicado.

15.

2. Procedimiento para la preparación de ésteres
de 1-(p-hidroxifenil)-2-(1'-metil-2'-fenoxi-etilamino)-1-
-propanol.

20.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 7 páginas foliadas y
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 MAYO 1977

p. a.

JAIME ISERN

P. D.

Firmado: JOSE F. NIETO.