

P-35.772

PHN 1791



Memoria descriptiva

343376

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN

entidad / ~~de nacionalidad~~ holandesa

con domicilio en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda

por: "UN METODO DE PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS FARMACEUTI  
CAMENTE ACTIVOS" (Clase International CO7c)

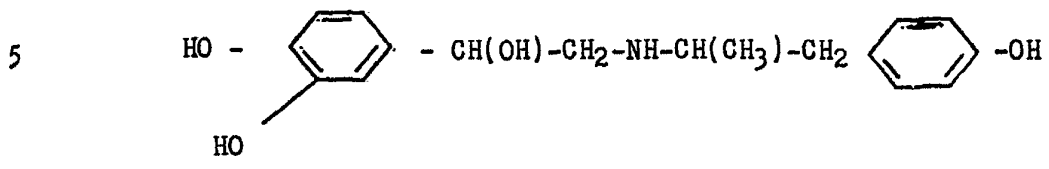
-----

8-9-67



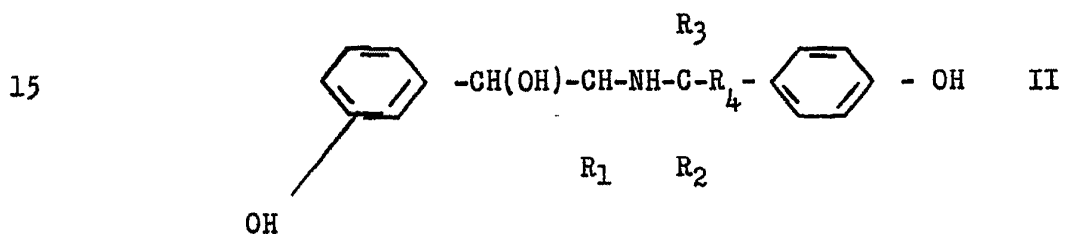
La invención se refiere a nuevos compuestos que tienen interesantes propiedades farmacológicas.

Es sabido que el compuesto de fórmula I



a continuación llamado CC 25, tiene una intensa actividad uteroespasmolítica y bronquiospasmolítica.

10 Se ha encontrado sorprendentemente que un grupo de compuestos estructuralmente muy relacionados de fórmula II



20 y sales de los mismos tienen una actividad uteroespasmolítica intensa cuya duración es unas pocas veces mayor que la del CC 25, teniendo una ligera actividad bronquiospasmolítica. Ninguno de estos compuestos tiene, o substancialmente no tiene, ninguna actividad espasmolítica intestinal. Por

25 lo tanto estos compuestos son uteroespasmolíticos muy específicos.

Dado que los compuestos tienen uno o más átomos de carbono asimétricos, tienen más de una configuración estereoquímica. La invención se refiere tanto a los antípodas ópticos como a los racematos y mezclas de

30

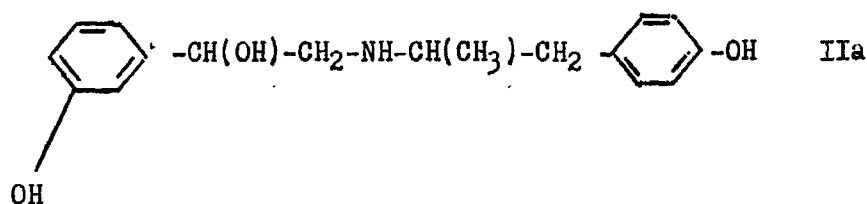
343376



racematos de los compuestos de fórmula II y sus sales.

Se encontró una actividad muy intensa y prolongada del racemato beta del compuesto de fórmula IIa, a continuación llamado beta-cag 25

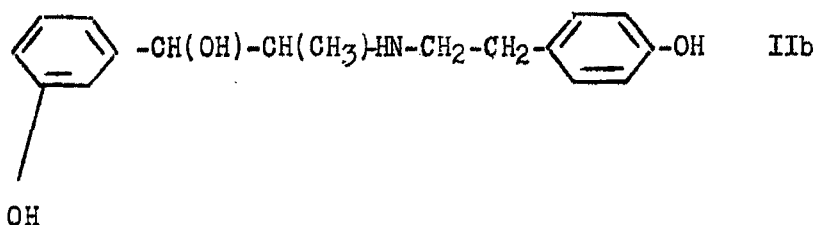
5



10

un compuesto cuyo fenil acetato tiene un punto de fusión de 157-158°C y el fenoxi-acetato de 159,5 a 160,5°C y sales del mismo, debiendo además el compuesto de fórmula IIb

15



20

y sus sales ser mencionados, debido a su actividad.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen unas pocas ventajas sorprendentes con respecto al CC 25 conocido.

25

A diferencia del CC 25 los compuestos de acuerdo con la invención no muestran efectos de rebote, es decir después que los compuestos han ejercido su actividad uteroespasmolítica no ocurren reducción de tono, disminución de amplitud y frecuencia, ni aumento de la frecuencia y amplitud de las contracciones uterinas en comparación con la situación antes del tratamiento.

30



Los compuestos de acuerdo con la invención tienen menor efecto sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca que el CC 25. Esto es válido tanto para la intensidad como para la duración del efecto. Por ejemplo, la intensidad del efecto del beta-cag 25 es un factor de 1/100, y su duración un factor de 1/10 del de CC 25.

5

La toxicidad y neurotoxicidad de los compuestos de acuerdo con la invención, en general, son del mismo orden que las del CC 25. Los compuestos de fórmulas IIIa y IIIb y sus sales sin embargo, son considerablemente menos tóxicos y neurotóxicos.

10

Los nuevos compuestos pueden ser caracterizados como uteroesasmolíticos muy específicos, potentes y de acción prolongada que tienen una baja toxicidad y una muy pequeña acción sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.

15

Estas propiedades hacen que los compuestos sean muy adecuados para ser usados, cuando son llevados a una forma de aplicación adecuada, en el tratamiento de dismenorrea, posibilidad de aborto, parto prematura y contracciones uterinas tetánicas. Los compuestos pueden ser usados también en animales, por ejemplo, si la cerviz está insuficientemente abierta como resultado de trabajo de parto demasiado intenso. Además los compuestos pueden ser usados para un esclarecimiento sobre la embriotomía en animales que tienen un útero fuertemente contraído. Los compuestos pueden ser usados además para tratar animales que tienen espasmos uterinos que son el resultado de una sobredosis de un oxitócico, en el corte cesáreo en los rumiantes, a fin de facilitar la entrada en la herida

20

25

30

8-9-67



por operación del útero y en el tratamiento de animales en que las secundinas son manualmente retiradas.

Los compuestos pueden ser administrados tanto por vía oral como intravenosa, intramuscular y rectal.

5 El modo y frecuencia de administración de los compuestos de acuerdo con la invención y las dosis en que deberían ser usados, varían con la naturaleza y gravedad de las perturbaciones que deben ser tratadas. En general el médico no tendrá dificultad en elegir el tratamiento co-  
10 rrecto. Cuando son aplicados a seres humanos, los compues-  
tos en general serán administrados en dosis de 25 a 250  $\gamma$  oralmente, 10 a 100  $\gamma$  por vía rectal y 5 a 50 por vía intravenosa. Sin embargo, puede ocurrir que una dosis diferente a las indicadas precedentemente sea suficien-  
15 te, o que sea necesaria una dosis algo mayor.

Para usos veterinarios se administrará una dosis de 0,1 a 0,5 mg/kg, en general, en el caso de administración intramuscular.

20 En la descripción precedente la expresión sales debe ser entendida siempre como significando las sales de adición de ácido formadas con ácidos aceptables desde un punto de vista farmacéutico, Como tales pueden mencionarse, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfámico, ácido  
25 tartárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido fenilacético y ácido fenoxiacético.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser trabajados de la manera normal para lograr una forma adecuada para ser administrados al paciente.  
30 Los compuestos pueden ser mezclados con o disueltos en



excipientes sólidos o líquidos comunmente usados en far-  
 macia. Las mezclas pueden ser trabajadas de acuerdo con  
 métodos conocidos para las composiciones farmacéuticas,  
 por ejemplo para obtener tabletas, tabletas recubiertas,  
 supositorios y cápsulas.

5

Quando los compuestos son trabajados para  
 obtener líquidos inyectables, se agregan medios para volver  
 al líquido isotónico con la sangre. Por ejemplo puede  
 agregarse sal o puede usarse una mezcla de agua y glice-  
 rina.

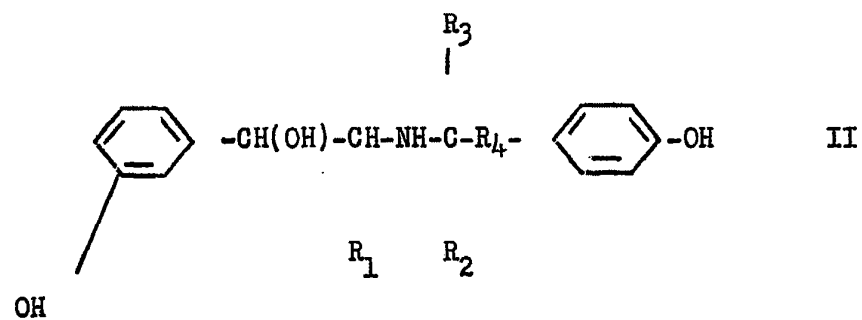
10

Como excipientes sólidos pueden mencionarse,  
 por ejemplo, almidón, talco en polvo, lactosa, gelatina,  
 carboximetilcelulosa de sodio, estearato de magnesio, sa-  
 carosa, fosfato de calcio secundario y terciario, caseína.

15

Los compuestos de acuerdo con la invención  
 pueden ser preparados de acuerdo con métodos ya conocidos.  
 Por lo tanto la invención se refiere a un método de pre-  
 paración de nuevos compuestos farmacológicamente activos,  
 caracterizado porque compuestos de fórmula II

20



25

fórmula en que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  representan un átomo de hidró-  
 geno o un grupo metilo y  $\text{R}_4$  es un grupo metileno o un  
 grupo etileno, y sales de adición de ácidos de los mis-  
 mos formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, son

30

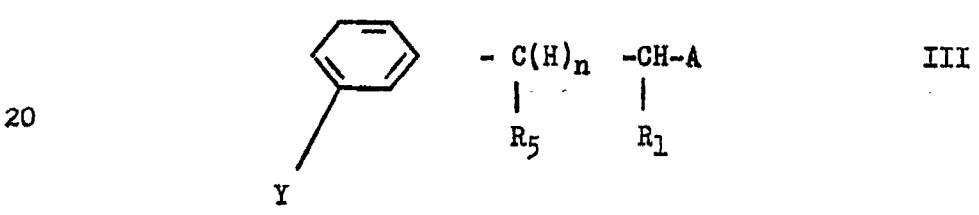


preparados de acuerdo con métodos ya conocidos para la  
preparación de tales compuestos, y de acuerdo con métodos  
análogos a los mismos.

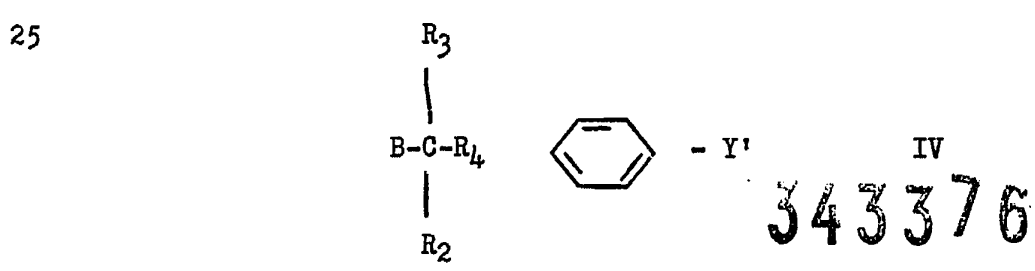
5 El producto de dicha forma de preparación,  
si consiste en una mezcla de racematos, puede ser separado  
en estos racematos por cristalización selectiva, pudiendo  
obtenerse a partir de los racematos los antípodas ópticos  
separando las sales diastereoisómeras, formadas con un áci-  
do ópticamente activo, por cristalización selectiva.

10 Los antípodas ópticos de los compuestos de  
acuerdo con la invención pueden ser obtenidos como alter-  
nativa partiendo de la síntesis de materias primas ópti-  
camente activas.

15 Un método muy adecuado de preparación de  
los compuestos de la fórmula II y sus sales es aquel en  
que un compuesto de fórmula III



es acoplado con un compuestos de fórmula IV



30 En estas fórmulas, Y e Y' representan un gru-



po oxhidrilo o un grupo oxhidrilo eterificado o esterifica-  
do siendo este último convertido en un grupo oxhidrilo li-  
bre después de la reacción de acoplamiento por hidrólisis  
o hidrogenólisis. Para la eterificación o esterificación  
5 del grupo oxhidrilo, pueden usarse por ejemplo alcoholes  
de bajo peso molecular y ácidos de bajo peso molecular,  
respectivamente. Como tales pueden mencionarse a título  
de ejemplo el metanol, alcohol bencílico y alcohol difenil  
metílico y ácido acético y ácido tolueno-sulfónico.  $R_5$  es  
10 un grupo oxhidrilo o un átomo de oxígeno con doble liga-  
dura. En el primer caso  $n = 1$ , en el último caso  $n = 0$ .  
El grupo ceto  $C-R_5$  puede ser reducido de acuerdo con  
métodos conocidos a un grupo carbinol, por ejemplo por  
hidrogenación catalítica por medio de Ni, Pt o Pd como  
15 catalizador o por reducción con amalgama de aluminio y  
ácido o con un hidruro metálico, por ejemplo  $LiAlH_4$  y  
 $NaBH_4$ . En estas fórmulas  $R_1, R_2, R_3, R_4$  tienen los mis-  
mos significados que en la fórmula II.

En la fórmula III, A es un grupo amino, en  
20 cuyo caso B en la fórmula IV es un átomo de halógeno, o  
A es un átomo de halógeno en cuyo caso B es un grupo  
amino. Como átomo de halógeno debe ser considerado en  
particular el átomo de bromo, pero también el átomo de  
cloro o de iodo.

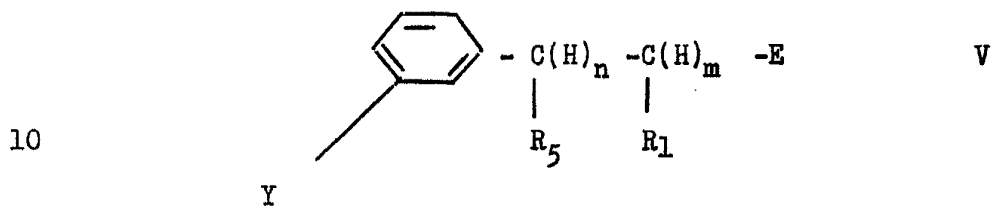
25 La reacción preferiblemente se realiza en  
un solvente inerte, por ejemplo, alcoholes, dimetil-for-  
mamida, y en presencia de un ligante de ácido. Como tal  
puede usarse un exceso de amina. Como alternativa puede  
agregarse una amina terciaria, por ejemplo trietil amina  
30 y piridina. La temperatura de reacción puede variar entre



la temperatura ambiente y el punto de ebullición del sol-  
vente usado.

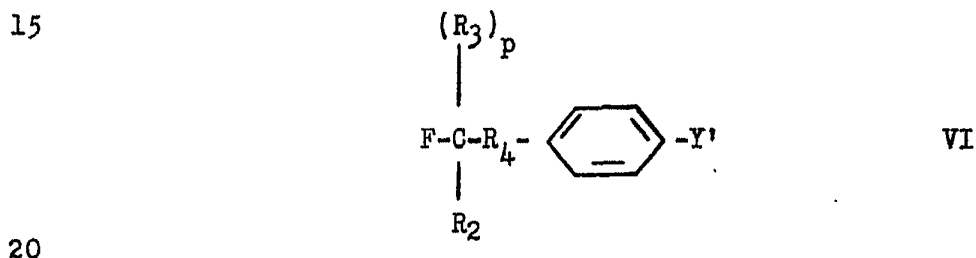
Los compuestos de la fórmula II y sus sales  
pueden ser preparados también acoplando un compuesto de la  
fórmula V

5



con un compuesto de la fórmula VI

15



20

seguido por reducción.

En estas fórmulas Y, Y', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y  
n tienen los mismos significados que en las fórmulas III  
y IV. E representa ya sea un átomo de oxígeno con doble  
ligadura, en cuyo caso m = 0 y en la fórmula VI F es un  
grupo amino y p = 1, o un grupo amino. En ese caso m =  
1 F en la fórmula VI es un átomo de oxígeno con doble  
ligadura y p = 0. Esta preparación se realiza preferible-  
mente en un solvente inerte adecuado. Como ejemplos de

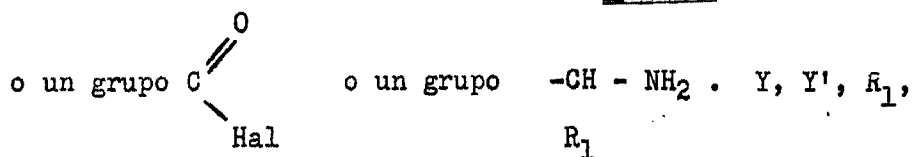
30

8-9-67

- 9 -

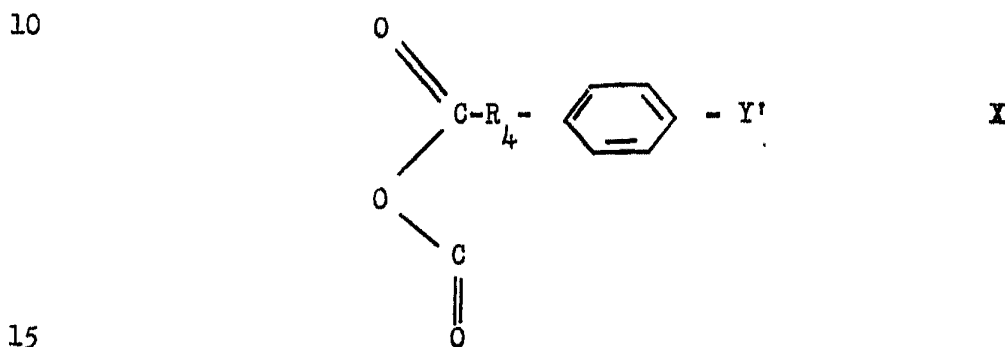
343376





5 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> y n tienen los significados dados precedentemente. Hal es un átomo de halógeno.

Si G es un grupo aminoalquilo, L en la fórmula VIII es un grupo carboxihaluro o un grupo de fórmula X



mientras que L, en el caso de que G sea un grupo carboxihaluro o un grupo de la fórmula IX, representa el grupo



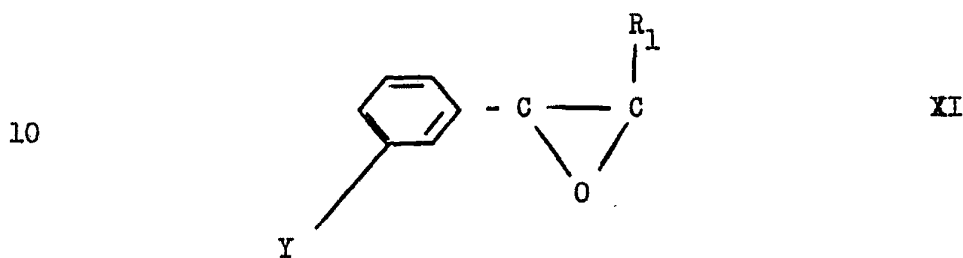
25 Esta reacción que preferiblemente se realiza en un solvente inerte, por ejemplo éteres, cetonas, hidrocarburos, pueden realizarse a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. La reacción puede ser favorecida por la presencia de un ligante de ácido, por ejemplo acetato de sodio, un exceso de amina o una amina terciaria, por ejemplo

30

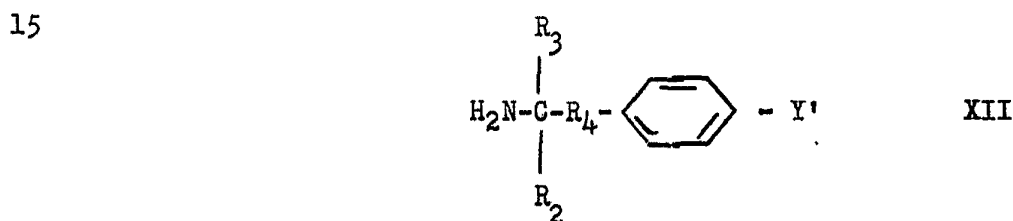


trimetil amina en piridina. El grupo carboxilamida formado puede ser reducido de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo con  $\text{LiAlH}_4$ .

5 Como alternativa, los compuestos de fórmula II y sus sales pueden ser preparados acoplando un compuesto de fórmula XI



con un compuesto de fórmula XII



20 en que los símbolos tienen los significados antes mencionados. La reacción puede realizarse en solventes adecuados, por ejemplo alcoholes y éteres. La temperatura de reacción, como regla general puede ser ajustada entre 20 y 100°C.

25 La invención será descrita más detalladamente con referencia a los ejemplos siguientes:

1.- 1-(3-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-(4-hidroxifenil)-etilamino) etanol.

30 3,90 gr de 2-bromo-3'-metoxiacetofenona

8-9-67

- 12 - 343376



fueron agregados a una solución de 8,0 gr de 1-metil-2-(4-metoxifenil)étilamina en 15 ml de benceno, con agitación. Tan pronto como el compuesto de bromo se había disuelto cesó la agitación. Después de 45 minutos el bromhidrato cristalizado de 1-metil-2-(4-metoxifenil)-etilamina fué  
5 filtrado al vacío y lavado con éter. El filtrado y el líquido de lavado fueron combinados y agitados con aproximadamente 25 ml de agua. Después de la separación del agua, se agregaron aproximadamente 20 ml de ácido  
10 clorhídrico 2N a la solución en benceno/éter, y el conjunto fué agitado a fondo. Como resultado de esto se separaba un aceite, que después de reposar durante unos pocos días a 0°, cristalizaba parcialmente. El sólido fué filtrado al vacío, lavado con agua y éter y luego  
15 con una mezcla de partes iguales de acetona y éter como resultado de lo cual se obtuvo el clorhidrato de 2-  
{ 1-metil-2-(4-metoxifenil)etilamino } -3'-metoxiacetofeno  
na substancialmente como un polvo cristalino blanco con un punto de fusión de aproximadamente 180-182°C (descomposición).  
20

Una solución de 1,50 gr de este clorhidrato en 11 ml de ácido bromhídrico al 48% fué calentada a reflujo durante más de 90 minutos. De la solución que  
25 luego fué enfriada a 0°, cristalizó el bromhidrato de 3'-hidroxi-2- { 1-metil-2-(4-hidroxifenil) etilamino } acetofenona. Punto de fusión 172-174,5°C (descomposición). Este bromhidrato fué separado de la solución, lavado con un poco de agua destilada y luego nuevamente disuelto, con  
30 calentamiento, en aproximadamente 14 ml de agua destilada.



Después de la adición de un poco de carbón decolorante, la solución caliente fué filtrada y luego gradualmente diluída con aproximadamente 12 ml de ácido clorhídrico concentrado en total. Como resultado de esto cristalizó gradualmente el clorhidrato de 3'-hidroxi-2- (1-metil-2-(4-hidroxifenil) etilamino) acetofenona. Después de enfriar a 0° fué filtrado al vacío y cristalizado nuevamente de la misma manera, en ácido clorhídrico. Este clorhidrato fundía a aproximadamente 203-205°C (descomposición) y contenía 0,5 mol de agua de cristalización. Tenía además un espectro UV característico con máximos a 2550 Å (ε 20500) y a 3180 Å (ε 2820). Una suspensión de 1,0 gr. de este clorhidrato en 25 ml de agua fué hidrogenada por medio de un catalizador de paladio sobre carbón a temperatura ambiente y a una presión de aproximadamente 1,1 atm hasta que el grupo ceto se convirtió totalmente en un grupo OH. El catalizador fué luego separado por filtración como resultado de lo cual se obtuvo una solución de los dos racematos estereo isómeros del clorhidrato de 1-(3-hidroxifenil)-2- (1-metil-2-(4-hidroxifenil) etilamino) etanol. Esta sustancia tenía igualmente un espectro UV característico que difería completamente del de la sustancia de partida. El máximo está ubicado a 2760 Å (ε aproximadamente 3800) mientras que no se producía absorción a 3180 Å.

2.- 1-(3-hidroxifenil)-2- (1-metil-2-(4-hidroxifenil) etilamino) etanol.

30  
8-9-67

A una solución de 49,2 gr de 3'-benciloxia-



5 cetofenona en 320 ml de cloruro de metileno se agregó en una vez, con agitación vigorosa una solución de 11,8 ml (34,8 gr) de bromo seco en 80 ml de cloruro de metileno. Tan pronto como comenzó la reacción, la mezcla de reacción fué enfriada en un baño de hielo. Tan pronto como  
10 había desaparecido el color del bromo, el ácido bromhídrico formado, fué eliminado de la solución amarillo pálida haciendo pasar aire. La solución fué lavada hasta neutralidad, con agua helada (tres partes de 100 ml y tres de  
15 50 ml) y luego secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de destilar el solvente al vacío, el residuo fué agitado vigorosamente con 200 ml de éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C). Como resultado de esto cristalizó 3'-benciloxi-2-bromoacetofenona. Después de filtración al  
vacío y lavado con éter de petróleo, se obtuvo un producto blanco con punto de fusión 45-51°C.

13,8 gr. de 3'-benciloxi-2-bromoacetofenona fueron agregados a una solución de 25,5 gr de 1-metil-2-(4-benciloxifenil)etilamina en 100 ml de benceno, mezclando a fondo. Se continuó mezclando hasta que todo se  
20 había disuelto. Después de aproximadamente 2 horas, el bromhidrato cristalizado fué filtrado al vacío y lavado con benceno. El filtrado fué mezclado con el líquido de lavado y luego mezclado con 50 ml de ácido clorhídrico  
25 alcohólico 2,7N. Después de dejar reposar la mezcla durante una noche a 0°C, el clorhidrato cristalizado fué filtrado al vacío y lavado con etanol. Evaporando parcialmente el filtrado al vacío, se obtuvo una segunda cantidad de clorhidrato. Estas dos últimas partes  
30 mencionadas fueron recristalizadas juntas en etanol como





5 cristalizó en metanol. Este nitrato fundía a 146-147°C. Agregando a una solución del mismo en metanol un pequeño exceso de hidróxido de amonio 2 N precipitó la base de este isómero que, después de cristalización, fundía a 94,5 - 95,5°C y contenía algo de agua de cristalización o alcohol.

10 Por hidrogenación de una solución caliente de 4 gr. de la base con punto de fusión 113,5 - 114°C en 100 ml de etanol, después de la adición de la cantidad equivalente de ácido clorhídrico diluido y un catalizador de paladio sobre carbón activado, en las condiciones mencionadas en el ejemplo precedente, los dos grupos bencílicos fueron separados hidrogenolíticamente y se obtuvo una solución del clorhidrato de uno de los dos racematos posibles de 1-(3-hidroxifenil)-2- {1-metil-2-(4-hidroxifenil) etilamino } etanol.

15 Agregando a esta solución una cantidad equivalente de hidróxido de amonio diluido, la base precipitó como una masa densa que cristalizó después de algún tiempo. Punto de fusión 162-163°C. La sustancia tenía un espectro de absorción UV característico, como se mencionó en el ejemplo 1, para esta sustancia. Se preparó el acetato fenílico de esta base. Punto de fusión 142-143°C.

25 De una manera similar se obtuvo el otro racemato estéreo isómero de 1-(3-hidroxifenil)-2- {1-metil-2-4-hidroxifenil)etilamino } etanol partiendo de la base de 1(3-benciloxifenil)2- {1-metil-2-(4-benciloxifenil) etilamino} etanol con punto de fusión 94,5-95,5°C. El acetato fenílico de este estéreo isómero fundió a 157 - 158°C. El espectro de absorción UV, como

43376  
343376





de absorción UV característico con absorciones máximas a 2545 Å y 3130 Å ( $\zeta$  10700 y 2700 respectivamente). El mismo fundía a 159 -167,5°C (descomposición).

5 3,95 gr de la aminocetona fueron suspendidos en 40 ml de metanol y disueltos como clorhidrato mediante la adición de 2,2 ml de ácido clorhídrico etanólico 4,4N. Después de la adición de un catalizador de paladio sobre carbón activo la solución fué hidrogenada. Después que había sido absorbido un equivalente de  
10 hidrógeno se interrumpió la reacción, el catalizador fué filtrado al vacío y lavado con metanol. El filtrado fué evaporado al vacío hasta un volumen de 4,7 gr. El clorhidrato de 3'-hidroxi-2-(1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil) etilamino) acetofenona cristalizó de la mezcla resul-  
15 tante y podía ser obtenido en forma pura filtrando al vacío y lavando con acetona; punto de fusión 193-197°C (descomposición). El espectro de absorción UV mostró máximos a 2550 Å y 3160 Å con  $\zeta$  10300 y 2700 respectivamente.

20 La mezcla antes descripta (4,7 gr) fué demetilada con 25 ml de ácido bromhídrico al 48% hirviendo en una hora. La solución todavía caliente fué decantada a partir del alquitrán formado. Después de enfriamiento y remoción del alquitrán precipitado, cristalizó el  
25 bromhidrato de 3'-hidroxi-2-(1,1-dimetil-2-(4-hidroxi-fenil) etilamino) acetofenona. Este bromhidrato fué convertido en el clorhidrato disolviéndolo en agua caliente seguido por dilución gradual con ácido clorhídrico concentrado (punto de descomposición 242-245°C). Del alquitrán precipitado podía obtenerse otra cantidad del

30  
8-9-67



clorhidrato por extracción con agua caliente seguido por dilución con ácido clorhídrico concentrado.

5 A una suspensión de 0,29 gr del clorhidrato de 3'-hidroxi-2- {1,1-dimetil-2-(4-hidroxifenil) etilamino} acetofenona en una mezcla de 5 ml de agua y 5 ml de etanol se agregó un catalizador de paladio sobre carbón activo obtenido por reducción de 0,6 ml de solución de PdCl<sub>2</sub> al 10% y 0,06 gr de carbón. La mezcla  
10 fué hidrogenada hasta que el grupo ceto se convirtió en un grupo carbinol. El catalizador fué separado por filtración y lavado con metanol y agua. El filtrado y el líquido de lavado fueron evaporados al vacío hasta obtener un residuo de 0,48 gr. mediante la adición de 28,5 ml de agua y 0,50 ml de NaOH 0,1 N, se obtuvo una solución de clorhidrato de 1-(3-hidroxifenil)-2- {1,1-dimetil-2-(4-hidroxifenil)etilamino}  
15 etanol al 1% con un pH 6. El espectro de absorción UV característico de la sustancia en esta solución mostró un máximo a 2750 Å (λ 3600) y consecuentemente correspondía al de su análogo del ejemplo 1. El 3,5-dinitrobenzoato fundió a 232-235°C (descomposición).

20 5.- 1-(3-hidroxifenil)-2- {1-metil-3-(4-hidroxifenil) propilamino} etanol.

25 9,3 gr. de 3'-benciloxi-2-bromoacetofenona fueron agregados a una solución de 12,5 gr. de 1-metil-3-(4-metoxifenil) propilamina en 50 ml de benceno. La mezcla fué agitada enérgicamente, el compuesto de bromo disuelto y el bromhidrato de 1-metil-3-(4-metoxifenil) propilamina comenzó a precipitar. Después

30  
8-9-67



de 25 minutos el precipitado fué filtrado al vacío y lavado con éter. Al filtrado y al éter de lavado se agregaron 9 ml de ácido clorhídrico etanólico 4,4N. Después de la adición de 10 ml de agua y otros 250 ml de éter, cristalizó el clorhidrato de 3'-benciloxi-2-(1-metil-2-(4-metoxifenil)propilamino) acetofenona.

1,96 gr. del clorhidrato de la aminocetona precedente fueron agregados a 25 ml de ácido bromhídrico al 48%. La mezcla fué hervida durante 15 minutos. Después de enfriamiento la solución fué separada por decantación del aceite precipitado, después de lo cual cristalizó el bromhidrato de 3'-hidroxi-2-(1-metil-3-(4-hidroxifenil)propilamino) acetofenona. El clorhidrato de 3'-hidroxi-2-(1-metil-3-(4-hidroxifenil)propilamino) acetofenona fué obtenido del aceite precipitado por extracción con agua caliente y adición gradual al extracto de ácido clorhídrico concentrado. El bromhidrato y el clorhidrato fueron disueltos juntos en 10 ml de agua caliente y la solución fué decolorada con carbón activo. El carbón fué filtrado, lavado dos veces con 2,5 ml de agua caliente después de lo cual se agregaron al filtrado 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de repetir este proceso dos veces, se obtuvo el clorhidrato en forma pura. La sustancia tenía un punto de descomposición de 217 - 223°Cy un espectro de absorción UV característico con máximos a 2545 Å y 3130 Å (λ 9590 y 2600 respectivamente).

A una susensión de 0,48 de este clorhidrato en 20 ml de metanol al 50% se agregó un catalizador de paladio sobre carbón activo y la mezcla fué hidrogenada



5 hasta convertir la función ceto totalmente en una función alcohol. El catalizador fué filtrado y lavado con metanol y agua. El filtrado y el líquido de lavado fueron evaporados al vacío hasta que se obtuvo un residuo de 1,07 gr. Se eliminó completamente el solvente de este residuo mediante secado por congelación a 0,02 mm. Disolviendo este residuo (0,51 gr) en 48 ml de agua se obtuvo una solución de clorhidrato de 1-(3-hidroxifenil)-2- {1-metil-3-(4-hidroxifenil)propilamino} -etanol con un pH de 5. La forma característica del espectro de absorción UV de la substancia en esta solución correspondía a la de su análogo del ejemplo 1.

10 6.- 1-(3-hidroxifenil)-2- {2-(4-hidroxifenil) etilamino} propanol.

15 3,35 gr. de clorhidrato de 2-(4-benciloxifenil) etilamina en 5 ml de etanol absoluto fueron convertidos en la base por adición de una solución de etanolato de sodio obtenida de 0,29 gr de sodio y 5 ml de etanol absoluto. Después de separar por filtración

20 el cloruro de sodio precipitado se agregaron 2,2 ml de trietilamina y 4,08 gr de 3'-benciloxi-2-bromopropiofenona. La mezcla fué calentada a reflujo durante 3 horas y luego evaporada en vacío hasta 9 gr. Después de la

25 adición de 30 ml de agua y 60 ml de éter, una pequeña cantidad de bromhidrato no disuelto fué filtrada al vacío separándola del producto de reacción. Se separaron las capas en el filtrado: la capa etérea fué lavada con 15 ml de agua y la capa de agua fué lavada con 15 ml de éter. La capa etérea fué luego acidificada con

30 6 ml de ácido clorhídrico 4N. El clorhidrato de 3'-ben-



5 ciloxi-2- {2-(4-benciloxifenil etilamino)} propiofe-  
nona resultante cristalizado fué filtrado al vacío  
y purificado cristalizaéndolo en una mezcla de agua-  
etanol (1 : 2). La substancia fundía a 209-213°C (des-  
composición) y tenía un espectro de absorción UV con  
máximo a 2565 y 3120 Å con  $\xi$  10200 y 2500 respec-  
tivamente.

10 2,51 gr. de este clorhidrato fueron  
suspendidos en 120 ml de metanol al 80%. Después de la  
adición de 2,5 ml de solución de PdCl<sub>2</sub> al 1% y 0,25 gr  
de carbón decolorante, la mezcla fué hidrogenada hasta  
que el compuesto ceto fué reducido a alcohol. El cata-  
lizador fué filtrado al vacío y lavado con agua y meta-  
nol y el filtrado fué evaporado al vacío hasta un re-  
15 siduo de 2 gr. El residuo fué disuelto en 10 ml de  
etanol absoluto y diluído con 50 ml de éter. El clorhi-  
drato de 1-(3-hidroxifenil)-2- {2-(4-hidroxifenil)-  
etilamino} propanol cristalizó con algo de agua de  
cristalización, fundiendo a 182,5 - 189°C (anhidro).  
20 La substancia tenía un espectro de absorción UV ca-  
racterístico con un máximo a 2750 Å con  $\xi$  = 3660.

#### 7.- Preparación de Tableta.

25 25 mg del racemato beta de fenil-  
acetato de 1-(3-hidroxifenil)2- {1-metil-2-(4-hidro-  
xifenil) etilamino} etanol fueron mezclados con 40 gr  
de almidón y 10 gr de lactosa. La mezcla fué hume-  
decida con una solución de 0,5 gr de polivinil-pirrolidi-  
ona en un poco de etanol. La masa resultante fué  
30 granulada y secada entre 40 y 80°C. El granulado fué  
luego desmenuzado y mezclado con 4,5 grs. de formal-



dehido-caseína. 4 gr. de carboximetilcelulosa y 1 gr de estearato de magnesio. La masa resultante fué tableteada en tabletas de 70 mgr.

5 8.- Preparación de Tabletás recubiertas.

La tableta preparada de acuerdo con el ejemplo 7 fué tratada de manera normal para obtener una tableta recubierta de 140 mg proveyéndola con un recubrimiento de azúcar.

10 9.- Composición de supositorio

50 γ de 1-(3-hidroxifenil)-2- {2-(4-hidroxifenil) etilamino} propanol.

350 mg. de fósforo de calcio terciario

550 mgr. de sacarosa

15 150 mg de almidón de maíz

40 mgr de talco

10 mg de estearato de magnesio

400 mg de masa de supositorio.

20 10.- Composición de líquido inyectable

10 γ de 1-(3-hidroxifenil)-2- {2-(4-hidroxifenil) etilamino} propanol. HCl

15 mgr de alcohol bencílico

25 1 ml de agua destilada libre de pirógenos

8-9-67

- 24 - 343376

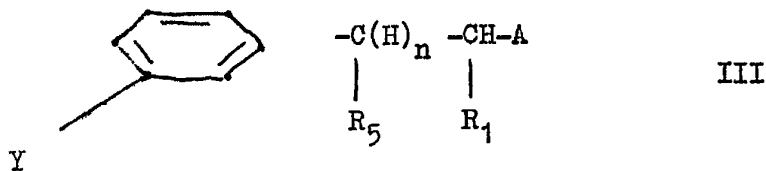


Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el día 27 de julio de 1966, bajo el número 66-10530 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

5 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:

10 1.- Un método de preparar nuevos compuestos farmacéuticamente activos, caracterizado porque un compuesto de fórmula III

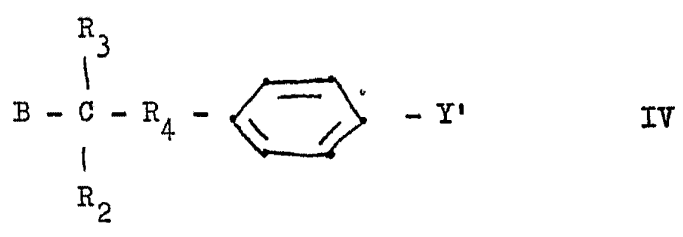


15 fórmula en la que Y representa un grupo oxhidrilo o un grupo oxhidrilo eterificado o esterificado,  $n = 0$  ó  $1$ ,  $R_5$  un grupo oxhidrilo si  $n = 1$  y un átomo de oxígeno con

30.7.1968

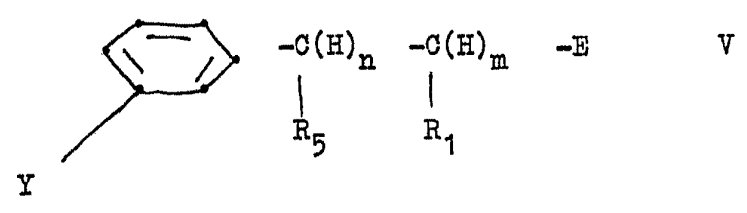


doble ligadura si  $n = 0$ ;  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y A es un grupo amino o un átomo de halógeno es acoplado con un compuesto de fórmula IV



5 fórmula en la que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los mismos significados que en la fórmula II,  $Y'$  tiene el mismo significado que Y en la fórmula III y en que B, en el caso de que A en la fórmula III sea un grupo azino, es un átomo de halógeno y en el caso de que A sea un átomo de halógeno, es un grupo amino, siendo convertidos los grupos oxhidri-  
 10 lo eterificados o esterificados representados por Y e  $Y'$  en grupos oxhidri-  
 lo libres siendo reducido un grupo ceto  $C-R_5$  a un grupo carbino.

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula V



15 fórmula en la que Y,  $R_1$ ,  $R_5$  y  $n$  tienen los mismos signi-

30.71968

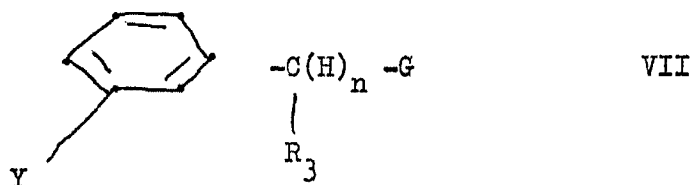


ficados que en la fórmula III y E representa un átomo de oxígeno con doble ligadura: en cuyo caso  $m = 0$ , o un grupo amino en cuyo caso  $m = 1$ , es acoplado con un compuesto de fórmula VI



5 fórmula en la que  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  e  $\text{Y}'$  tiene el mismo significado que en la fórmula IV y en que F, si E en la fórmula V es un átomo de oxígeno con doble ligadura, representa un grupo amino en cuyo caso  $p = 1$  y un átomo de oxígeno con doble ligadura si E representa un grupo amino, en cuyo caso  $p = 0$ , siendo reducidos la base Schiff formada durante el acoplamiento y un grupo ceto C- $\text{R}_5$ , y siendo convertidos los grupos oxhidrilo eterificado o esterificado Y e  $\text{Y}'$  en grupos oxhidrilo libres.

10 3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula VII



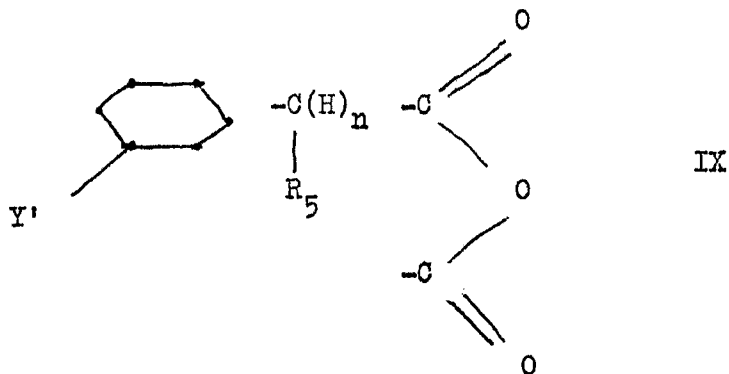
**343376**

fórmula en la que Y,  $\text{R}_5$  y  $n$  tienen los mismos significa-



dos que en la fórmula III y en que G representa un grupo  
 $\begin{array}{c} \text{-CH-NH}_2 \\ | \\ \text{R}_1 \end{array}$  o un grupo  $\begin{array}{c} \text{-C} \\ | \\ \text{Hal} \end{array}$  o un grupo de fórmula IX

5



10

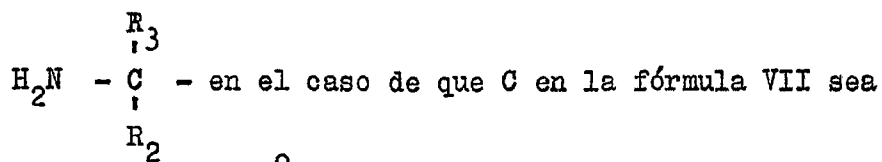
grupos en que los símbolos tienen los mismos significa-  
 dos que en la fórmula III y Hal representa un átomo de  
 halógeno, es acoplado con un compuesto de fórmula VIII

15



20

fórmula en la que  $\text{R}_4$  e  $\text{Y}'$  tienen los mismos significados  
 que en la fórmula IV y L representa un grupo



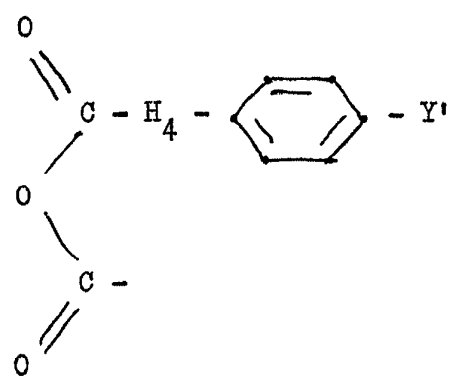
25

un grupo  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C} \\ | \\ \text{Hal} \end{array}$  o un grupo de fórmula IX o un gru-

po de  $\begin{array}{c} \text{Hal-C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$  o un grupo de fórmula X

343376

1 AGO. 1968



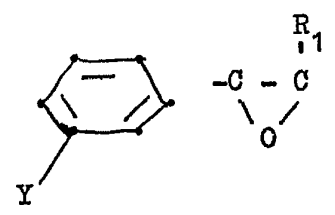
X

en el caso de que O sea un grupo  $\text{CH-NH}_2$ , en que los  $\text{R}_1$

símbolos usados tienen el mismo significado que en la fórmula IV y, después de la reacción de acoplamiento, el grupo amido y el grupo ceto  $\text{C-R}_5$  son reducidos y los grupos oxhidrilo eterificado o esterificado Y e Y' son convertidos en grupos oxhidrilo libres.

5

4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula XI



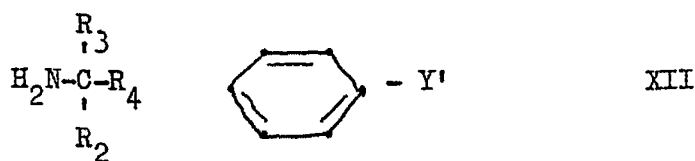
XI

fórmula en la que  $\text{R}_1$  e Y tienen los mismos significados que en la fórmula III es acoplado con un compuesto de fórmula XII

10

30.7.1968

343376



fórmula en la que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $Y'$  tienen los mismos significados que en la fórmula IV y los grupos oxhidrilo eterificado o esterificado son convertidos en grupos oxhidrilo libres.

5                    5.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque una mezcla de racemato es separada en los racematos por cristalización selectiva.

10                   6.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se prepara 1-(3-hidroxifenil)-2- {1-metil-2-(4-hidroxifenil) etilamino} etanol y sales de adición de ácidos del mismo con ácidos farmacológicamente aceptables.

15                   7.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara 1-(3-hidroxifenil)-2- {1,1-dimetil-2-(4-hidroxifenil) etilamino} etanol y sales de adición de ácido del mismo con ácidos farmacológicamente aceptables.

20                   8.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara 1-(3-hidroxifenil)-2- {1-metil-3-(4-hidroxifenil) propilamino} etanol y sales de adición de ácidos del mismo con ácidos farmacológicamente aceptables.



5 9.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se prepara 1-(3-hidroxifenil)-2- {2(4-hidroxifenil) etilamino} propanol y sales de adición de ácido del mismo con ácidos farmacológicamente aceptables.

10.- Un método de preparar nuevos compuestos farmacéuticamente activos.

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

10 Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11 AGO

P.A.

Alberto de Echeburu  
de Echeburu

345370

30.7.1968

- 31 -

SAP/