

MINISTERIO DE INDUSTRIA

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
23		FECHA DE PRESENTACION
		16-2-77

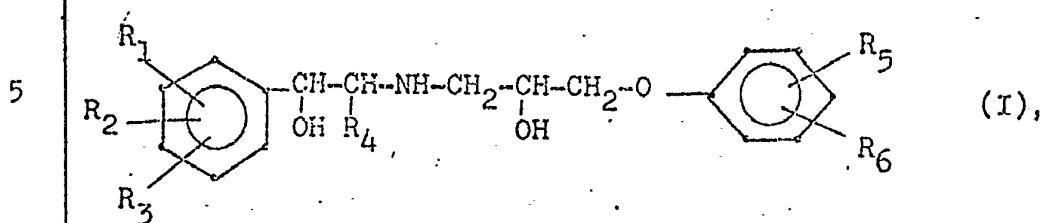
Conocido el registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

- 5 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 06 140.5	17-2-76	Rep. Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-FENIL-2-HIDROXIETILAMINA"		
71 SOLICITANTE (S)		(Case 1/55 7- Dr- Ho/sk)
C. H. BOEHRINGER SOHN		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ingelheim, República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Ernst-Otto Renth, Dr. Anton Mentrup, Dr. Kurt Schromm, Dr. Herbert Köppe y Dr. Richard Reichl.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 65.031)
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

1 La invención se refiere a nuevos derivados de 2-fe  
 nil-2-hidroxi-etilamina de la fórmula



10 y a sus sales, a la preparación de estos compuestos, y a su  
 utilización en medicamentos o como productos intermedios pa  
 ra la preparación de medicamentos; en este caso, las bases  
 de la fórmula I pueden presentarse, como racematos, como  
 mezcla de racematos o en forma de antípodas ópticos indivi-  
 duales, o pueden estar contenidos en las

15 Los radicales  $R_1$  a  $R_6$  en la fórmula I tienen los  
 significados siguientes:

$R_1$  : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo  
 hidroxilo, amino, alcoholilo, alcoxi o acilamido;

20  $R_2$  : un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alcoholilo,  
 alcoxi o carboxamido;

$R_3$  : un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholilo  
 o alcoxi;

$R_4$  : hidrógeno, un grupo metilo o etilo;

25  $R_5$  y  $R_6$  : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un  
 grupo alcoholilo, alcoxi, benciloxi, hidroxilo, ami-  
 no, ciano, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, al-  
 cohilencarboxamido o acilamido, con la condición  
 de que en el caso de que

$R_1$  signifique hidrógeno, 4-hidroxilo ó 4-cloro,

30  $R_2$  signifique hidrógeno.

1 R signifique hidrógeno,

3 R signifique metilo y

4 R signifique hidrógeno o 2-halógeno,

5 R no representa 4-hidroxi o 4-benciloxi.

6

5 Cuando en las definiciones anteriores son mencionados grupos alcohol o alcoxi, u otros grupos que contienen grupos alcohol o alcoxi, se entienden los grupos alcohol o alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y que pueden ser de cadena recta o ramificada. Los radicales acilo en los  
10 grupos acilamido se derivan de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores o de ácidos alcansulfónicos inferiores, y los grupos alcoholencarboxamido contienen grupos alcoholeno inferiores.

15 Son de destacar los siguientes significados para los sustituyentes:

1 R : átomo de hidrógeno, cloro o bromo, grupo hidroxilo, alcohol con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo, alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metoxi, acetilamido, propionilamido o metansulfonamido;

2 R : átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, alcohol con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo, o alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metoxi;

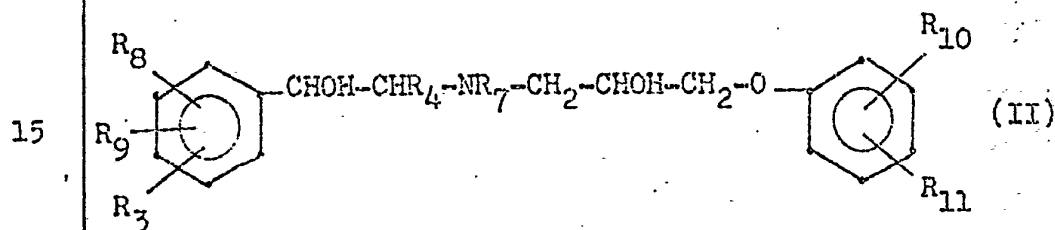
25 3 R : átomo de hidrógeno, cloro o bromo, grupo hidroxilo, alcohol con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo, o alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metoxi;

4 R : átomo de hidrógeno o grupo metilo;

4

1  $R_5$  : átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, alcoholo  
 con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo, alcoxi  
 con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metoxi, un  
 grupo hidroxilo, ciano, carboxi, carboxamido, benciloxi  
 5 o amino, un grupo carbalcoxi, alcoholencarboxamido o  
 acilamido, que en cada caso contienen hasta 3 átomos  
 de carbono.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados por el siguien  
 te procedimiento conocido de por sí, en el que se efectúa  
 10 una separación del grupo protector o de los grupos protec  
 tores a partir de un compuesto de la fórmula



20 en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados antes indicados  
 y  $R_7$  representa hidrógeno o un radical arilmetilo,

$R_8$  representa  $R_1$  o un grupo hidroxilo o amino sustituido con  
 un grupo protector separable por hidrogenólisis o por  
 hidrólisis,

25  $R_9$  representa  $R_2$  o un grupo hidroxilo sustituido con un gru  
 po protector separable por hidrogenólisis o por hidró  
 lisis,

30  $R_{10}$  y  $R_{11}$  representan  $R_5$  ó  $R_6$ , o un grupo hidroxilo o amino  
 sustituido con un grupo protector separable por hidroge  
 nólisis o por hidrólisis

1 representando o conteniendo al menos uno de los radicales  
R<sub>7</sub> a R<sub>11</sub> un grupo protector.

5 Como grupos protectores entran en consideración sobre todo  
grupos arilmetilo, alcanóilo o aroílo, tetrahidropiranilo,  
y para grupos hidroxilo vecinos, grupos bifuncionales, ta-  
les como un grupo diarilmetileno. Como ejemplos de los  
distintos tipos de grupos protectores se mencionarán el  
radical bencilo y radicales bencilo sustituidos, radicales  
10 acilo alifáticos inferiores, radicales benzoílo y el radi-  
cal difenilmetileno.

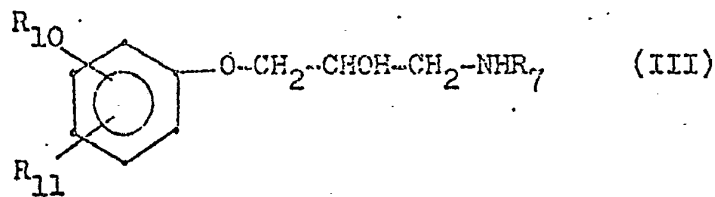
15 Los grupos arilmetilo junto al nitrógeno son eliminados  
por hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores  
de hidrogenación habituales, por ejemplo platino, paladio,  
níquel Raney, los grupos arilmetilo o los grupos diarilme-  
tileno junto al oxígeno son separados por hidrogenación  
catalítica o por hidrólisis con ácidos; y los radicales  
alcanóilo, aroílo o tetrahidropiranilo son separados por  
hidrólisis.

20 Si la sustancia de partida tiene sustituyentes que deben  
estar contenidos también en el producto final, pero que en  
las condiciones de la separación de los grupos protectores  
podrían ser alterados, hay que cuidar, del modo habitual  
25 para el técnico, de la elección de condiciones de reacción  
suficientemente suaves. No obstante, también es posible,  
por ejemplo, partir de sustancias de partida en las que  
R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> representen grupos carbalcoxi o carboxamido, y  
transformar simultáneamente estos grupos durante la separa-  
30 ción hidrolítica de los grupos protectores, en los corres-

1 pondientes productos finales con grupo carboxi libre. Esto es válido oportunamente también para los otros procedimientos de la invención.

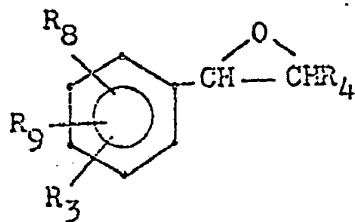
5 Las sustancias de partida de la fórmula II pueden ser obtenidas por métodos habituales, por ejemplo por reacción de una amina de la fórmula

10

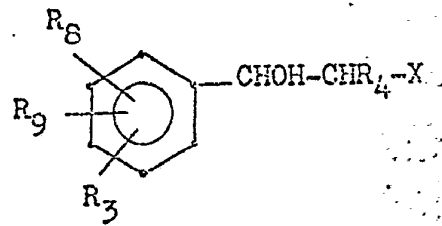


15

con un compuesto de la fórmula



20



(X : átomo de halógeno, por ejemplo el átomo de cloro) de modo conocido de por sí.

25

30

1 Para el procedimiento según la invención se pueden utilizar también compuestos de etapas previas ópticamente activos y eventualmente se pueden obtener de un modo directo isómeros ópticos puros. Los racematos resultantes en el  
5 procedimiento se pueden desdoblár por métodos habituales en los compuestos ópticamente activos.

Las bases de la fórmula I son eventualmente transformadas en sales por métodos habituales, o en el caso de que se  
10 presenten como sales, son transformadas en sales de otros ácidos o en bases libres.

Todas las sustancias de partida pueden ser obtenidas por métodos conocidos de por sí.

15

20

25

30

1 Los compuestos de la fórmula I tienen efectos cardiovascu-  
lares, y además son activos como vasodilatadores, antihiper-  
tensores y antiarritmicos. Pueden ser utilizados, por ejem-  
5 plo, como sustancias activas de agentes cardiacos activos  
selectivamente, ya que unen un efecto inótrope positivo con  
sólo un ligero efecto aumentador de la frecuencia cardiaca.

10 Esto se muestra, por ejemplo, en los resultados del ensayo  
en la aurícula cardiaca aislada de cobayas. Los valores de  
la variación de amplitud (A) y de la variación de frecuen-  
cia (F) obtenidos en el ensayo habitual con un 1 mg de sus-  
tancia activa/ml, son para

1- [ 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino ] -3-(4-cianofe-  
noxi)-propanol-(2) A: + 37 %, F: + 7%,

15 y para

1- [ 2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino ] -3-(4-toli-  
loxi)-propanol-2 A: + 36 %, F: -3 %.

20 Para la administración, las sustancias activas según la in-  
vención son transformadas con las sustancias auxiliares  
habituales en farmacia galénica, para obtener las formas me-  
dicamentosas habituales, por ejemplo tabletas, grageas, cáps-  
ulas, tinturas, soluciones para inyección, supositorios.

25 La dosis individual está entre aproximadamente 1 y 100 mg,  
de preferencia 5-50 mg, dependiendo de la forma de adminis-  
tración, de la sustancia activa y del peso corporal de la  
persona a tratar.

30 Seguidamente se indican ejemplos de formulaciones.

1 Tabletas

Composición:

1- [ 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etil-amino ] -3-(4-cianofeno-  
xi)-propanol-(2)

5	o sus sales	5 partes en peso
	ácido esteárico	6 partes en peso
	glucosa	589 partes en peso

10 Los componentes se transforman en tabletas de 600 mg de peso, de modo habitual. Si se desea, el contenido de sustancia activa puede ser aumentado o disminuído, y la cantidad de glucosa puede ser disminuída o aumentada consiguientemente.

Supositorios

15 Composición:

	Sustancia activa según la invención	50 partes en peso
	Lactosa, pulverizada	45 partes en peso
	Manteca de cacao	1605 partes en peso

20 Los componentes se transforman de modo habitual en supositorios de 1,7 g de peso.

Cápsulas

Composición:

25	1- [ 2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etil-amino ] -3-(4-toliloxi)-propanol-2	10 partes en peso
	Lactosa	490 partes en peso
	Fécula de maíz	400 partes en peso

Porciones cada una de 1000 mg de mezcla finamente pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina dura.

30 Los siguientes ejemplos deben ilustrar más detalladamente

1 los procedimientos de preparación de las sustancias acti-  
vas:

5 Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]  
-3-(4-toliloxi)-propanol-2

12 g de alcohol( $\alpha$ -aminometil-4-benciloxi-bencílico y 9 g  
de 2-(4-toliloximetil)-oxirano se disuelven en 60 ml de  
alcohol y se hierven a reflujo durante 8 horas. Se deja en  
10 friar durante la noche, se filtra con succión y se seca.  
El compuesto obtenido, 1 [2-(4-benciloxifenil)-2-hidroxi-  
-etilamino ] -3-(4-toliloxi)-propanol-2, se disuelve en 50  
ml de metanol y, después de adición de paladio/carbón al  
10 por ciento, se debencila catalíticamente a temperatura  
15 ambiente y presión normal. Después de la absorción de la  
cantidad calculada de hidrógeno, se separa del catalizador  
por filtración con succión y el disolvente se elimina por  
destilación en el Rotavapor. El residuo se disuelve en ace-  
tonitrilo y se mezcla con la cantidad calculada de ácido  
20 clorhídrico en éter. El clorhidrato de 1- [2-(4-hidroxife-  
nil)-2-hidroxi-etilamino ] -3-(4-toliloxi)-propanol-2 que  
se separa por cristalización, es filtrado con succión y se-  
cado. La sustancia funde a 146°C.

25 Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]  
-3-(3-toliloxi)-propanol-2

30 a) 15 g de 4'-benciloxi-2-bromo-acetofenona se disuelven en  
150 ml de acetonitrilo. Con agitación se añaden 13,5 g  
de 1-bencilamino-3-(3-toliloxi)-propanol-2 (p.f. 76-77°C)

1 y 6,9 g de carbonato potásico anhidro. Se hierve a refluj  
jo durante 3 horas, se enfría y se filtra con succión.  
La fase orgánica se mezcla con la cantidad calculada de  
5 ácido clorhídrico en éter. Se deja cristalizar durante  
la noche el clorhidrato de 4'-benciloxi-N-bencil-N-[2-  
hidroxi-3-(3-toliloxi)-propil]-2-amino-acetofenona (p.  
f. 147°C), se filtra con succión y se seca.

10 b) 21 g de la sal de ácido clorhídrico anterior se disuel-  
ven en agua, se mezclan con amoníaco hasta reacción dé-  
bilmente alcalina, y se extraen con éter. Después de la  
evaporación del éter en vacío, el residuo se disuelve  
en 200 ml de alcohol y, por adición de 1,5 g de boro-hi-  
15 druro de sodio, se reduce para formar 1-[2-(4-bencilo-  
xifenil)-2-hidroxi-N-bencil-etilamino]-3-(3-toliloxi)-  
propanol-2.

20 Para el tratamiento, a continuación se ajusta con ácido  
acético diluido a una acidez débil, el alcohol se elimi-  
na por destilación en vacío, el residuo se disuelve en  
agua y, después de adición de amoníaco, se extrae con  
éter. El disolvente se separa por destilación en vacío,  
el residuo se recoge en acetonitrilo y se acidifica con  
ácido clorhídrico en éter. El clorhidrato precipitado se  
filtra con succión y se seca; (p.f. 128°C).

25 c) Para la eliminación de ambos grupos bencilo, el clorhi-  
drato obtenido según b) se disuelve en una cantidad de  
metanol 10 veces mayor. Después de la adición de paladio/  
carbón, se hidrogena en condiciones normales hasta la  
absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. Se sepa-  
30 ra del catalizador por filtración con succión y se con-

1 centra hasta sequedad por evaporación en vacío. El resi-  
duo se disuelve en acetonitrilo en caliente. Al enfriar  
se obtiene el clorhidrato de 1- [2-(4-hidroxifenil)-2-  
hidroxi-etilamino] -3-(3-toliloxi)-propanol-2 cristali-  
5 no, de punto de fusión 149 - 150°C.

### Ejemplo 3

#### Clorhidrato de 1- [2-(3-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino] -3-(4-toliloxi)-propanol-2

10 15,4 g de alcohol 3'-benciloxi- $\alpha$ -bromometil-bencílico se  
hierven a reflujo durante 5 horas conjuntamente con 13,5 g  
de N-bencil-2-hidroxi-3-(4-toliloxi)-propilamina y 6,8 g de  
carbonato de potasio anhidro en 100 ml de acetonitrilo. Se  
filtra con succión y se mezcla con ácido clorhídrico etéreo  
15 hasta reacción débilmente ácida. El clorhidrato precipitado  
se disuelve enseguida en metanol, sin ninguna purificación  
adicional, y después de la adición de paladio/carbón se des-  
bencila catalíticamente. Se separa del catalizador por fil-  
tración con succión, se concentra hasta sequedad en vacío,  
se disuelve el residuo en acetonitrilo y se deja enfriar  
20 lentamente. Al día siguiente el clorhidrato del 1- [2-(3-  
hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino] -3-(4-toliloxi)-propanol  
-2 se filtra con succión y se seca; p.f. = 138-140°C.

### Ejemplo 4

#### Fumarato de 1- [2-(3-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino] -3- (2-cianofenoxi)-propanol-2

25 a) 11,3 g de óxido de 2-(3-benciloxifenil)-etileno (p.e.  
152-155°C) y 16,8 g de 1-bencilamino-3-(2-cianofenoxi)-  
propanol-2 (p.f. 181-182°C) se hierven a reflujo duran-  
30 te 8 horas en 50 ml de alcohol. A continuación se separa

1 el alcohol por destilación en vacío, el residuo se disuel  
ve en acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídrico  
etéreo hasta reacción débilmente ácida. Se deja en repo-  
so durante la noche, se filtra con succión y se seca. El  
5 clorhidrato de 1- [2-(3-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-N-ben-  
cil-etilamino] -3-(2-cianofenoxi)-propanol-2 funde a  
151-152°C.

10 b) Para la desbencilación, la sustancia obtenida en a) se  
disuelve en metanol y, después de la adición de paladio/  
carbón, se agita a temperatura ambiente hasta la absor-  
ción de la cantidad calculada de hidrógeno. A continua-  
ción se separa del catalizador por filtración con succión,  
15 el residuo se disuelve en caliente en alcohol, y se mez-  
cla con la cantidad calculada de ácido fumárico. Se deja  
enfriar lentamente, se filtra con succión y se seca. El  
fumarato de 1- [2-(3-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]  
-3- [2-cianofenoxi] -propanol-2 funde a 165-167°C.

#### Ejemplo 5

20 Clorhidrato de 1- [2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilami-  
no-] 3-(4-toliloxi)-propanol-2

25 5,4 g de para-cresol se disuelven en 50 ml de acetonitrilo.  
A ello se añaden 13,8 g de carbonato de potasio anhidro y  
23,4 g de clorhidrato de alcohol 3,5-dibenciloxi- $\alpha$ -N-(3-  
cloro-2-hidroxi-propil)-amino-metil-bencílico. Se hierve a  
reflujo durante 5 horas, se filtra con succión y se concen-  
tra después por evaporación hasta sequedad. El residuo se  
disuelve en metanol y se desbencila catalíticamente en con-  
diciones normales. Se filtra y se separa por destilación,  
30 el residuo se disuelve en caliente en acetonitrilo, se añade

1 la cantidad calculada de ácido clorhídrico etéreo, y se  
deja enfriar lentamente. Los cristales resultantes de clor-  
hidrato de 1- [2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]  
-3- [4-toliloxi] -propanol-2 se filtran con succión y se  
5 secan; p.f. 169-170°C.

#### Ejemplo 6

Sulfato de 1- [2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino] -3-  
[2-metoxifenoxi] -propanol-2

10 19,9 g de 1-amino-2-(2-metoxifenoxi)-propanol-2 se disuel-  
ven conjuntamente con 28,6 g de semiacetal de 4-benciloxi-  
-fenilglioxal (p.f. 77-80°C) en 500 ml de metanol, por ca-  
lentamiento a 40°C. Se deja en reposo durante la noche a  
temperatura ambiente. Al día siguiente se enfría a -10°C y  
se añaden en porciones 7,4 g de boro hidruro de sodio. En  
15 tal caso y en la reacción posterior durante cinco horas, la  
temperatura no debe subir de 0°C. Se deja en reposo duran-  
te la noche en el frigorífico y se separan por filtración  
con succión los cristales precipitados de 1- [2-(4-bencilo-  
xifenil)-2-hidroxi-etil-amino] -3- [2-metoxi-fenoxi] -pro-  
20 panol-2. Se disuelve en 20 veces la cantidad de metanol, se  
añade a ello paladio/carbón, y se elimina el grupo protector  
bencílico por hidrogenación catalítica. Después de la sepa-  
ración del catalizador por filtración con succión, el disol-  
vente se separa por destilación en vacío, el residuo se di-  
25 suelve en caliente en un poco de alcohol y se añade la can-  
tidad calculada de ácido sulfúrico concentrado. El sulfato  
de 1- [2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etil-amino] -3- [2-meto-  
xifenoxi] -propanol-2 se separa lentamente por cristaliza-  
ción, se filtra con succión y después se seca; p.f. 187-188°C.  
30

Ejemplo 7

Clorhidrato de 1- [2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]  
-3- [4-carboxamidofenoxi] -propanol-2

- a) 14,9 g de 1-bencilamino-3-(4-carboxamido-fenil)-propa-  
nona-2 y 11,3 g de óxido de 4-(benciloxifenil)-etileno  
se hierven a reflujo durante 8 horas en 100 ml de alco-  
hol. Se deja reaccionar posteriormente durante la no-  
che a temperatura ambiente y después se añaden 2 g de  
boro hidruro de sodio. Primero se agita durante 2 horas  
a temperatura ambiente y después durante 2 horas a  
70°C. El alcohol se separa por destilación en vacío,  
el residuo se mezcla con agua y se acidifica con áci-  
do acético. Después se ajusta hasta alcalinidad con  
amoníaco y se extrae varias veces por agitación, con  
acetato de etilo. El disolvente se separa por destila-  
ción en vacío, el residuo se disuelve en isopropanol  
a la temperatura de ebullición, y se enfría lentemen-  
te. Los cristales precipitados de 1- [2-(4-benciloxi-  
fenil)-2-hidroxi-N-bencil-etilamino] -3- [4-carboxami-  
dofenoxi] -propanol-2 se filtran con succión al cabo  
de algún tiempo, y se secan; p.f. 111-112°C.
- b) El compuesto dibencílico obtenido en a) se disuelve en  
10 veces la cantidad de metanol y, después de adición  
de paladio/carbón se desbencila catalíticamente. Des-  
pués de absorción de la cantidad calculada de hidróge-  
no, el catalizador se separa por filtración con succión,  
el disolvente se elimina por destilación en vacío, el  
residuo se disuelve en alcohol y se mezcla con la can-  
tidad calculada de ácido clorhídrico etéreo. El clor-

1 hidrato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-  
3-(4-carboxamidofenoxy)-propanol-2 se separa por cris-  
talización. Se filtra con succión y se seca en una es-  
tufa con circulación de aire; p.f. 179-180°C.

5 Ejemplo 8

Fumarato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-  
-fenoxy-propanol-2

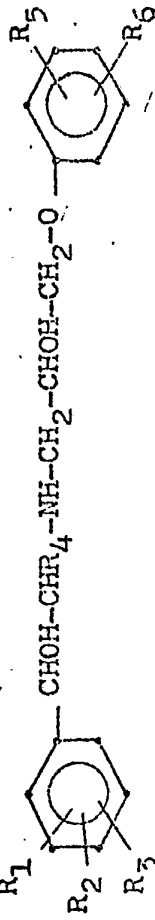
10 10,2 g de -N-[(2-hidroxi-3-fenoxy)-propil]-N-bencil-amida  
de ácido 4-benciloxi-mandélico se disuelven en 200 ml de  
tetrahidrofurano absoluto. Con agitación e introducción  
simultánea de nitrógeno, se añaden 10 g de hidruro de alu-  
minio y litio. Se hierve a reflujo durante 5 horas, se en-  
fría, y el hidruro de litio y aluminio en exceso se descom-  
pone por adición lenta de agua. Se separa por decantación  
15 y se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en  
metanol y, después de la adición de paladio/carbón, se des-  
bencila catalíticamente. Después de absorción de la canti-  
dad calculada de hidrógeno, el catalizador se separa por  
filtración con succión, se concentra en vacío, se recoge  
20 en un poco de alcohol, y se añade una solución alcohólica  
caliente con la cantidad calculada de ácido fumárico. Al  
enfriar se obtiene el fumarato de 1- [(2-(4-hidroxifenil)-  
-2-hidroxi-etilamino) -3-fenoxy-propanol-2 (p.f. 186°C).

25 De modo correspondiente al de los ejemplos anteriores se  
preparan también los compuestos indicados en la tabla:

30

02127

Tabla

Compuestos de la fórmula R<sub>1</sub>

Número	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sol <sup>*</sup> / p.f. [°C]
1	H	H	H	CH <sub>3</sub> (eritro)	2-CN	H	Cl / 169-170
2	H	H	H	CH <sub>3</sub> (treo)	2-CN	H	FU / 177-179
3	4-OH	3-OH	2-CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	H	Cl / 244 (descomposición)
4	4-OH	H	H	H	3-CN	H	Cl / 154-156
5	4-OH	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	FU / 123-125
6	4-OH	H	H	H	2-CN	H	Cl / 135-136
7	4-OH	H	H	H	4-CN	H	Cl / 157-159
8	3-OH	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	FU / 122
9	3-OH	5-OH	H	H	4-CN	H	FU / 152-155
10	4-OH	H	H	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	Cl / 142-143

Continuación de la tabla 1

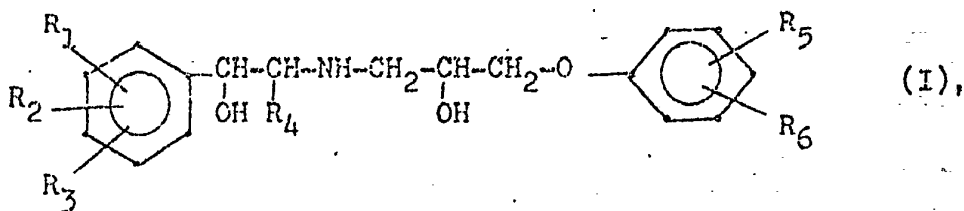
Número	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sal* / p.f. [°C]
11	4-OH	H	H	H	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	CL / 177-179
12	3-Cl	4-Cl	H	H	H	H	FO / 189-190
13	4-OH	3-NH <sub>2</sub>	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	CL / 210 (descomposición)
14	4-OH	3-NH-COCH <sub>3</sub>	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	CL / 158-159
15	4-OH	H	H	H	4-CH <sub>2</sub> -COH <sub>2</sub>	H	FU / 171-172
16	4-OH	3-OCH <sub>3</sub>	H	H	4-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	CL / 148-149
17	4-OH	3-COH <sub>2</sub>	H	H	4-CH <sub>3</sub>	H	CL / 195-196
18	4-OH	H	H	CH (eritro)	4-CN	H	CL / 161-164
19	4-OH	H	H	CH <sub>3</sub> (freo)	4-CN	H	CL / 169-171
20	3-OH	5-OH	H	H	4-CH <sub>3</sub>	H	CL / 169-170
21	3-Cl	4-Cl	H	H	H	H	FO / cristales incoloros

\* CL: clorhidrato FU: fumarato FO: formiato

REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 2-fenil-2-hidroxiethylamina de la fórmula

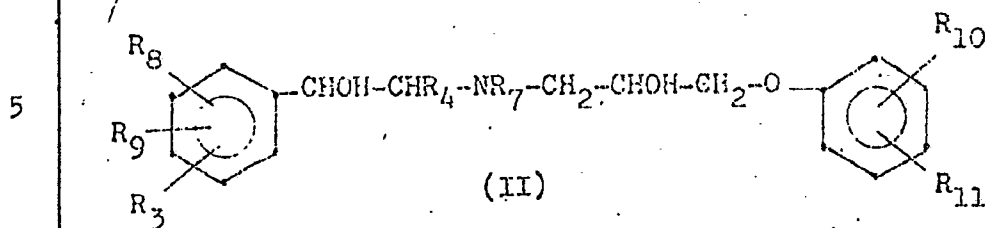


20 en la que  $R_1$  significa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoholilo, alcoxi o acilamido;  $R_2$  significa hidrógeno, hidroxilo, alcoholilo, alcoxi o carboxamido;  $R_3$  significa hidrógeno o halógeno, alcoholilo o alcoxi;  $R_4$  significa hidrógeno, metilo o etilo; y  $R_5$  y  $R_6$  significan hidrógeno, halógeno, alcoholilo, alcoxi, benciloxi, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, carbalcoxi, carboxamido, alcoholilencarboxamido o acilamido; con la condición de que en el caso de que  $R_1$  signifique hidrógeno, 4-hidroxilo o 4-cloro;  $R_2$  signifique hidrógeno,  $R_3$  signifique hidrógeno,  $R_4$  signifique metilo, y  $R_5$  signifique hidrógeno o 2-halógeno,  $R_6$  no representa 4-hidroxilo o 4-benciloxi, en forma de racematos, mezclas de racematos y antípodos ópticos individuales, así como las sales correspondientes, caracterizado porque a partir de un compuesto

30

209

1 de la fórmula



10 en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados antes indicados y  $R_7$  representa hidrógeno o un radical arilmétilo;  $R_8$  representa  $R_1$  o un grupo hidroxilo o amino sustituido con un grupo protector separable por hidrogenólisis o por hidrólisis;  $R_9$  representa  $R_2$  o un grupo hidroxilo sustituido con un grupo protector separable por hidrogenólisis o hidrólisis;

15  $R_{10}$  y  $R_{11}$  representan  $R_5$  ó  $R_6$ , o un grupo hidroxilo o amino sustituido con un grupo protector separable por hidrogenólisis o por hidrólisis, representando o conteniendo al menos uno de los radicales  $R_7$  a  $R_{11}$  un grupo protector, se

20 separa el grupo protector o los grupos protectores por hidrogenólisis o por hidrólisis, y porque los racematos resultantes se desdoblan eventualmente, por métodos habituales, en los compuestos ópticamente activos, y/o porque las bases de la fórmula I primeramente resultantes se transforman eventualmente, por métodos habituales, en sales, o los

25 compuestos de la fórmula I obtenidos como sales, se transforman en sales de otros ácidos o en bases libres.

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 2-fenil-2-hidroxietilamina.

30

Tal y como se ha descrito en la Memoria que en-

02127



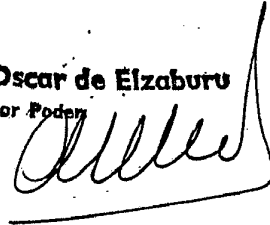
1 -tecede, y con los fines que se han especificado.

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

5

Madrid, 07.DIC.1977  
P.A.

**Oscar de Elizaburu**  
Por Poder



10

15

20

25

30

