

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

464832

ES 11 21 10 A1

FECHA DE PRESENTACION

7-12-77

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	Nº 455.942

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-FENIL-2-HI  
DROXIETILAMINA".

71 SOLICITANTE (S)	(Case 1/557-I Verfahren 2- Div. I)
C.H. BOEHRINGER SCHN	

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.- 67.525)
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ	

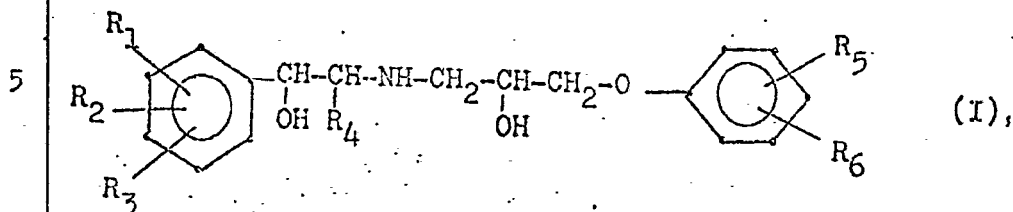
UNE A - 4 MOD. 3106

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

POOR QUALITY

1 La invención se refiere a nuevos derivados de 2-  
-fenil-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  
para la preparación de medicamentos; en este caso, las ba-  
ses de la fórmula I pueden presentarse, como racematos, co-  
mo mezcla de racematos o en forma de antípodas ópticos in-  
dividuales, 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 gru-  
po 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 alcoholi-  
lo 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-  
coholilencarboxamido o acilamido, con la condición  
de que en el caso de que

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

$R_2$  signifique hidrógeno,

1             $R_3$  signifique hidrógeno,  
               $R_4$  signifique metilo y  
               $R_5$  signifique hidrógeno o 2-halógeno,  
               $R_6$  no representa 4-hidroxi o 4-benciloxi.

5            Cuando en las definiciones anteriores son mencio-  
nados grupos alcoholilo o alcoxi, u otros grupos que contie-  
nen grupos alcoholilo o alcoxi, se entienden los grupos alco-  
hilo o alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y que  
pueden ser de cadena recta o ramificada. Los radicales aci-  
10           lo en los grupos acilamido se derivan de ácidos carboxíli-  
cos alifáticos inferiores o de ácidos alcansulfónicos infe-  
riores, y los grupos alcoholilencarboxamido contienen grupos  
alcoholileno inferiores.

15           Son de destacar los siguientes significados para  
los sustituyentes:

$R_1$  : átomo de hidrógeno, cloro o bromo, grupo hidroxilo, al-  
coholilo 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;

20            $R_2$  : átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, alcoholilo con 1 ó 2  
átomos de carbono, sobre todo metilo, o alcoxi con 1  
ó 2 átomos de carbono, sobre todo metoxi;

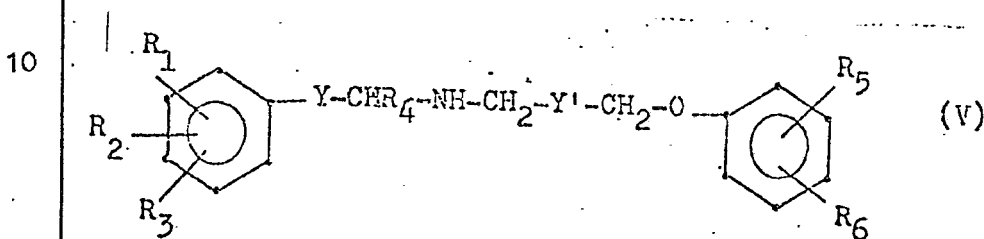
$R_3$  : átomo de hidrógeno, cloro o bromo, grupo hidroxilo, al-  
coholilo con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo,  
25           o alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo meto-  
xi;

$R_4$  : átomo de hidrógeno o grupo metilo;

$R_5$  : átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, alcoholilo con  
1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo, alcoxi con  
30           1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metoxi, un grupo

1 hidroxi, ciano, carboxi, carboxamido, benciloxi o  
amino, un grupo carbalcoxi, alcoholencarboxamido o  
5 acilamido, que en cada caso contienen hasta 3 átomos  
de carbono.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados por  
el siguiente procedimiento conocido de por sí, en el que se  
efectúa una reducción del grupo carbonilo en un compuesto  
de la fórmula



15 en la que uno de los radicales Y e Y' representa el grupo  
-CO-, y el otro el grupo -CHOH-.

La reducción del grupo carbonilo se realiza

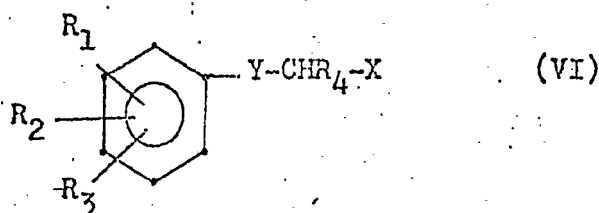
a) con hidruros complejos, por ejemplo hidruro de aluminio  
y litio, boro hidruro de sodio o potasio, bis-(2-meto-  
20 xietoxi)-aluminio-hidruro de sodio (SDMA),

ó

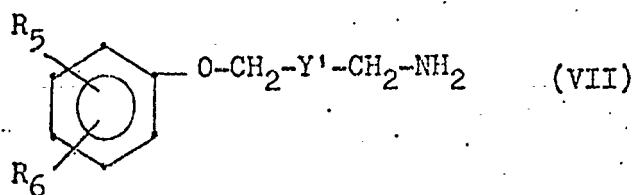
b) con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidroge-  
nación, por ejemplo platino, paladio o níquel Raney.

Si se parte de un compuesto de la fórmula V, en  
25 la que Y es el grupo carbonilo y R<sub>4</sub> es un grupo alcoholo,  
los productos finales pueden resultar tanto en la forma  
treo como también en la forma eritro. Con los agentes reduc-  
tores mencionados en a) se obtienen compuestos de la fórmu-  
la I en la forma treo, mientras que la utilización de los  
30 agentes mencionados en b) conduce a la forma eritro.

1 Las sustancias de partida se pueden obtener por procedimientos habituales, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



10 con un compuesto de la fórmula



y, eventualmente, separando los grupos protectores existentes.

20 Para el procedimiento según la invención se pueden utilizar también compuestos de etapas previas ópticamente activos. Los racematos resultantes en el procedimiento se pueden desdoblar por métodos habituales en los compuestos ópticamente activos.

25 Si se prevé un desdoblamiento de antípodas, se parte de compuestos de la fórmula V en la forma R ó S, es decir, de una configuración homogénea en el grupo CHOH. En la reducción del grupo carbonilo se forman entonces, según la sustancia de partida, la forma RS y la forma RR, o bien la forma SS o la forma SR.

30 Las bases de la fórmula I son eventualmente transformadas en sales por métodos habituales, o en el caso de

1 que se 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.

5 Los compuestos de la fórmula I tienen efectos cardiovasculares, y además son activos como vasodilatadores, antihipertensores y antiarrítmicos. Pueden ser utilizados, por ejemplo, como sustancias activas de agentes cardiacos activos selectivamente, ya que unen un efecto inótrpo positivo con sólo un ligero efecto aumentador de la frecuencia cardiaca.

15 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 frecuencia (F) obtenidos en el ensayo habitual con un 1 mg de sustancia activa/ml, son para

1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-3-(4-cianofenoxi)-propanol-(2) A: + 37 %, F: + 7%,

y para

20 1-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-3-(4-toliloxi)-propanol-2 A: + 36 %, F: -3 %.

25 Para la administración, las sustancias activas según la invención son transformadas con las sustancias auxiliares habituales en farmacia galénica, para obtener las formas medicamentosas habituales, por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, tinturas, soluciones para inyección, supositorios.

30 La dosis individual está entre aproximadamente 1 y 100 mg, de preferencia 5-50 mg, dependiendo de la forma

1 de administración, de la sustancia activa y del peso corporal de la persona a tratar.

Seguidamente se indican ejemplos de formulaciones.

5 Tabletas

Composición:

1- $\int$ 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino $\int$ -3-(4-cianofenoxi)-propanol-(2)

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

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 15 la cantidad de glucosa puede ser disminuída o aumentada como sigue.

Supositorios

Composición:

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

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

Cápsulas

25 Composición:

1- $\int$ 2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxiethyl- -amino $\int$ -3-(4-toliloxi)-propanol-2	10 partes en peso
Lactosa	490 partes en peso
Técula de maíz	400 partes en peso

30 Porciones cada una de 1000 mg de mezcla finamente

1 -pulverizada son envasadas en cápsulas de gelatina dura.

El siguiente ejemplo debe ilustrar más detallada-  
mente el procedimiento de preparación de las sustancias ac-  
tivas:

5

Ejemplo

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

10 a) 15 g de 4'-benciloxi-2-bromo-acetofenona se  
disuelven en 150 ml de acetonitrilo. Con agitación se aña-  
den 13,5 g de 1-bencilamino-3-(3-toliloxi)-propanol-2 (p.  
f. 76-77°) y 6,9 g de carbonato potásico anhidro. Se hier-  
ve a reflujo durante 3 horas, se enfría y se filtra con  
succión. La fase orgánica se mezcla con la cantidad calcu-  
15 lada de ácido clorhídrico en éter. Se deja cristalizar du-  
rante 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.

20 b) 21 g de la sal de ácido clorhídrico anterior  
se disuelven en agua, se mezclan con amoníaco hasta reac-  
ción débilmente alcalina, y se extraen con éter. Después  
de la evaporación del éter en vacío, el residuo se disuel-  
ve en 200 ml de alcohol y, por adición de 1,5 g de boro-hi-  
druro de sodio, se reduce para formar 1-[2-(4-benciloxife-  
25 nil)-2-hidroxi-N-bencil-etilamino]-3-(3-toliloxi)-propa-  
nol-2.

30 Para el tratamiento, a continuación se ajusta con  
ácido acético diluido a una acidez débil, el alcohol se eli-  
mina por destilación en vacío, el residuo se disuelve en  
agua y, después de adición de amoníaco, se extrae con éter.

1 -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).

5 c) Para la eliminación de ambos grupos bencilo, el clorhidrato 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 separa del catalizador por filtración con succión y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en acetonitrilo en caliente. Al enfriar se obtiene el clorhidrato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-  
10 -etilamino]-3-(3-toliloxi)-propanol-2 cristalino, de punto de fusión 149 - 150°C.

Análogamente se obtienen:

Fumarato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-fenoxi-propanol-2, p.f. 186°C;

20 Sulfato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-[2-metoxifenoxi]-propanol-2, p.f. 187 a 188°C;

Clorhidrato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-toliloxi)-propanol-2, p.f. 146°C;

Clorhidrato de 1-[2-(3-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-toliloxi)-propanol-2, p.f. 138 a 140°C;

25 Fumarato de 1-[2-(3-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(2-cianofenoxi)-propanol-2, p.f. 165 a 167°C;

Clorhidrato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-[4-carboxamidofenoxi]-propanol-2, p.f. 179 a 180°C;

30 Clorhidrato de 1-(2-fenil-2-hidroxi-etilamino)-3-

1 -(2-cianofenoxi)-propanol-2, cristales incoloros;

Clorhidrato de 1-[2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-toliloxi)-propanol-2, p.f. 169 a 170°C;

5 Formiato de 1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-fenoxi-propanol-2, cristales incoloros.

De modo correspondiente al del ejemplo anterior se preparan también los compuestos indicados en la tabla:

10

15

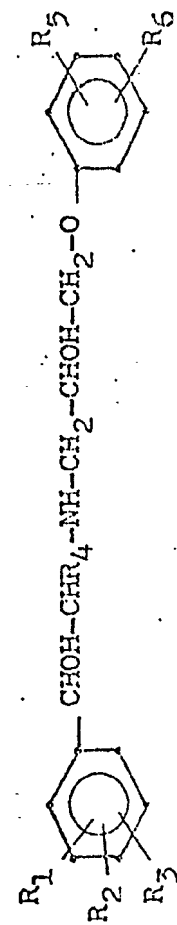
20

25

30

24117

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



Tabla

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. * / 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

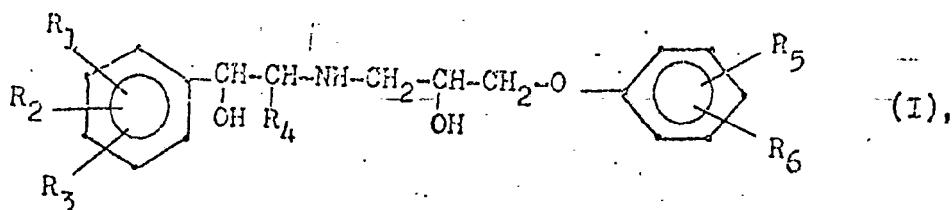
Número	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sal * /p.f. [°C]
11	4-OH	H	H	H	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	Cl / 177-179
12	3-Cl	4-Cl	H	H	H	H	FO / 189-190
13	4-OH	3-NH <sub>2</sub>	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	Cl / 210 (descomposición)
14	4-OH	3-NH-COCH <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> -CONH <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-CONH <sub>2</sub>	H	H	4-CH <sub>3</sub>	H	Cl / 195-196
18	4-OH	H	H	CH <sub>3</sub> (eritro)	4-CN	H	Cl / 161-164
19	4-OH	H	H	CH <sub>3</sub> (treo)	4-CN	H	Cl / 169-171

\* Cl: clorhidrato    FU: fumarato    FO: formiato

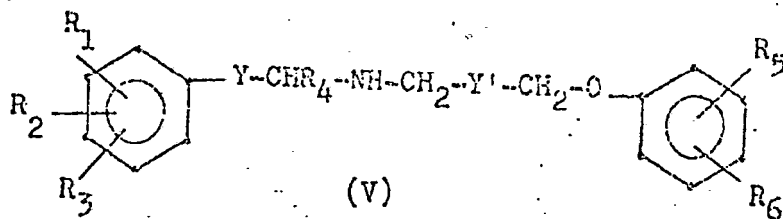
## - REIVINDICACIONES -

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:

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



en la que  $R_1$  significa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoholo, alcoxi o acilamido;  $R_2$  significa hidrógeno, hidroxilo, alcoholo, alcoxi o carboxamido;  $R_3$  significa hidrógeno o halógeno, alcoholo o alcoxi;  $R_4$  significa hidrógeno, metilo o etilo; y  $R_5$  y  $R_6$  significan hidrógeno, halógeno, alcoholo, alcoxi, benciloxi, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, carbalcoxi, carboxamido, alcoholencarboxamido 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 antípodas ópticos individuales, así como las sales correspondientes, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula



10

15

en la que  $R_1$  a  $R_6$  tienen los significados anteriormente indicados y uno de los radicales Y e Y' representa el grupo -CO- y el otro el grupo -CHOH-, se reduce el grupo carbonilo; 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 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-hidroxi-etilamina.

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

20

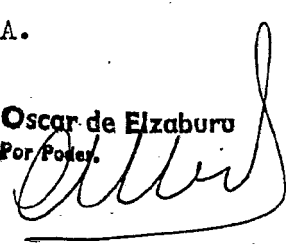
Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 07.DIC.1977

P.A.

25

Oscar de Elizaburo  
Por Poder.



DNM 30

24117

