

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	464,833		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			07.DIC.1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		F 26 06 140.5	17.2.76		Rep.Fed.A1.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C/A61K		455.942

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-FENIL-2-HIDROXIETILAMINA"

71	SOLICITANTE (S)
	C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/557-II)

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

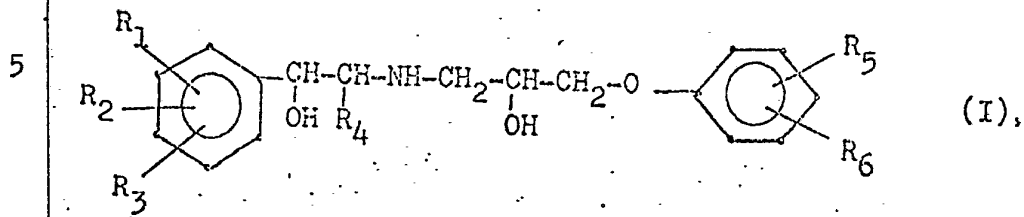
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 67.526)

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Ley de Patentes de 1978. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

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 hidróxi, amino, alcoholo, alcoxi o acilamido;

20 R_2 : un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxi, alcoholo, al-
coxi o carboxamido;

R_3 : un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcoholo
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 alcoholo, alcoxi, benciloxi, hidróxi, ami-
no, ciano, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, al-
coholencarboxamido o acilamido, con la condición
de que en el caso de que

R_1 signifique hidrógeno, 4-hidróxi ó 4-cloro,

30 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
10 pueden ser de cadena recta o ramificada. Los radicales aci-
lo en los grupos acilamido se derivan de ácidos carboxíli-
cos alifáticos inferiores o de ácidos alcansulfónicos infe-
riores, y los grupos alcoholencarboxamido contienen grupos
alcoholeno inferiores.

15 Son de destacar los siguientes significados para
los sustituyentes:

20 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;

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;

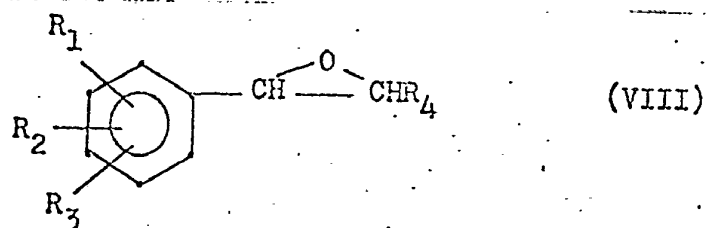
25 R_3 : átomo de hidrógeno, cloro o bromo, grupo hidroxilo, al-
coholilo con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo,
o alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo meto-
xi;

R_4 : átomo de hidrógeno o grupo metilo;

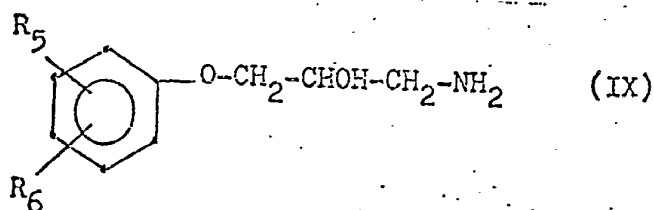
30 R_5 : átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, alcoholilo con

1 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo, alcoxi con
 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metóxi, un grupo
 hidroxilo, ciano, carboxi, carboxamido, benciloxi o ami-
 no, un grupo carbalcoxi, alcoholencarboxamido o acila-
 5 mido, 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 reacción de un compuesto de la fórmula

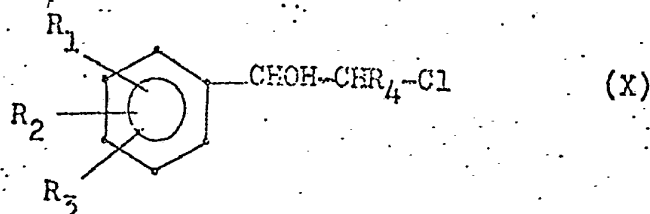


15 con un compuesto de la fórmula



y, eventualmente, una separación de los grupos protectores.

En lugar de partir del compuesto VIII se puede
 partir también de la clorhidrina de la fórmula



30 a partir de la que se forma el compuesto VIII en las condi

1 ciones de reacción.

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.

Si se prevé un desdoblamiento de antípodas, se parte, por ejemplo de compuestos con una configuración homogénea en el grupo CHOH. Se forman entonces, según la sustancia de partida, la forma RS y la forma RR, o bien la forma SS o la forma SR.

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

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 cardíacos activos selectivamente, ya que unen un efecto inótropo positivo con sólo un ligero efecto aumentador de la frecuencia cardíaca.

Esto se muestra, por ejemplo, en los resultados del ensayo en la aurícula cardíaca 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

30 1- \square 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino- γ -3-(4-cianofeno-

1 -xi)-propanol-(2) A: + 37 %, F : + 7%,

y para

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

5 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.

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

15 Seguidamente se indican ejemplos de formulaciones.

Tabletas

Composición:

1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-3-(4-cianofenoxi)-propanol-(2)

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

25 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 con sigüientemente.

Supositorios

Composición:

30	Sustancia activa según la invención	50 partes en peso
----	-------------------------------------	-------------------

- 1 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.

5 Cápsulas

Composición:

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

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

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

Ejemplo

Fumarato de 1- \int 2-(3-hidroxifenil)-2-hidroxi-etil-
lamino \int -3-(2-cianofenoxi)-propanol-2

- 20 a) 11,3 g de óxido de 2-(3-benciloxifenil)-etile-
no (p.e. 152-155°C) y 16,8 g de 1-bencilamino-3-(2-cianofe-
noxi)-propanol-2 (p.f. 181-182°C) se hierven a reflujo du-
rante 8 horas en 50 ml de alcohol. A continuación se sepa-
ra el alcohol por destilación en vacío, el residuo se di-
25 suelve en acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídri-
co etéreo hasta reacción débilmente ácida. Se deja en repo-
so durante la noche, se filtra con succión y se seca. El
clorhidrato de 1- \int 2-(3-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-N-ben-
cil-etilamino \int -3-(2-cianofenoxi)-propanol-2 funde a 151-
30 -152°C.

1 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
 absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. A conti-
 5 nuación se separa del catalizador por filtración con suc-
 ción, el residuo se disuelve en caliente en alcohol, y se
 mezcla con la cantidad calculada de ácido fumárico. Se de-
 ja enfriar lentamente, se filtra con succión y se seca. El
 fumarato de 1-[2-(3-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]-
 10 -3-[2-cianofenoxi]-propanol-2 funde a 165-167°C.

Análogamente se obtienen:

Fumarato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-eti-
lamino]-3-fenoxipropanol-2, p.f. 186°C;

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

Clorhidrato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-
-etilamino]-3-(3-toliloxi)-propanol-2, p.f. 149 a 150°C;

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

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

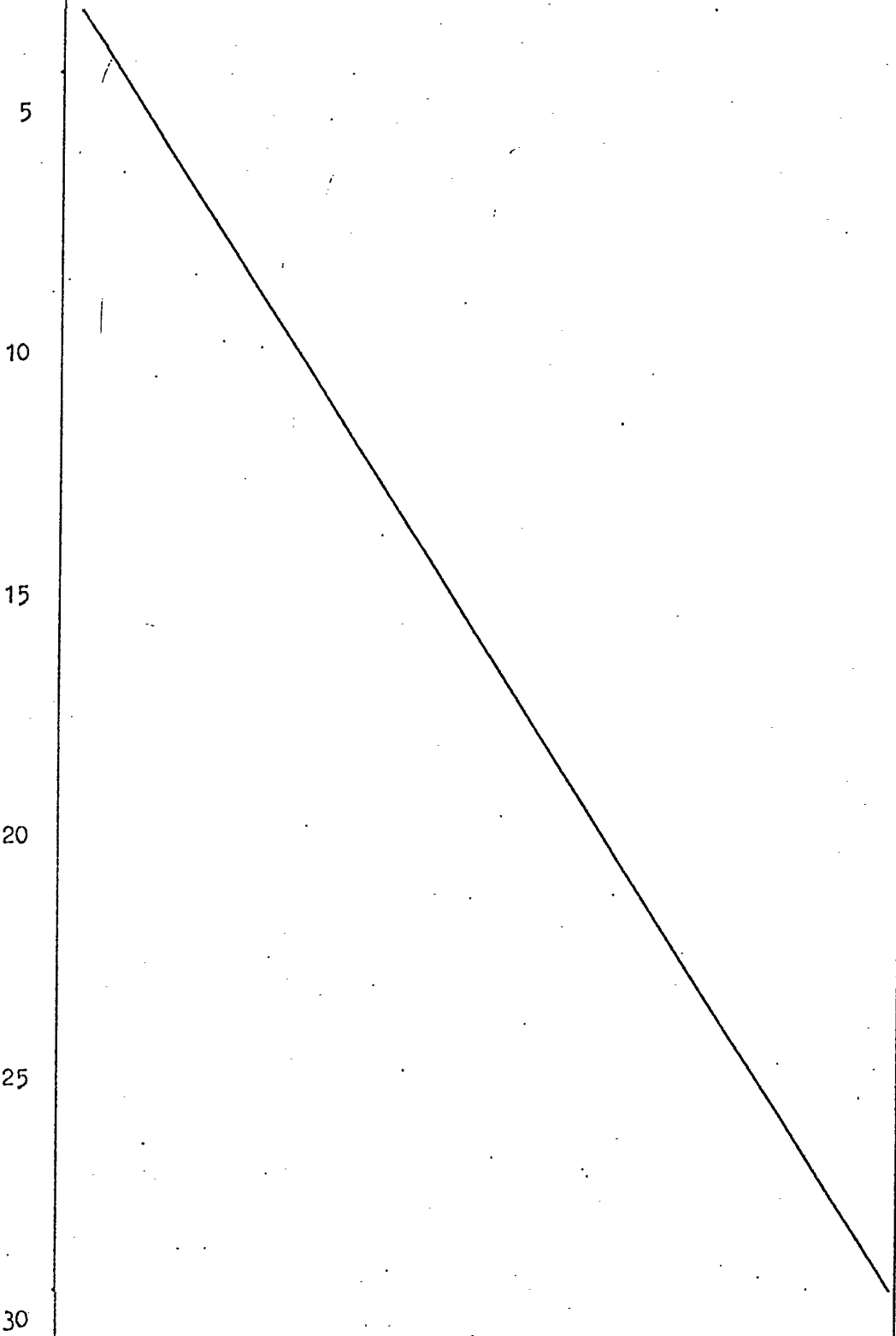
Clorhidrato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-
-etilamino]-3-[4-carboxamidofenoxi]-propanol-2, p.f.
 179 a 180°C;

25 Clorhidrato de 1-(2-fenil-2-hidroxi-etilamino)-3-
-(2-cianofenoxi)-propanol-2, cristales incoloros;

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

Formiato de 1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-
 30 -etilamino]-3-fenoxipropanol-2, cristales incoloros.

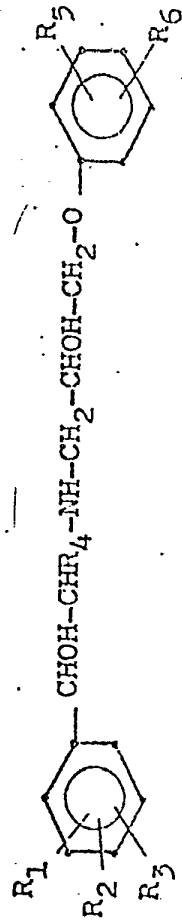
1 De modo correspondiente al del ejemplo anterior se preparan también los compuestos indicados en la tabla:



1
5
10
15
20
25
30
24117

Tabla

Compuestos de la fórmula



Número	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	Sal *	/p.f. [°C]
1	H	H	H	CH_3 (eritro)	2-CN	H	Cl	169-170
2	H	H	H	CH_3 (treo)	2-CN	H	FU	177-179
3	4-OH	3-OH	2- CH_3	H	4- CH_3	H	Cl	244 (descomposición)
4	4-OH	H	H	H	3-CN	H	Cl	154-156
5	4-OH	H	H	H	2- CH_3	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_3	H	FU	122
9	3-OH	5-OH	H	H	4-CN	H	FU	152-155
10	4-OH	H	H	H	4-O CH_3	H	Cl	142-143

Continuación de la tabla 1

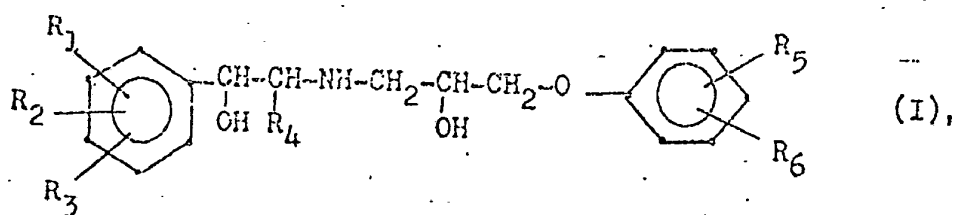
Número	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Sal * /p.f. [°C]
11	4-OH	H	H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	Cl / 177-179
12	3-Cl	4-Cl	H	H	H	H	FO / 189-190
13	4-OH	3-NH ₂	H	H	2-CH ₃	H	Cl / 210 (descomposición)
14	4-OH	3-NH-COCH ₃	H	H	2-CH ₃	H	Cl / 158-159
15	4-OH	H	H	H	4-CH ₂ -CONH ₂	H	FU / 171-172
16	4-OH	3-OCH ₃	H	H	4-CH ₃	3-CH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

* Cl: clorhidrato FU: fumarato FO: formiato

- REIVINDICACIONES -

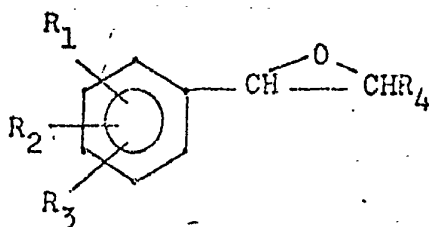
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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 un compuesto de la fórmula

1

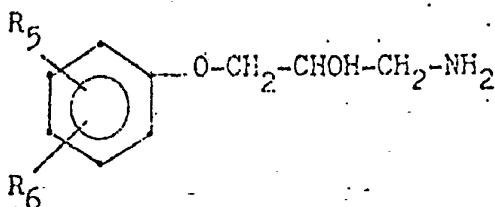


(VIII)

5

en la que R₁ a R₄ tienen los significados anteriormente indicados, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

10



(IX)

15

en la que R₅ y R₆ tienen los significados anteriormente indicados, y, eventualmente, se separan los grupos protectores; y porque los racematos resultantes se desdoblán 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.

20

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

25

30

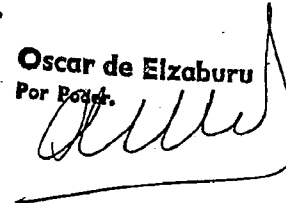
1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

5 Madrid, 07.DIC.1977

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

DNM 30

24117

