



ESPAÑA

10 ES	11 464834	10 A1
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	
	7-12-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 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	No 455.942

64 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-III Verfahren 4-Div. III

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.- 67.527)

UNE A-4 MOD. 3108

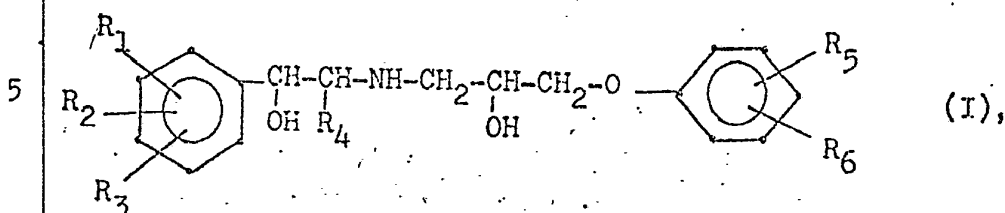
Concedido el Registro de acuerdo UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria a junta.

MCG.

20 JUL. 1978

POOR QUALITY

1 La invención se refiere a nuevos derivados de 2-  
-fenil-2-hidroxiethylamina 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 grupo  
hidroxi, amino, alcoholo, alcoxi o acilamido;

20  $R_2$  : un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, 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, hidroxi, 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-hidroxi ó 4-cloro,

30  $R_2$  signifique hidrógeno,

- 1           R<sub>3</sub> signifique hidrógeno,  
            R<sub>4</sub> signifique metilo y  
            R<sub>5</sub> signifique hidrógeno o 2-halógeno,  
            R<sub>6</sub> no representa 4-hidroxi o 4-benciloxi.

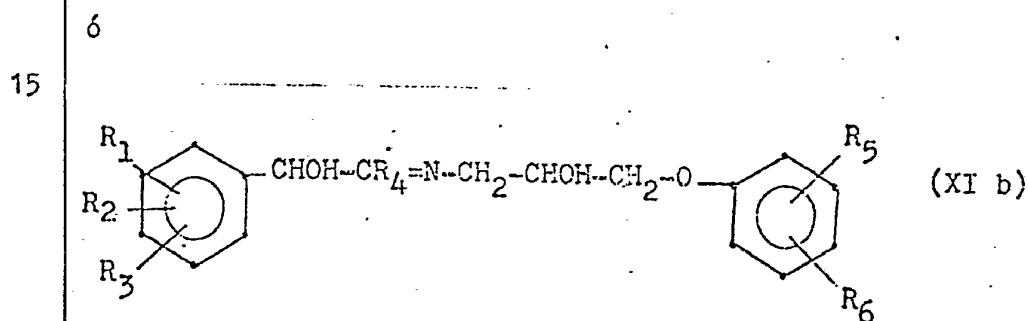
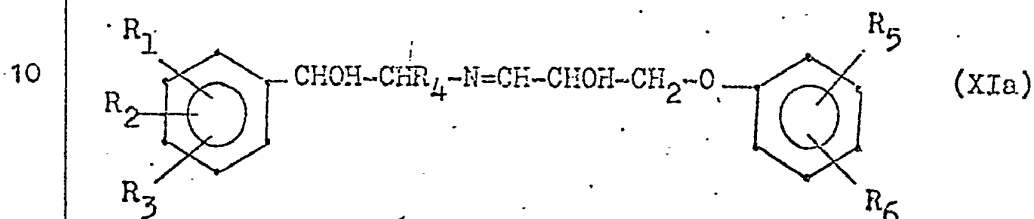
5           Cuando en las definiciones anteriores son mencio-  
nados grupos alcohilo o alcoxi, u otros grupos que contie-  
nen grupos alcohilo o alcoxi, se entienden los grupos alco-  
hilo o alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y que  
10          pueden ser de cadena recta o ramificada. Los 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:

- R<sub>1</sub> : átomo de hidrógeno, cloro o bromo, grupo hidroxilo, al-  
          cohilo 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<sub>2</sub> : átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, alcohilo con 1 ó 2  
          átomos de carbono, sobre todo metilo, o alcoxi con 1  
          ó 2 átomos de carbono, sobre todo metoxi;  
R<sub>3</sub> : átomo de hidrógeno, cloro o bromo, grupo hidroxilo, al-  
          cohilo 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<sub>4</sub> : átomo de hidrógeno o grupo metilo;  
R<sub>5</sub> : átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, alcohilo 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 hidroxilo, ciano, carboxi, carboxamido, benciloxi o amino, un grupo carbalcoxi, alcoholencarboxamido o acilamido, que en cada caso contienen hasta 3 átomos de carbono.

5 Los nuevos compuestos pueden ser preparados por el siguiente procedimiento conocido de por sí, en el que se efectúa una reducción de bases de Schiff de las fórmulas



20 con hidrógeno y con los catalizadores de hidrogenación habituales, o con hidruros complejos, y, eventualmente, una separación de grupos protectores existentes.

25 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.

30 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

1 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 cardíacos activos selectivamente, ya que unen un efecto inótro  
10 po 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  
15 1 Mg de sustancia activa/ml, son para

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

y para

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

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.  
25

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.  
30

1 Seguidamente se indican ejemplos de formulaciones.

Tabletas

Composición:

5 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etil-amino]-3-(4-cianofenoxi)-propanol-(2)  
 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.

15 Supositorios

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 El siguiente ejemplo debe ilustrar más detallada-

1 mente el procedimiento de preparación de las sustancias ac-  
tivas:

Ejemplo

5 Sulfato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-eti-  
lamino]-3-[2-metoxifenoxi]-propanol-2

19,9 g de 1-amino-2-(2-metoxifenoxi)-propanol-2  
se disuelven conjuntamente con 28,6 g de semiacetal de 4-  
-benciloxi-fenilgloxal (p.f. 77-80°C) en 500 ml de meta-  
10 nol, por calentamiento a 40°C. Se deja en reposo durante  
la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se en-  
fría a -10°C y se añaden en porciones 7,4 g de boro hidru-  
ro de sodio. En tal caso y en la reacción posterior durante  
cinco horas, la temperatura no debe subir de 0°C. Se deja  
15 en reposo durante la noche en el frigorífico y se separan  
por filtración con succión los cristales precipitados de  
1-[2-(4-benciloxifenil)-2-hidroxi-etil-amino]-3-[2-meto-  
xi-fenoxi]-propanol-2. Se disuelve en 20 veces la cantidad  
de metanol, se añade a ello paladio/carbón, y se elimina  
20 el grupo protector bencílico por hidrogenación catalítica.  
Después de la separación del catalizador por filtración con  
succión, el disolvente se separa por destilación en vacío,  
el residuo se disuelve en caliente en un poco de alcohol y  
se añade la cantidad calculada de ácido sulfúrico concen-  
25 trado. El sulfato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etil-  
-amino]-3-[2-metoxifenoxi]-propanol-2 se separa lenta-  
mente por cristalización, se filtra con succión y después  
se seca; p.f. 187-188°C.

Análogamente se obtienen:

30 Fumarato de 1-[2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-eti-

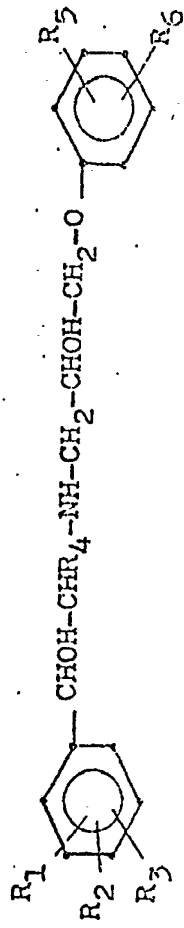
- 1 -etilamino 7-3-fenoxipropanol-2, p.f. 186°C;  
Clorhidrato de 1-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-  
-etilamino 7-3-(3-toliloxi)-propanol-2, p.f. 149 a 150°C;  
Clorhidrato de 1-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-  
5 -etilamino 7-3-(4-toliloxi)-propanol-2, p.f. 146°C;  
Clorhidrato de 1-2-(3-hidroxifenil)-2-hidroxi-  
-etilamino 7-3-(4-toliloxi)-propanol-2, p.f. 138 a 140°C;  
Fumarato de 1-2-(3-hidroxifenil)-2-hidroxi-eti-  
lamino 7-3-(2-cianofenoxi)-propanol-2, p.f. 165 a 167°C;  
10 Clorhidrato de 1-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxi-  
-etilamino 7-3-4-carboxamidofenoxi 7-propanol-2, p.f.  
179 a 180°C;  
Clorhidrato de 1-(2-fenil-2-hidroxi-etilamino)-3-  
-(2-cianofenoxi)-propanol-2, cristales incoloros;  
15 Clorhidrato de 1-2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hi-  
droxi-etilamino 7-3-(4-toliloxi)-propanol-2, p.f. 169 a  
170°C;  
Formiato de 1-2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-  
-etilamino 7-3-fenoxipropanol-2, cristales incoloros.  
20 De modo correspondiente al del ejemplo anterior  
se preparan también los compuestos indicados en la tabla:

25

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Tabla Compuestos de la fórmula



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>	Sel* / 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

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Continuación de la tabla 1

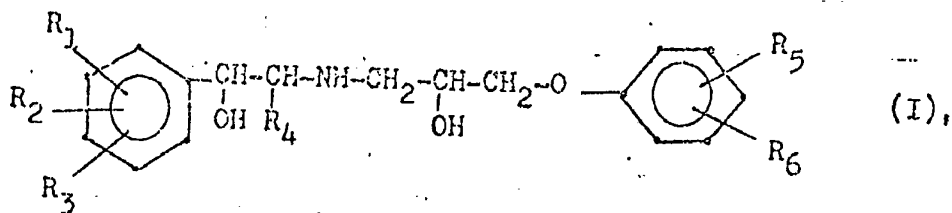
Número	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sal* / p.f. [°C]
11	4-OH	H	H	H	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	Cl / 177-179
12	3-Cl	4-Cl	H	H	H	H	FO / 189-190
13	4-OH	3-NH <sub>2</sub>	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	Cl / 210 (descomposición)
14	4-OH	3-NH-COCH <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

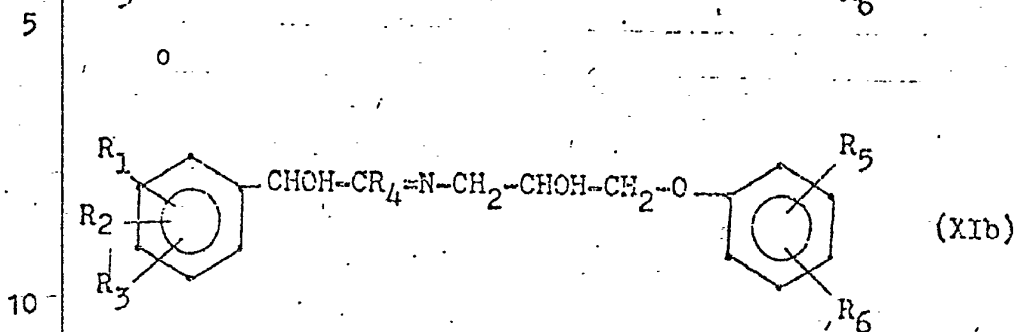
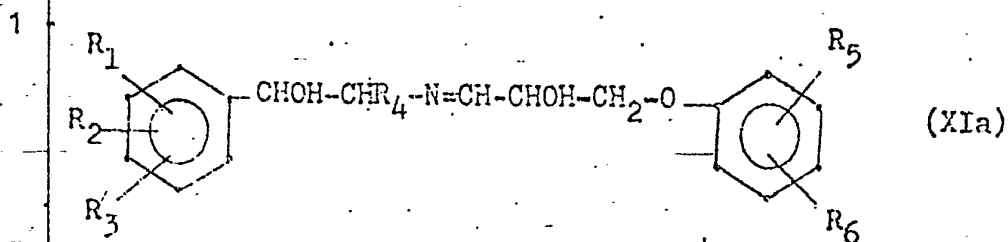
## - REIVINDICACIONES -

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 antipodas ópticos individuales, así como las sales correspondientes, caracterizado porque una base de Schiff de la fórmula



en donde  $R_1$  a  $R_6$  tienen los significados anteriormente indicados, se reduce con hidrógeno y con catalizadores habituales de hidrogenación o con hidruros complejos, y eventualmente, se separan grupos protectores existentes; 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.

15

20

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

25

30

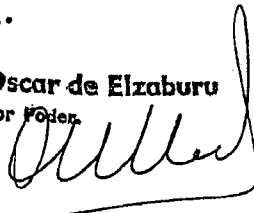
1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce 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