

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	464,837	
	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. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYC   AG1X	Nº 455.942

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

71 SOLICITANTE (S)	(Case 1/557-VI Verfahren 7- Div. VI)
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.

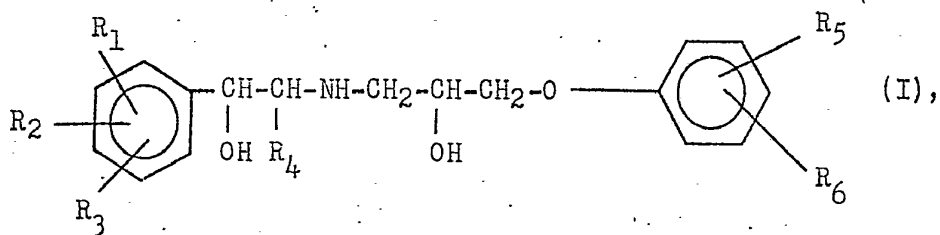
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 67.530)
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ	

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

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

La invención se refiere a nuevos derivados de 2-fenil-2-hidroxietilamina 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 bases de la fórmula I pueden presentarse, como racematos, como mezcla de racematos o en forma de antípodas ópticos

15 individuales, o pueden estar contenidos en las

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 acilamino;

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, amino, ciano, carboxilo, carbalcoxi, carboxamido, alcoholilencarboxamido o acilamido, con la condición de que en el caso de que

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

30

28117

$R_2$  signifique hidrógeno,

$R_3$  signifique hidrógeno

$R_4$  signifique metilo y

$R_5$  signifique hidrógeno o 2-halógeno,

5  $R_6$  no representa 4-hidroxi o 4-benciloxi.

Quando 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 grupos acilamido se derivan de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores o de ácidos alcan sulfónicos inferiores, y los grupos alcoholencarboxamido contienen grupos alcoholeno inferiores.

15 Son de destacar los siguientes significados para los sustituyentes:

$R_1$  : átomo de hidrógeno, cloro o bromo, grupo hidroxí, 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;

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

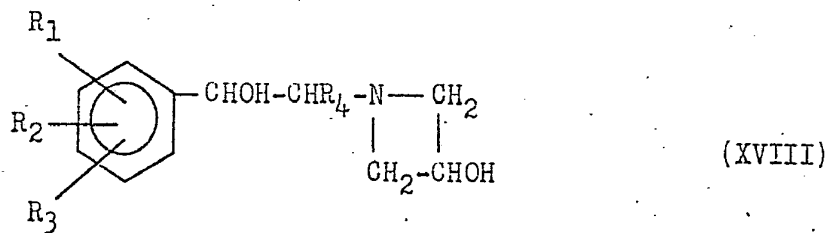
25  $R_3$  : átomo de hidrógeno, cloro o bromo, grupo hidroxí, alcohol con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo, o alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metoxi;

$R_4$  : átomo de hidrógeno o grupo metilo;

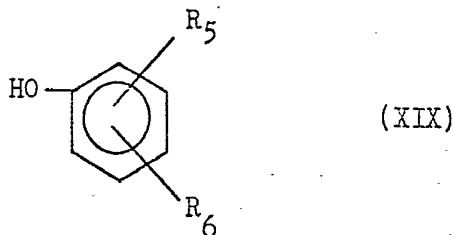
30  $R_5$  : átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, alcohol

con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metilo, al  
coxi con 1 ó 2 átomos de carbono, sobre todo metoxi,  
un grupo hidróxi, ciano, carboxi, carboxamido, ben  
ciloxi o amino, un grupo carbalcoxi, alcohilencar  
boxamido o acilamido, que en cada caso contienen has-  
ta 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 azetidinoles de la fórmula



con fenoles de la fórmula



y, eventualmente, una separación de grupos protectores  
existentes.

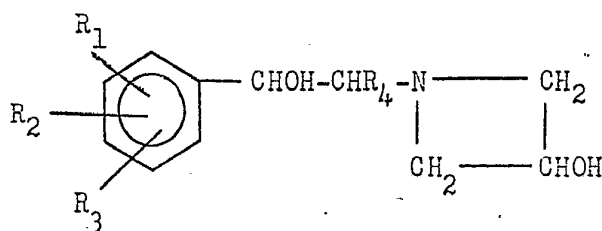
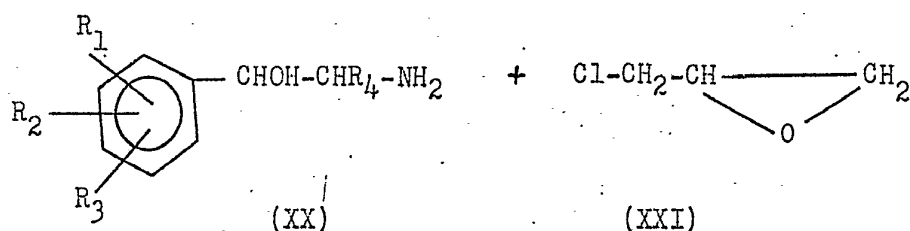
25

La reacción se realiza a temperatura eleva-  
da, convenientemente en un disolvente o mezcla de disol-  
ventes anhidros, de alto punto de ebullición, por ejem-  
plo en alcohol bencílico, en presencia de un hidróxido de  
metal alcalino, de preferencia bajo una atmósfera de ni-  
trógeno. El procedimiento sirve en general para la obten-

30

ción de los compuestos de la fórmula I que no contienen grupos hidroxil fenólicos.

Una posibilidad para la preparación de las sustancias de partida se indica en el siguiente esquema 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.

20

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.

25

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.

30

dores, antihipertensores y antiarrítmicos. Pueden ser utilizados, por ejemplo, como sustancias activas de agentes cardiacos activos selectivamente, ya que unen un efecto inótropo positivo con sólo un ligero efecto aumentador de la frecuencia cardiaca.

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 µg de sustancia activa/ml, son para 1- $\int$ 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino $\int$ -3-(4-cianofenoxi)-propanol-(2) A: + 37%, F: + 7%,

y para

1- $\int$ 2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietilamino $\int$ -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.

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.

Seguidamente se indican ejemplos de formulaciones.

#### Tabletas

Composición:

1- $\int$ 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino $\int$ -3-(4-cianofeno

-xi)-propanol-(2)

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

5 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.

10 Supositorios

Composición:

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

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

Cápsulas

Composición:

1- $\left[2-(3,5\text{-dihidroxifenil})-2\text{-hidroxi-etil-amino}\right]$

20 -3-(4-toliloxi)-propanol-2	10 partes en peso
Lactosa	490 partes en peso
Fécula de maíz	400 partes en peso

25 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 activas:

Ejemplo

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

fenoxi)-propanol-2

2 g de 1-(2-fenil-2-hidroxietil)-azetidinol-3 se disuelven en 15 ml de alcohol bencílico y se añaden 1,25 g de 2-cianofenol y 0,1 g de hidróxido de potasio. Después, y con agitación, se calienta durante 5 horas a alrededor de 140°C. Después de enfriamiento se añade éter y se extrae tres veces por agitación con 15 ml de ácido clorhídrico 2 n cada vez. La fase acuosa se lava con éter y se ajusta hasta alcalinidad con hidróxido de sodio. Las porciones básicas se disuelven en éter y se lavan con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y a continuación se separa el éter por destilación. El residuo básico remanente se disuelve en acetato de etilo y se mezcla con ácido clorhídrico etéreo hasta reacción débilmente ácida. El clorhidrato se obtiene como producto cristalizado incoloro.

Análogamente se obtienen:

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

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-(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;

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

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-etilami

- no 7-3-4-carboxamidofenoxi 7-propanol-2, p.f. 179 a 180°C;
- Clorhidrato de 1-2-fenil-2-hidroxi-etilamino-3-(2-ciano  
fenoxi)-propanol-2, cristales incoloros;
- Clorhidrato de 1-2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etilami  
5 no 7-3-(4-toliloxi)-propanol-2, p.f. 169 a 170°C;
- Formiato de 1-2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-etilamino 7-  
3-fenoxi-propanol-2, cristales incoloros.

De modo correspondiente al del ejemplo ante-  
rior se preparan también los compuestos indicados en la  
10 tabla:

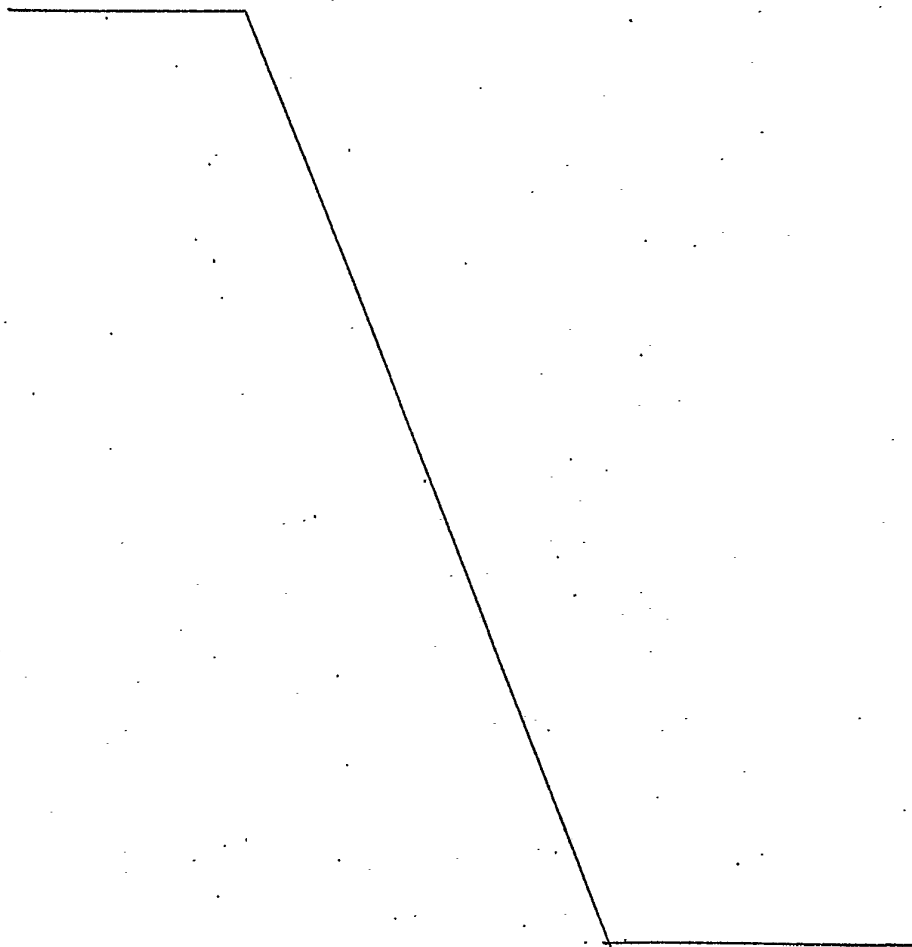
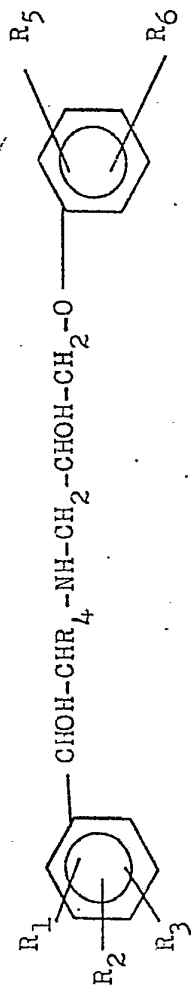


Tabla Compuestos de la fórmula



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>	Sal */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 I

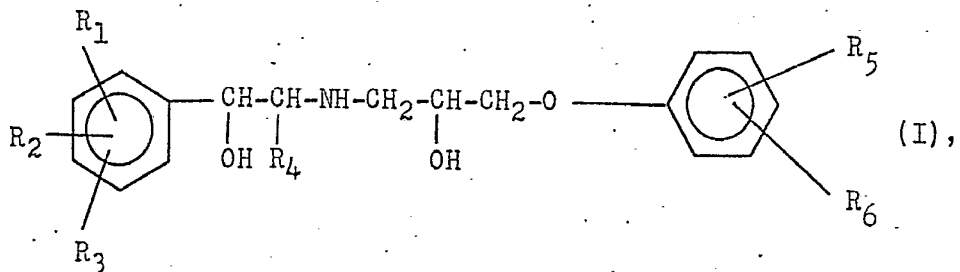
Número	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Sal*/p.f. [°C]
11	4-OH	H	H	H	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	Cl / 177-179
12	3-Cl	4-Cl	H	H	H	H	FO / 189-190
13	4-OH	3-NH <sub>2</sub>	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	Cl / 210 (descomposición)
14	4-OH	3-NH-COCH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

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-hidroxietilamina de la fórmula

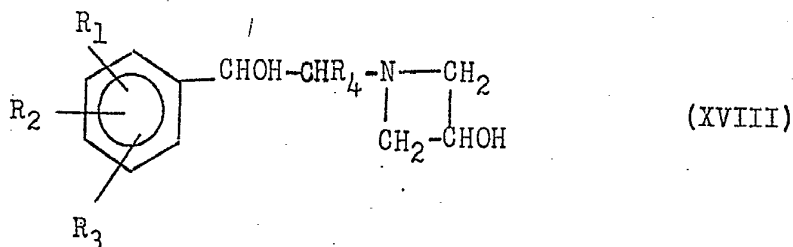


20 en la que  $R_1$  significa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alcoholilo, alcoxi o acilamido;  $R_2$  significa hidrógeno, hidroxilo, alcoholilo, alcoxi o carboxamido;  $R_3$  significa hidrógeno o halógeno, alcoholilo o alcoxi;  $R_4$  significa hidrógeno, metilo o etilo; y  $R_5$  y  $R_6$  significan hidrógeno, halógeno, alcoholilo, alcoxi, benciloxi, hidroxilo, amino, ciano, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoholilencarboxamido o acilamido;

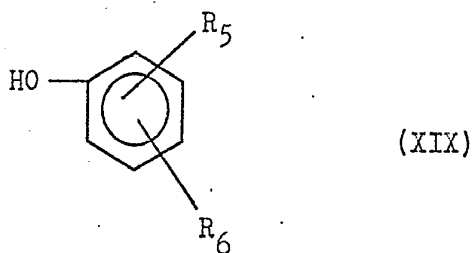
25 con la condición de que en el caso de que  $R_1$  signifique hidrógeno, 4-hidroxilo o 4-cloro;  $R_2$  signifique hidrógeno,  $R_3$  signifique hidrógeno,  $R_4$  signifique metilo, y  $R_5$  signifique hidrógeno o 2-halógeno,  $R_6$  no representa 4-hidroxilo o 4-benciloxi, en forma de racematos, mezclas de racematos y

30 antípodos ópticos individuales, así como las sales corres-

pondientes, caracterizado porque un azeditinol de la fórmula



10 en la que  $R_1$  a  $R_4$  tienen los significados anteriormente indicados, se hace reaccionar con fenoles de la fórmula



20 en la que  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados anteriormente indicados, en presencia de un hidróxido alcalino, 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.

25 2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 2-fenil-2-hidroxi-etilamina.

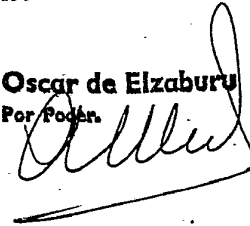
30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 07.DIC.1977

P.A.

**Oscar de Elzaburu**  
Por Poder.



28117  
fb.

