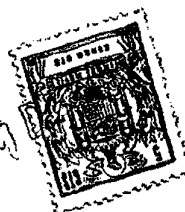


PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No. PH.16485/16914.

294393

Memoria Descriptiva



sobre:

"Procedimiento para la fabricación de derivados de
alcanolamina".

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad in-
glesa, residente en Imperial Chemical House,
Millbank, LONDRES, Inglaterra.

Este invento se refiere a nuevas composiciones
farmacéuticas que contienen derivados de alcanolamina
que poseen actividad de bloqueo adrenérgico- β y que por
tanto son útiles en el tratamiento o la profilaxis de la
5. enfermedad de arteria coronaria.

294393

Algunos derivados de 1-amino-3-fenoxi-2-propa-
nol, y determinados feniltio-análogos de los mismos, son
ya conocidos, pero no se sabía con anterioridad que com-
puestos de éstos poseen actividad de bloqueo adrenérgico-

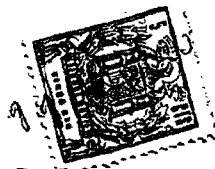
5. De acuerdo con este invento, se proporcionan com-
posiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente
activo, por lo menos un derivado de alcanolamina de la
fórmula



- en la que R1 representa hidrógeno o un radical alquilo,
alkenilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar
opcionalmente sustituido; R2 representa hidrógeno o un ra-
dical alquilo, cicloalquilo, alquenilo o aralquilo, cual-
quiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituidos,
o R1 y R2 se unen ambos con el átomo de nitrógeno adyacen-
te para formar un radical heterocíclico; R3 y R4 que pue-
den ser iguales o distintos, representan hidrógeno o radi-
cales alquilo; X representa el átomo de oxígeno o de azufre,
y el anillo bencénico (A) puede llevar opcionalmente uno o
más sustituyentes adicionales y los ésteres de la misma,
y las sales de dicho cuerpo, junto con un diluyente o so-
porte farmacéuticamente aceptable.

20. Debe tenerse presente que la definición anterior
de derivados de alcanolamina abarca todos los estereoisó-
meros de la misma y mezclas de los mismos.

25. Como valor adecuado para R1 cuando representa
un radical alquilo, puede mencionarse, por ejemplo, un
radical alquilo de no más de 10 átomos de carbono, por
ejemplo los radicales metilo, etilo o isopropilo.
- 30.



Como valor adecuado para R1 cuando representa un radical alquenilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquenilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical alilo. Como valor adecuado para R1

5. cuando representa un radical aralquilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical aralquilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical bencilo.

Como valor adecuado para R2, cuando representa un radical alquilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de no más de 20 átomos de carbono, por ejemplo los radicales etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, o l-metil-octilo.

10.

Como valor adecuado para R2 cuando representa un radical alquilo sustituido, puede mencionarse por ejemplo un radical alquilo de no más de 20 átomos de carbono que contenga un radical hidroxilo, o un radical alcoxi, por ejemplo un radical alcoxi de no más de 5 átomos de carbono, tal como el radical metoxi o n-propoxi. Como valor adecuado para

15.

R2 cuando representa un radical aralquilo opcionalmente sustituido, puede mencionarse por ejemplo un radical aralquilo de no más de 15 átomos de carbono, opcionalmente sustituido, por ejemplo con radicales hidroxilo, halógeno o alcoxi, tal como radicales alcoxi de no más de 5 átomos de carbono. Así, los valores específicos para R2 cuando re-

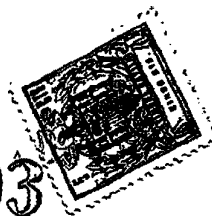
20.

presenta un radical alquilo sustituido, o un radical aralquilo, sustituido o no, son los radicales 2-hidroxilo-1, l-dimetiletilo, 2-n-propoxietilo, bencilo, l-metil-3-fenilpropilo o 4-metoxibencilo. Como valor adecuado para R2

25.

cuando representa un radical cicloalquilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical cicloalquilo, de no más de 10

30.



átomos de carbono, por ejemplo, el radical ciclopentilo. Como valor adecuado para R2 cuando representa un radical alquenilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquenilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical alilo.

5.

Como valor adecuado para el grupo $-NR_1R_2$, cuando representa un radical heterocíclico, puede mencionarse, por ejemplo, un radical heterocíclico que contenga nitrógeno, de 5 o 6 elementos.

10.

Como valores adecuados R3 y R4, cuando representan radicales alquilo, pueden mencionarse, por ejemplo, radicales alquilo de no más de 5 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo.

15.

Como sustituyentes adicionales, opcionales y adecuados en el anillo bencénico (A) pueden mencionarse, por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados de átomos halógenos, por ejemplo átomos de fluor, cloro, bromo o iodo, y radicales alquilo, alcoxi y alquiltio, por ejemplo radicales alquilo, alcoxi o alquiltio de no más de 10

20.

átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo, etilo, isopropilo t-butilo, t-amilo, metoxi, etoxi, n-butoxi o metiltio y radicales acilo, tal como radicales alcanilo, aralcanilo o arilo, de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical acetilo o benxilo, y el radical

25.

hidroxi, y radicales halogeno alquílicos, por ejemplo radicales halógeno alquílicos de no más de 5 átomos de carbono, tal como radical trifluorometilo, y radicales arilo, ariloxi, alquilariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, aralquilo y aralcoxi, tales como radicales arilo ariloxi

30.

alquilariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, aralquilo



294393

- y aralcoxi, tales como radicales arilo ariloxi alquilariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, aralquilo o aralcoxi, de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo los radicales fenilo, fenoxi, 4-toliloxi, feniltio, fenilsulfonilo, anilino, bencilo, α , α -dimetilbencilo o benciloxi, y el grupo nitro y los radicales alquenilo.
- 5.

Los derivados de alcanolamina susceptibles de usarse como ingredientes activos en las composiciones

- farmacéuticas de este invento, incluyen por ejemplo los conocidos compuestos 1-(2-clorofenoxi)- y 1-(2,6-dimetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol y los nuevos derivados de alcanolamina descritos en los ejemplos 10 a 35 siguientes. Como compuestos de valor especial, pueden citarse, por ejemplo el conocido compuesto 1-(2-clorofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol y los nuevos compuestos 1-(3-toliloxi)-, 1-(4-toliloxi)-, 1-(2,3-dimetilfenoxi)-, 1-(2,4-dimetilfenoxi)-, 1-(3,4-dimetilfenoxi)-, 1-(3,5-dimetilfenoxi)-, 1-(3-etil-5-metilfenoxi)-, 1-(3-clorofenoxi)-, 1-(2,3-diclorofenoxi)-, 1-(3-fluorofenoxi)-, 1-(4-cloro-3-metilfenoxi)-, 1-(3-metoxifenoxi)-, 1-(2-hidroxifenoxi)-, 1-(3-nitrofenoxi)-, 1-(3-trifluorometilfenoxi)-, 1-(2-fenilfenoxi)-, 1-(2-fenoxifenoxi)-, 1-(3-fenoxifenoxi)-, 1-(2-benzoil-5-metoxifenoxi)-, 1-(4-anilino-fenoxi)-, y 1-(2-(4-toliloxi)fenoxi)- 3-isopropilamino-2-propanol, y 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)-2-propanol, 1-(2,3-diclorofenoxi)-3-s-butilamino-2-propanol, 1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol, y las sales de los mismos; y los compuestos preferidos de estos, son 1-(3-toliloxi)-, 1-(3,5-dimetilfenoxi)-, 1-(3-clorofenoxi)-, 1-(2,3-diclorofenoxi)-, 1-(3,5-dicloro-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

294393



fenoxi)-, 1-(2-fenoxifenoxi)- y 1-(2-(4-toliloxi)fenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, y 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)-2-propanol y 1-t-butilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, y las sales de los mismos.

5. Como ésteres adecuados de alcanolamina pueden citarse, por ejemplo, O-esteres derivados de un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado por ejemplo un ácido de no más de 20 átomos de carbono tal como el ácido acético, palmítico, estearico u oleico, u O-esteres derivados de un ácido carboxílico aromático, por ejemplo tal como un ácido de no más de 15 átomos de carbono, tal como el ácido benzoico.

10. Como sales adecuadas de las alcanolaminas y esterres de alcanolamina que pueden usarse como igredientes activos con las composiciones farmacéuticas de este invento, pueden citarse las sales ácidas de adición tal como sales derivadas de ácidos inorgánicos, por ejemplo cloruros, bromuros, fosfatos o sulfatos, o sales derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, silicilatos, citratos, benzoatos, β -naftoatos, adipatos, o 1,1-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoatos), o sales derivadas de resinas sintéticas acídicas, por ejemplo resinas sulfonadas de poliestireno, tal como "Zeo-Karb" 225 (Zeo-Karb es una Marca Comercial-1). Las sales relativamente insolubles, por ejemplo los 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoatos), tienen la ventaja de que proporcionan niveles prolongados del medicamento, en sangre.

15. Las composiciones farmacéuticas a que este invento se refiere, pueden presentar la forma de tableta, cápsulas, soluciones acuosas u oleaginosas, suspensiones en
- 20.
- 25.
- 30.

294393



agua o aceite, emulsiones, soluciones o suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas, o polvos dispersables.

- Las tabletas adecuadas pueden formularse por mezcla del ingrediente o ingredientes activos con excipientes farmacéuticos conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, tal como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, agentes de desintegración, por ejemplo almidón o fécula de maíz o ácido algínico, agentes de aglutinación, por ejemplo almidón o fécula, gelatina o mucílago de acacia, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesia, ácido esteárico o talco. Estas tabletas pueden revestirse opcionalmente por técnicas conocidas, con objeto de retardar la desintegración en el estómago, proporcionando así una acción sostenida durante un período prolongado.
- 5.
- 10.
- 15.

- La suspensión y emulsiones acuosas u oleaginosas de este invento contiene en general un agente edulcorante, por ejemplo glicerol, dextrosa o sucrosa y un agente oloroso, por ejemplo vainilla o extracto de naranja, con objeto de proporcionar un producto sabroso. La suspensiones acuosas de este invento pueden contener también agentes de suspensión o espesado, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, agentes de mojadura, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, y agentes de conservación, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo.
- 20.
- 25.

- Las emulsiones de este invento pueden contener el ingrediente o ingredientes activos disueltos en un aceite de origen vegetal o animal, por ejemplo aceite de cacahuet o aceite de hígado de bacalao, y pueden también
- 30.

110
294393



contener agentes edulcorantes y agentes olorosos, que ventajosamente, pueden ser aceites esenciales. Dichas emulsiones pueden contener también agentes emulsionadores y de dispersión, por ejemplo lecitina de soja, monooleato de polioxiatileno-sorbitan, goma de acacia, goma tragacanto o caseína y agentes de conservación, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, y antioxidantes tales como galato de propilo.

5. Las soluciones oleaginosas de este invento
10. contienen análogamente los ingredientes activos en solución en un aceite de origen vegetal o animal y pueden contener opcionalmente agentes aromatizantes para encubrir el sabor y mejorar la aceptabilidad bucal. Estas soluciones oleaginosas pueden ventajosamente llenarse en
15. cápsulas de gelatina blanca. Las soluciones oleaginosas, pueden contener también agentes edulcorantes, por ejemplo azúcar batido con clara de huevo, en cuyo caso la fase oleaginosas puede contener además un agente de suspensión por ejemplo cera de abejas, para mantener las propiedades
20. de redispersión de la suspensión.

- Las composiciones orales en forma de cápsulas de gelatina pueden estar constituidas por cápsulas que contengan ingredientes activos solamente, o dichas cápsulas pueden contener los ingredientes activos mezclados con diluyentes inertes, por ejemplo lactosa o sorbitol.
- 25.

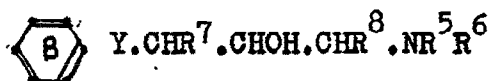
- Las suspensiones estériles inyectables, acuosas, de este invento, pueden contener un agente de suspensión o espesamiento, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, y un agente de mojadura o dispersión, por ejemplo un condensado de óxido de polietileno-fenol, por ejemplo el
- 30.



294333

- producto de condensación de octilcresol, con alrededor de 8 a 10 proporciones moleculares del óxido de etileno. Las soluciones oleaginosas estériles e inyectables de este invento, pueden prepararse partiendo de un aceite inyectable no-tóxico, por ejemplo aceite de cacahuet u oleato de etilo, y pueden contener, adicionalmente,
5. agentes de gelificación por ejemplo estearato de aluminio, para retardar la absorción en el interior del cuerpo. Estas preparaciones inyectables, acuosas y oleaginosas,
10. pueden contener uno o más agentes de conservación, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o n-propilo, o clorobutanol.

- La mayoría de los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas de este invento, son compuestos nuevos. De acuerdo con otra característica de este invento, por tanto, se proporcionan derivados de alcanolamina de la fórmula
- 15.



- en la que Y representa el átomo de oxígeno; R5, R7 y R8, representan hidrógeno; R6 representa el radical etilo y el radical benceno, (B) representa el radical 4-cloro-3-metilfenilo o 3,5-dimetilfenilo, o bien R6 representa el radical n-propilo, y el radical benceno (B) representa el radical 3-tolilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,5-diclorofenilo, o 3-metoxifenilo, o en la que Y representa el átomo de oxígeno, R5 representa hidrógeno o un radical alquílico, opcionalmente sustituido, o un radical alquenoilo o aralquilo, R6 representa una cadena alquílica ramificada, el radical alquilo sustituido, el radical cicloalquilo o
- 20.
- 25.



294333

- alquenilo, o un radical aralquilo de más de 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido; R7 y R8, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o radicales alquilos, y el anillo bencénico (B) lleva un sustituyente en la posición 3 o 4 solamente, o lleva un sustituyente en la posición 2 solamente, quee es un sustituyente hidroxil, nitro o iodo, o un sustituyente acilo, arilo, ariloxi, alquilariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, aralquilo o aralcoxi, o lleva 2, 3, 4 o 5 sustituyentes,
5. o cuando Y representa el átomo de azufre, R5 representa hidrógeno y R6, R7, R8 y B tienen los mismos significados que R2, R3, R4 y A respectivamente y los esteres de los mismos, y sus sales, pero excluyendo: 1-(4-clorofenoxi)-3-(1-metil-2-feniletilamino)-2-propanol, 1-(2,6-dimetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 1-(4-t-amilfenoxi)-3-isobutilamino-2-propanol, 1-(4-t-amilfenoxi)-3-isoamilamino-2-propanol, 1-(4-t-amilfenoxi)-3-isorpopilamino-2-propanol, 1-(4-t-butilfenoxi)-3-isoamilamino-2-propanol, 1-(4-clorofenoxi)-3-ciclohexilamino-2-propanol,
10. 1-(4-clorofenoxi)-3-isoamilamino-2-propanol, 1-isobutilamino-3-(2-metoxifenoxi)-2-propanol y 1-(N-isopropil-N-metilamino)-3-(2-metoxifenoxi)-2-propanol y las sales de los mismos.
- 15.
- 20.

25. Deben tenerse presente que la definición anterior de nuevos derivados de alcanolamina, comprende todos los estereoisómeros posibles de los mismos, y mezclas de los mismos.

30. Los valores adecuados para R5 a R8 y B son los de R1 a R4 y A respectivamente, antes mencionados y que están comprendidos en la definición anterior de los de-



294303

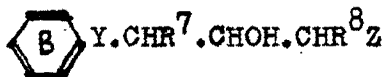
rivados de alcanolamina de este invento. Análogamente, los ésteres y sales adecuados de los antes indicados.

Los derivados nuevos de alcanolamina de este invento, especialmente valiosos, son los antes mencionados.

5.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los derivados de alcanolamina de este invento, que comprende la interacción de un compuesto halógeno de la fórmula

10.



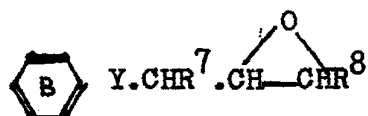
en la que Z representa un átomo halógeno y R7, R8, B e Y tienen los significados antes indicados, con una amina de la fórmula NHR_5R_6 en la que R5 y R6 tienen los significados antes expuestos

15.

Como valor adecuado para Z, puede citarse, por ejemplo, un átomo de cloro o de bromo. La interacción puede acelerarse convenientemente, o completarse, por la aplicación de calor, y puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente inerte.

20.

De acuerdo con otra característica de este invento se proporciona un procedimiento para la preparación de derivados de alcanolamina de este invento, que comprende la interacción de un epóxido de la fórmula



en la que R7, R8, B e Y tienen los significados antes indicados, con una amina de la fórmula NHR_5R_6 , en la

294393



que R5 y R6 tienen los significados anteriores.

La interacción que implica un epóxido, puede acelerarse convenientemente o terminarse por la aplicación de calor, y puede realizarse en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol.

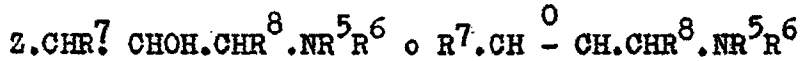
5.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los derivados de alcanolamina de este invento, que comprende la interacción de un compuesto de la fórmula



10.

-en la que Be Y tienen los significados antes indicados, con un compuesto de la fórmula



en la que R5 a R8 y Z tienen los significados antes indicados.

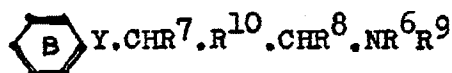
15.

La interacción últimamente indicada, puede realizarse convenientemente en presencia de un agente fijador de ácido. Como variante, puede utilizarse como material de partida, un derivado de metal alcalino del fenol o tiofenol que reaccione, por ejemplo el derivado sódico o potásico.

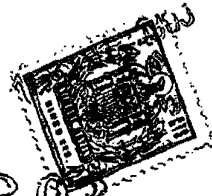
20.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de derivados de alcanolamina de este invento, que comprende la hidrogenolisis de un compuesto de la fórmula

25.

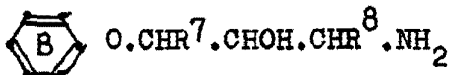


294393



- en la que R6 a R8, B e Y tienen los significados antes indicados, R9 representa un radical hidrogenolizable y R10 representa el radical carbonilo (CO), el radical hidroximetileno (CHOH) o un radical de la fórmula CHOR_{11} , en la que R11 representa un radical hidrogenolizable, o R6 tiene la misma significación que R5, y R10 representa un radical de la fórmula CHOR^{11} en la que R11 tiene el significado antes dicho.
- 5.
10. Debe tenerse presente que cuando, en el material de partida, R9 representa un radical hidrogenolizable, R5 en el producto, representa hidrógeno.
- Como valor adecuado para R11, y para R9, cuando representa un radical hidrogenolizable, puede citarse, por ejemplo, el radical bencilo. La hidrogenolisis, puede realizarse, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, por ejemplo, hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol.
- 15.
20. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los derivados de alcanolamina de este invento, en los que Y representa el átomo de oxígeno, R5 representa hidrógeno y R6 representa un radical de la fórmula $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$, en la que R12 representa hidrógeno y R13
25. representa un radical alquílico de cadena ramificada, un radical aralquílico o un radical arílico opcionalmente sustituidos, o R12 representa un radical alquílico y R13 representa un radical aralquílico, o un radical arílico, opcionalmente sustituido, que consiste en la
30. interacción de un aminoderivado de la fórmula

2943



5. -en la que R7, R8 y B tienen los significados antes indicados, para el caso en que Y representa el átomo de oxígeno, con un compuesto de carbonilo de la fórmula R₁₂CO.R₁₃ en la que R12 y R13 tienen los siguientes significados antes indicados, en condiciones de reducción.

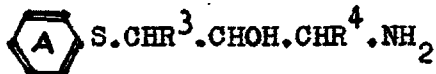
10. Las condiciones adecuadas de reducción son las proporcionadas por la presencia de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo platino, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol, y/o en el caso de que en el compuesto de carbonilo citado que se utiliza como material de partida, R12 represente un radical alquilo, en un exceso del compuesto de carbonilo usado como material de partida, o por la presencia de un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro sódico, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol acuoso, y/o en un exceso del compuesto de carbonilo, usado como material de partida.

20. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina de este invento, en los que Y representa el átomo de azufre, R5 representa hidrógeno y R6 representa un radical de la fórmula -CHR₁₄R₁₅, en el que R14 representa hidrógeno o un radical alquilo, y R15 representa un radical aralquilo, o un radical arilo, opcionalmente sustituido, que comprende la interacción de un aminoderivado de la fórmula

25.



294393

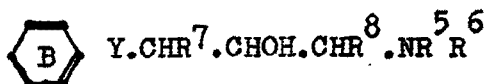


-en la que R3, R4 y A tienen los significados antes indicados- con un compuesto de carbonilo de la fórmula $\text{R}_{14} \cdot \text{CO}_{15}$, en la que R14 y R15 tienen los significados antes indicados, en condiciones de reducción.

5. Las condiciones de reducción apropiadas, son las antes descritas para la reacción correspondiente en la que Y representa el átomo de oxígeno.

10. Debe tenerse presente que los amino derivados citados pueden producirse "in situ" por ejemplo por reducción de la α -diazoketona, α -azidoketona, α -hidroxiaminoketona, α -nitroketona, α -nitro-alcohol, cianhidrina o cianuro de acilo, correspondientes.

15. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los derivados de alcanolamina de este invento, en el que el anillo bencénico (B), lleva un hidroxisustituyente, y opcionalmente puede estar más sustituido, que comprende la hidrogenólisis de un compuesto de la fórmula



20. -en la que R5 a R8 e Y tienen los significados anteriormente indicados, y el anillo bencénico (B) lleva un sustituyente de la fórmula $-\text{OR}_{11}$, en la que R11 tiene el significado antes indicado, y el anillo bencénico (B) puede opcionalmente, estar más sustituido.

25. Como antes se ha indicado, un valor adecuado



294393

para R11 es, por ejemplo, el radical bencilo. La hidrogenólisis puede realizarse, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, por ejemplo hidrogenación en la presencia de un catalizador de paladio sobre carbón en un diluyente disolvente inerte, por ejemplo atanol.

5.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de esteres de alcanolamina de este invento, que comprende la interacción del derivado de alcanolamina correspondiente, o de una sal del mismo, con un agente de acilación.

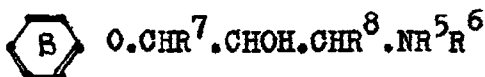
10.

Como agentes de acilación adecuados, pueden mencionarse haluros de ácidos o anhídridos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, saturados o no, o de ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo anhídrido acético o cloruro de benzoilo. La acilación puede realizarse en un diluyente o disolvente que, en el caso de usar un anhídrido de ácido como agente de acilación, puede ser convenientemente el ácido del que se deriva el anhídrido.

15.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina a que este invento se refiere, en los que Y representa el átomo de oxígeno, y el anillo bencénico (B) lleva un sustituyente arilsulfonilo, que comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula

25.



en la que R5 a R8 tienen los significados indicados anteriormente en el caso en que Y representa el átomo de oxígeno y el anillo benceno (B) lleva un sustituyente



294393

ariltio.

5. Como agente oxidante adecuado o procedimiento apropiado, puede mencionarse cualquier agente oxidante o procedimiento conocido para llevar a cabo la conversión de un radical ariltio arílico en el radical arilsulfoniarílico correspondiente, por ejemplo el peróxido de hidrógeno.

Este invento se aclara, sin limitarse, por los ejemplos siguientes, en los que las partes son en peso

10. EJEMPLO 1.

15. Una mezcla de 50 partes de 1-(2-clorofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 125 partes de fécula de maiz, 270 partes de fosfato de calcio y 1 parte de estearato de magnesio, se comprime y el material comprimido se desintegra luego en forma de gránulos por paso a través de un tamiz de 16 mallas. Los gránulos resultantes se comprimen en forma de tabletas según la técnica conocida. Así se obtienen tabletas adecuadas para administración oral, para fines terapéuticos.

20. El 1-(2-clorofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, se sustituye por cualquiera de los derivados de 1-amino-3-fenoxi-2-propanol, o 1-amino-3-feniltio-2-propanol, descritos en los ejemplos 10 a 35 siguientes, y de modo análogo se obtienen tabletas que son adecuadas para uso oral con fines terapéuticos.

25. EJEMPLO 2.

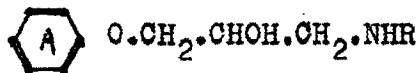
30. Se hicieron pasar a través de un tamiz de 60 mallas, 89 partes de lactosa secada por pulverización y que luego se mezclaron con 5 partes de almidón de maíz y 1 parte de estearato de magnesio. La mezcla se hizo pasar




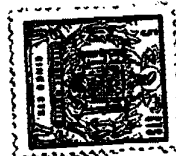
2943

a través de un tamiz de 60 mallas y luego se mezcló íntimamente con 5 partes de cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-tolilooxi)-2-propanol. La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de 60 mallas, y luego se comprime en forma de tabletas, de acuerdo con la técnica corriente. Así se obtienen tabletas adecuadas para la administración oral, para fines terapéuticos.


- 5.
10. El 1-isopropilamino-3-(3-tolilooxi)-2-propanol se substituye por cualquiera de los compuestos de la Tabla siguiente, y de modo análogo se obtienen tabletas adecuadas para administración oral con fines terapéuticos:



	 -	R
	2-clorofenilo	isopropilo
	3- tolilo	isopropilo
	4-tolilo	isopropilo
15.	2,3-dimetilfenilo	isopropilo
	2,4-dimetilfenilo	isopropilo
	3,4-dimetilfenilo	isopropilo
	3,5-dimetilfenilo	isopropilo
	3-etil-5-metilfenilo	isopropilo
20.	3-clorofenilo	isopropilo
	2,3-diclorofenilo	isopropilo
	3,5-diclorofenilo	isopropilo
	2,4,5-triclorofenilo	isopropilo
	3-fluorofenilo	isopropilo
25.	4-cloro-3-metilfenilo	isopropilo



234393

	R
3-metoxifenilo	isopropilo
2-hidroxifenilo	isopropilo
3-nitrofenilo	isopropilo
3-trifluorometilfenilo	isopropilo
5.	2-difenililo
	isopropilo
2-fenoxifenilo	isopropilo
3,5-dimetilfenilo	1-metil-3-fenilpropilo
2,3-diclorofenilo	s-butilo
3-tolilo	2-hidroxi-1,1-dimetiletilo
10.	3-tolilo
	t-butilo
3-fenoxifenilo	isopropilo
2-benzoil-5-metoxifenilo	isopropilo
4-anilino fenilo	isopropilo
2-(4-toliloxi)fenilo	isopropilo
15.	

EJEMPLO 3.

20. Se introduce en cápsulas de gelatina dura se introduce una mezcla de 50 partes de 1-(4-clorofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol y 150 partes de almidón de maíz. La composición así obtenida es adecuada para la administración oral con fines terapéuticos.

EJEMPLO 4.

25. A una temperatura no superior a 100°C, se mezcla juntas 200 partes de aceite de coco, 780 partes de aceite de cacahuets y 20 partes de cera de abeja, añadiéndose a continuación 0,75 partes de galato de propilo,



294393

- que se disuelve por agitación. La solución oleaginoso se agita y se deja enfriar a la temperatura ambiente. Se mezclan entre sí duran 10 minutos, 0,4 partes de cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, 40 partes de azúcar molido y 0,6 partes de sodio-sacarina, y luego se añaden 58,6 partes de la solución oleaginoso antes citada, con lentitud y agitación continúa. Se agrega un agente aromatizador y se continua la mezcla durante 30 minutos. Así se obtiene una suspensión oleaginoso adecuada para la administración oral con fines terapeuticos.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 5.-

- Se introduce en ampollas una solución de una parte de cloruro de 1-isopropil-amino-3-(3-toliloxi)-2-propanol en 100 partes de agua destilada. La ampollas se cierran y luego se calientan a 115°C durante 30 minutos. Así se obtienen ampollas que contienen una solución acuosa estéril adecuada para la administración parenteral con fines terapéuticos.
- 15.

- El procedimiento anterior se repite, excepto que, como se describe anteriormente, se introduce en las ampollas y luego se trata como se ha indicado, una solución de 0,1 partes de metabisulfito sódico y 1 parte de cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol en 100 partes de agua destilada. Así se obtienen ampollas que contienen una solución acuosa estéril adecuada para la administración parenteral con fines terapéuticos.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 6.-

- Se hace pasar a través de un filtro esterilizador, una solución de 1 parte de cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol en 100 partes de agua desti-
- 30.



294393

lada. El filtrado esterilizado se introduce en ampollas estériles, en condiciones asépticas. Así se obtienen ampollas que contienen una solución acuosa y estéril adecuadas para la administración parenteral con fines terapéuticos.

5.

EJEMPLO 7.-

En un molino de bolas se muele, durante varias horas, una mezcla de 1 parte de di-(1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol) 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato), 40 partes de sucrosa, 0,5 partes de un condensado alcohol cetílico-óxido de polietileno, 1 parte de polivinilpirrolidona, 0,25 partes de p-hidroxibenzoato de metilo y 100 partes de agua. Después de la incorporación de agentes adecuados de coloración y aromatización, se obtiene una suspensión adecuada para la administración oral con fines terapéuticos.

10.

15.

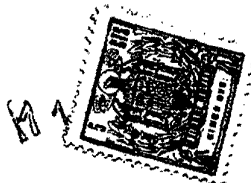
EJEMPLO 8.-

Se pulverizan finamente, moliéndolas, 200 partes de di-(1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol) 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato), que se esterilizan por calor a 120°C durante 3 horas y luego se mezclan con 20 partes de carboximetilcelulosa sódica, estéril y finamente pulverizada. El polvo resultante se mezcla intimamente con 100 partes de una solución estéril al 2% de mono-aleato de polioxietileno-sorbitan en agua, y la mezcla resultante se seca. El producto estéril seco, se introduce en frascos que se secan. La adición de agua estéril al polvo, se liga por la agitación, proporciona una suspensión adecuada para la inyección intramuscular, con fines terapéuticos.

20.

25.

30.



294393

EJEMPLO 9.-

- Una mezcla de 2 partes de estearato de aluminio y 98 partes de aceite de cacahues se gelifica y se esteriliza por agitación y calefacción a 150°C. La mezcla se
5. enfría a continuación, se añade una parte de cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, estéril, y la mezcla se muele en molino de bolas sometida a condiciones estériles para reducir el tamaño de las partículas del ingrediente activo, a menos de 50 micrones. Así
10. se obtiene una suspensión oleaginosa, estéril, adecuada para la inyección intramuscular con fines terapéuticos.

EJEMPLO 10.-

- En un recipiente cerrado se calienta durante 10 horas a 70-80°C una mezcla de 2,03 partes de 1-cloro-3-
15. (2,3-dimetilfenoxi)-2-propanol y 15 partes de isopropilamina. La isopropilamina en exceso se retira por destilación a presión reducida. El residuo sólido se suspende en agua y se añade ácido clorhídrico 2N hasta terminar la disolución. La solución se lava con 50 partes de éter y
20. luego se alcaliniza con solución 2N de hidróxido sódico, y la mezcla resultante se filtra. El residuo sólido se lava con agua, se seca y se cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) que contenga una pequeña cantidad de éter de petróleo (punto de ebullición
25. 100-120°C). Así se obtiene 1-(2,3-dimetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 110-112°C.

El 1-cloro-3-(2,3-dimetilfenoxi)-2-propanol, usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

30. Se calienta a 90° durante 6 horas una mezcla de



294393

12,2 partes de 2,3-xilenol, 25 partes de epíclorhidrina y 0,25 partes de piperidina. Se retira el exceso de epíclorhidrina, por destilación a presión reducida. El residuo se enfría, se disuelve en un volumen igual de cloro-

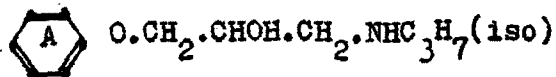
5. formo, y la solución se sacude con un exceso de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se separa, la capa clorofórmica se lava con agua hasta que el líquido de lavado esta limpio de ácido se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se filtra. Después de eliminar el disolvente,
10. por destilación a presión reducida, el residuo se destila fraccionadamente "in vacuo". Así se obtiene 1-cloro-3-(2,3-dimetilfenoxi)-2-propanol, punto de ebullición 118°C a 0,22 mm.


15. Se repite el procedimiento anterior, utilizando las clorhidrinas y aminas adecuadas como materiales de partida, y se obtienen de modo análogo los compuestos indicados en la Tabla siguiente.

20. Excepto en el caso de los dos últimos cloruros que figuran en la Tabla, las sales ácidas de adición descritas, se obtienen por la adición de una solución etérea del ácido apropiado, a una solución etérea de la base, seguida por filtración de la mezcla resultante y cristalización del residuo sólido, del disolvente indicado o de la mezcla de disolvente usada. Contrariamente, los dos
25. últimos cloruros que figuran en la Tabla siguiente, se obtienen por suspensión de la base bruta en agua, acidificando enérgicamente la suspensión con ácido clorhídrico 10N y dejándola en reposo la solución resultante. El cloruro correspondiente cristaliza y se separa por fil-
30. tración y se hace cristalizar en el disolvente o mezcla




disolvente que se indica. 294393

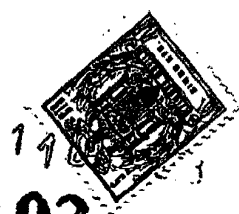


	Base o sal	Punto de fusión (°C)	Disolvente (s) de cristalización
3-tolilo	Base	79	mezcla de éteres de petróleo 40°/60°C, y 60°/80°C
3-tolilo	Cloruro	121-122	Acetato de etilo/etanol
4-tolilo	Base	91- 92	Ciclohexano
2,4-dimetilfenilo	Base	76- 77	Eter de petróleo 60°/80°C
2,3-dimetilfenilo	Base	110-112	Mezcla de éteres de petróleo 60°/80°C y 100°/120°C
2,5-dimetilfenilo	Base	68- 69	Eter de petróleo 60°/80°C
3,4-dimetilfenilo	Cloruro	148-149	Acetato de etilo/etanol
3,5-dimetilfenilo	Base	108-109	Ciclohexano
2,6-diethylfenilo	Cloruro	131-132	Acetato de etilo
2,4-di-t-butylfenilo	Cloruro	191-192	Acetato de etilo
2-isopropil-5-metilfenilo	Cloruro	159-160	Acetato de etilo
2-t-butyl-5-metilfenilo	Cloruro	175-176	Acetato etilo/etanol
3-etil-5-metilfenilo	Base	86- 87	Eter de petróleo 60°/80°C
2,3,6-trimetilfenilo	Cloruro	129-130	Acetato de etilo
4-isopropilfenilo	Oxalato de hidrógeno	179-180	Acetato de etilo/etanol
3-clorofenilo	Base	88- 89	Eter de petróleo 60°/80°C


294393



	Base o sal	Punto de fusión (°C)	Disolvente (s) de cristalización
4-clorofenilo	Base	99-100	Ciclohexano
2,3-dicloro- fenilo	Base	96- 97	Ciclohexano
2,4-dicloro- fenilo	Base	90- 91	Ciclohexano
2,5-dicloro- fenilo	Base	83	Ciclohexano
3,4-dicloro- fenilo	Base	124-125	Ciclohexano
3,5-dicloro-	Base	117-118	Ciclohexano
2,4,5-triclo- rofenilo	Base	114-115	Ciclohexano
Pentaclorofe- nilo	Base	127-128	Ciclohexano
3-bromofeni- lo	Base	94- 95	Ciclohexano
4-cloro-3-me- tilfenilo	Base	119	Ciclohexano
3-cloro-4-me- tilfenilo	Base	128-129	Eter de petróleo 80°/100°C
2-cloro-6-me- tilfenilo	Base	78- 79	Ciclohexano
4-cloro-3,5- dimetilfe- nilo	Base	142	Ciclohexano
2,4,6-tribro- mo-3,5-dime- tilfenilo	Base	145	Ciclohexano
3-metoxifeni- lo	Base	72-73	Ciclohexano
4-metoxifeni- lo	Base	82- 83	Ciclohexano
2,6-dimetoxi- fenilo	Base	82	Ciclohexano
4-metoxi-2-me- tilfenilo	Oxalato de hidrógeno	162-163	Acetato de etilo/ etanol



294393

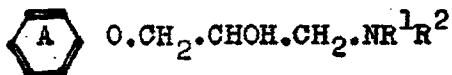
	Base o sal	Punto de fusión (°C)	Disolvente (s) de cristalización
3-t-butil-4-metoxifenilo	Base	95	Eter de petróleo 100°/120°C
4-n-butoxifenilo	Base	72-73	Ciclohexano
3-nitrofenilo	Base	110-111	Acetato de etilo
4-nitrofenilo	Oxalato de hidrógeno	230-232	Dimetilformamida
3-trifluorometilfenilo	Oxalato de	135-136	Acetato de etilo/etanol
4-acetilfenilo	Base	88	Ciclohexano
4-difenililo	Base	113-114	Ciclohexano
2-difenililo	Base	67- 68	Ciclohexano
2-hidroxifenilo	Pícrato	207-208	Etanol acuoso
2,3,5,6-tetrametilfenilo	Cloruro	156-157	Acetato de etilo
2-cloro-4-metilfenilo	Cloruro	165-166	Acetato de etilo/etanol
4-anilinofenilo	Base	136	Acetato de etilo
2-feniltiofenilo	Cloruro	76- 78	Acido clorhídrico 2N
2-nitrofenilo	Pícrato	157-158	Agua
2-iodofenilo	Base	99-99.5	Ciclohexano
2-meroxifenilo	Base	82- 83	Ciclohexano


EJEMPLO 11.-

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 10, y utilizando la clorhidrina y la amina adecuadas y a continuación, cuando se desee, convirtiendo la base resultante en la sal ácida de adición, se obtienen los compuestos indicados en la Tabla siguiente (todos los cloruros salvo el penúltimo indicado, se obtienen utilizando el




procedimiento que implica el ácido **294393** hidrico etéreo; el restante, se obtienen utilizando el procedimiento variate que se describe en el Ejemplo 10).



	R ¹	R ²	Base o sal	Punto de fusión	Disolvente (s) de cristalización
3-tolilo	Bencilo	Isopropilo	Picrato	123-125	Etanolacuoso
3-tolilo	H	t-butilo	Oxalato	204-205	Acetato de etilo/etanol
3-tolilo	H	s-butilo	Cloruro	159	Acetato de etilo/etanol
2,3-diclorofenilo	H	s-butilo	Cloruro	159-	Acetato de etilo/etanol
3-metoxifenil	Metilo	Isopropilo	Picrato	99-100	Etanol acuoso
3-tolilo	H	2-hidroxil-1,1-dimetiletilo	Oxalato de hidrógeno	85-86	Etanol acuoso
3-tolilo	H	Isobutilo	Cloruro	131-132	Acetato de etilo/etanol
3-tolilo	H	n-propilo	Base	86-87	Eter de petróleo 60/80°C
3,5-dime-	H	n-propilo	Base	82-83	Eter de petróleo 60/80°C
2,5-diclorofenilo	H	n-propilo	Base	126-127	Ciclohexano
4-cloro-3 metilfenilo	H	2-hidroxil-1,1-dimetiletilo	Oxalato de hidrógeno	192	Etanol acuoso
4-Cloro-3-metilfenilo	Etilo	Etilo	Picrato	139-140	Etanol acuoso
3-metoxi-					



294393

	R ¹	R ²	Base o sal	Punto de fusión	Disolvente (s) de cristalización
3-metoxifenilo	H	n-propilo	Picrato oxalato	146-148	Acetato de etilo/etanol
3,5-dimetilfenilo	H	2-n-propoxietilo	Cloruro	117-118	acetato de etilo
3,5-dimetilfenilo	H	Etilo	Base	95-96	n-hexano

EJEMPLO 12.


- Durante dos horas se calienta a reflujo una mezcla de 1,94 partes de 1,2-epoxi-3-(3-etoxifenoxi) propano y 25 partes de isopropilamina. El exceso de esta última se elimina por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2N. La solución se lava dos veces con 50 partes de eter, y luego se basifica con solución 2N de hidróxido sódico. La mezcla se extrae dos veces con 100 partes de éter.
5. Los extractos etéreos combinados, se lavan con 10 partes de agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El disolvente se retira por destilación. El residuo se disuelve en 20 partes de éter, y se añade ácido oxálico etéreo, hasta la precipitación completa.
10. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en dimetilformamida. Así se obtiene oxalato de 1-(3-etoxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 155-156°C.
- 15.

De modo análogo y usando los materiales de partida adecuados, se obtienen los compuestos que figu-

20.

294393



	R ¹	R ²	Base o sal	Punto de fusión (°C)	Disolvente (s) de cristalización
3-fluorofenilo	H	Isopropilo	Base	88-89	Ciclohexano
3,5-dimetoxifenilo	H	Isopropilo	Oxalato de hidrógeno	149-150	Acetato de etilo/etanol
2,3-dimetoxifenilo	H	Isopropilo	Base	77-79	Eter de petróleo 60/80°C
3,5-dimetilfenilo	H	Alilo	Base	67-69	Eter de petróleo 60/80°C
3,5-dimetilfenilo	Alilo	Alilo	Oxalato	113-114	Acetato de etilo
3-Tolilo	H	Ciclohexilo	Cloruro	171-172	Acetato de etilo/etanol
3-fenoxifenilo	H	Isopropilo	Cloruro	119-121	Acetato de etilo
2-benzoil-5-metoxifenilo	H	Isopropilo	Oxalato de hidrógeno	195	n-propanol
2-bencilfenilo	H	Isopropilo	Cloruro	106-107	Acetato de etilo

EJEMPLO 13.-

- Se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente una mezcla de 10,8 partes de m-cresol, 25 partes de epiclorhidrina, 4,8 partes de hidroxido sódico y 100 partes de agua. La mezcla se neutraliza con ácido acético glacial y luego se extrae dos veces con 200 partes de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados, se lavan tres veces con un volumen igual de agua, y luego se secan sobre sulfato magnésico anhidro.
5. La mezcla se filtra, y el disolvente se retira por des-
- 10.

294393



5. tilación a presión reducida. El residuo está constituido por 1,2-epoxi-3-(3-toliloxi)-propano, que se somete a reflujo junto con 60 partes isopropilamina, durante 1 hora, y la mezcla se conserva a continuación a la temperatura ambiente durante 18 horas. El exceso de isopropilamina se extrae por destilación. El residuo se suspende en 500 partes de agua, y se añade ácido clorhídrico concentrado hasta llevar a cabo la disolución. La solución se lava dos veces con un volumen igual de éter. La solución se basifica con solución 2N de hidróxido sódico, y la mezcla resultante se filtra. El residuo sólido se lava con agua, se seca y se cristaliza en ciclohexano. Así se obtiene 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 79°C.
10. De modo análogo, empleando 4-benciloxifenol, en lugar de m-cresol, se obtiene 1-(4-benciloxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 100-101°C (cristalizado en ciclohexano) y empleando pentafluoropropanol en lugar de m-cresol, se obtiene 1-isopropilamino-3-pentafluorofenil-2-propanol, punto de fusión 70-72°C (cristalizado en éter de petróleo de punto de ebullición 60-80°C).
15. EJEMPLO 14.
20. Se calienta sometida a reflujo, durante una hora, una mezcla de 2,4 partes de 1,2-epoxi-3-(2-fenoxifenoxi) propano y 10 partes de isopropilamina. El exceso de ésta última se separa por destilación a presión reducida. El residuo oleaginoso se disuelve en 50 partes de ácido clorhídrico 2N, se añade carbón vegetal para la decoloración y la mezcla se somete a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se filtra en caliente, y el fil-

25. 30.



294393

trado se enfria. La mezcla resultante se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(2-fenoxifenoxi)-2-propanol, punto de fusión 120-122°C.

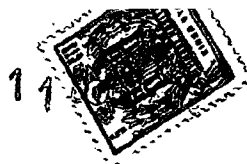
5. El 1,2-epoxi-3-(2-fenoxifenoxi)propano, utilizado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

10. A una solución de 18,6 partes 2-fenoxifenol y 4,8 partes de hidróxido sódico en 100 partes de agua, se añaden gota a gota, por debajo de 20°C, 11,6 partes de epiclorhidrina. La mezcla se agita a la temperatura ambiente, durante 18 horas, y luego se extrae dos veces con 50 partes de cloroformo. Los extractos combinados de cloroformo se secan con sulfato magnésico anhidro y luego se evaporan a presión reducida. El residuo oleaginoso esta constituido por 1,2-epoxi-3-(2-fenoxifenoxi)propano.

20. De modo análogo, utilizando los materiales de partida adecuados, se obtienen cloruro de 1-isopropilamino-3-(2-(4-toliloxi)-fenoxi)-2-propanol, punto de fusión 117-119°C (cristalizados en una mezcla de acetato de etilo y éter), y cloruro de 1-(2-(α , α - dimetilbencil)-4-metilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 185-186°C (cristalizado en una mezcla de acetato de etilo y etanol).

EJEMPLO 15.

30. Se calientan juntas durante una hora, sometidas a reflujo, 2,4 partes de 1-(2-bencilfenoxi)-2,3-epoxipropano y 10 partes de isopropilamina, La mezcla se enfria y se añaden 20 partes de ácido clorhídrico 2N. El



294393

- precipitado así formado, se separa por decantación, y se agita junto con 20 partes de solución 2N de hidróxido sódico. La mezcla se extrae a continuación con 50 partes de éter, y el extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se añade cloruro de hidrógeno etéreo a la solución etérea seca, hasta que la precipitación es completa. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con eter y luego se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 1-(2-bencilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 106-107°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 16.

- Durante una hora se calienta, sometida a reflujo, una mezcla de 2,84 partes de 1-(2-benzoil-5-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano y 10 partes de isopropilamino. La mezcla se evapora a sequedad, sometida a presión reducida. El residuo se acidifica con 25 partes de ácido clorhídrico 2N y se lava con 50 partes de eter. La solución acuosa se añade a 50 partes de solución 2L de hidroxido sódico a 0°C, y la mezcla se extrae a continuación con 50 partes de éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La solución etérea seca se agrega a una solución de 1,26 partes de ácido oftálico en 5 partes de acetona. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en n-propanol. Así se obtiene oxalato ácido de 1-(2-benzoil-5-metoxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 195°C.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 17.

- Una mezcla de 2 partes de cloruro de 1-amino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, 40 partes de metanol y 10 partes de acetona se ajusta aun pH de 7 con solución 2N
- 30.



294393

- de hidroxido sodico. La solución se calienta durante 10 minutos sometida a reflujo. Luego se enfría en hielo, y se añade 2 partes de borohidruro. La mezcla se conserva durante 18 horas a la temperatura ambiente, y luego se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico.
5. La solución se basifica con solución de hidróxido sódico y se extrae con eter. El extracto etéreo se lava dos veces con un volumen igual de agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El disolvente se separa por destilación. El residuo se re-disuelve en 10 partes de etanol, y se añade ácido clorhídrico etéreo, hasta la precipitación completa. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla (10:1) de acetato de etilo-etanol. Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 121-122°C.
- 10.
15. El cloruro de 1-amino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, usado como material de partida, puede obtenerse del modo siguiente:
20. Se calienta durante 4 horas sometida a reflujo, una mezcla de 16,4 partes de 1,2-epoxi-3-(3-toliloxi)-propano, 9,9 partes de succinimida, 0,5 parte de piridina y 75 partes de etanol. La solución se enfría, y la mezcla resultante se filtra. El residuo sólido se lava con etanol y se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y eter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C). Así se obtiene 1-succinimido-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 106-107°C.
25. Se calienta a 100° durante 8 horas, una mezcla de 10 partes de 1-succinimido-3-(3-toliloxi)-2-propanol
- 30.



294393

- y 40 partes de ácido clorhídrico 10N. El ácido clorhídrico se separa a continuación, por destilación a presión reducida. El residuo sólido se disuelve en 250 partes de agua, y la solución resultante se lava dos veces con un volumen igual de éter. La solución acuosa se evapora a sequedad, por destilación a presión reducida, y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y etanol. Así se obtiene cloruro de 1-amino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, que funde formándose un semi-sólido opaco a 128-129°C, y un líquido claro a 272°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 18.

- A una solución de una parte de 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol en 10 partes de éter, se le añade una solución etérea de cloruro de hidrógeno hasta que la precipitación sea completa. La mezcla se evapora a sequedad, y el residuo se disuelve en 15 partes de etanol. A la solución se le añaden 10 partes de catalizador de paladio sobre carbón vegetal, y la mezcla se sacude a la temperatura ambiente y a una presión atmosférica, en una atmósfera de hidrógeno, durante 6 horas. La mezcla se filtra, y el disolvente se separa del filtrado por destilación a presión reducida. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y etanol (10:1 en peso). Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 121-122°C.
- 15.
- 20.
- 25.

- El 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol, puede obtenerse como sigue una mezcla de 14,9 partes de N-bencil-N-isopropilamina y 10,33 partes
- 30.



294388

- de epíclorhidrina, se calienta y agita a 85-90°C durante 4 horas, y luego se conserva a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se agita a continuación junto con 50 partes de solución de carbonato sódico al 20%. La mezcla se separa y la fase orgánica se disuelve en 200 partes de éter. Esta solución se lava con agua fría, se seca sobre carbonato potásico anhidro, y se filtra. Después de separar el disolvente por destilación, el residuo se destila fraccionadamente "in vacuo".
5. Así se obtiene 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-cloro-2-propanol, punto de bullición 122-130°C/1,0 - 1,1 mm. En un tubo cerrado se calienta durante 10 horas 100°C una mezcla de 4,8 partes de esta clorhidrina junto con una solución de 0,92 partes de sodio en 36 partes de etanol, y 2,2 partes de m-cresol. El tubo se enfría y el contenido se filtra. El filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se agita junto con 25 partes de ácido clorhídrico 2N y la suspensión resultante se lava dos veces con 50 partes de éter. La capa acuosa sobrenadante, se separa por decantación, y el residuo se agita junto con 25 partes de solución de hidróxido sódico 2N. La mezcla se extrae con 150 partes de éter, y el extracto etereo se lava con agua fría, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Al filtrado se le añade una solución saturada de ácido pícrico en éter, hasta que la precipitación sea completa. La mezcla se cristaliza, y el residuo sólido se cristaliza en etanol acuoso. Así se obtiene picrato de 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 123-125°C. Este picrato se suspende en
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 20.

294393



- 25 partes de ácido clorhídrico 2N y la suspensión se extrae 3 veces con 50 partes de acetato de etilo, Los extractos combinados en acetato de etilo, se extraen con solución 10N de hidróxido amónico cada vez con 100 partes, hasta que la capa de acetato de etilo es incolora. La solución en acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. Así se obtiene 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol.
- 5.
10. El 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol puede obtenerse también del modo siguiente. Durante 4 horas se agita y se calienta a 100°C, una mezcla de 10 partes de 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-cloro-2-propanol y 25 partes de solución de hidróxido sódico al 50%. La mezcla se enfría y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El disolvente se separa del filtrado por destilación a presión reducida. El material siruposo residual se destila fraccionadamente "in vacuo", y así se obtiene 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-2,3-epoxipropano, punto de ebullición 88-92°C/0,15 mm. Una mezcla de 4,1 partes del epoxido, una solución de 0,46 partes de sodio en 18 partes de etanol, y 2,16 partes de m-cresol, se calienta en un tubo cerrado, a 100°C durante 10 horas. El 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol, se aísla de la mezcla de reacción del mismo modo que antes se ha descrito.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 19.

30

Durante 6 horas se calienta a 100°C en un tubo

11
294393



- cerrado, una mezcla de 2,1 parte de 1-bromo-3-(3-toliloxi)-2-propanol y 15 partes de isopropilamina. El producto se aísla por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 10, y se obtiene 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 79°C (cristalizado en ciclohexano,
5. El 1-bromo-3-(3-toliloxi)-2-propanol, usado como material de partida, puede obtenerse como sigue:
- Una mezcla de 9 partes de cloruro de 3-toliloxiacetilo en 150 partes de éter anhidro, se añade gota a gota, durante un período de 30 minutos, a una solución enfriada (-15°C) de 16,5 partes de diazometano en éter anhidro. La mezcla de reacción se agita suavemente durante la adición, y luego durante una hora. La temperatura de la solución se deja elevar a la temperatura ambiente, y la solución se mantiene a esta temperatura durante 18 horas. La solución se agita luego y se enfría a -15°C y se le añaden gota a gota 20 partes de ácido bromhídrico al 48%. La mezcla se separa, y la capa éterea se lava con un volumen igual de solución acuosa al 5% de carbonato sódico, y luego dos veces con un volumen igual de agua. La solución etérea se seca (sulfato magnésico anhidro) y el disolvente se separa a continuación por destilación, a presión reducida.
16. El residuo es 1-bromo-3-(3-toliloxi)-2-propanona (caracterizada como 2,4-dinitrofenilhidrazona, punto de fusión 128-130°C (cristalizada en etanol). En 25 partes de metanol se disuelven 2 partes de este residuo, y la solución se enfría a 0°C. Se añaden en porciones a la solución enfriada, 2 partes de borohidruro de sodio, y
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

294393

la mezcla se conserva a la temperatura ambiente durante 18 horas, La mezcla se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico, y la solución acídica resultante se extrae tres veces utilizando un volumen igual de cloro-

5. forme cada vez, Los extractos clorofórmicos se lavan dos veces con un volumen igual de agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtran. El cloroformo se elimina a continuación por destilación a presión reducida, y así se obtiene, como residuo,
10. 1-bromo-3-(3-toliloxi)-2-propanol.

EJEMPLO 20.

- En un recipiente cerrado se calienta durante 10 horas a 100°C, una mezcla de 2 partes de 3-cloro-1-(3-toliloxi)-2-butanol y 15 partes de isopropilamina.
15. El producto se aísla por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 10, y se obtiene monohidrato de 3-isopropilamino-1-(3-toliloxi)-2-butanol, punto de fusión 78-80°C (cristalizado en etanol).

- El 3-cloro-1-(3-toliloxi)-2-butanol, usado como material de partida puede obtenerse como sigue.
- 20.

- Una solución de 10 partes de cloruro de 3-toliloxiacetilo en 150 partes de éter anhidro, se añade gota a gota, durante un período de 30 minutos, a una solución bien enfriada (-15°C) y suavemente agitada,
25. de 13,6 partes de diacetano en 300 partes de éter anhidro. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante una hora a -10°C. La temperatura de la adición, solución se deja luego que ascienda a la temperatura ambiente, y la solución se mantiene a esta
30. temperatura durante 18 horas. La solución, a continua-



294393

- ción, se enfría a -15°C y se hace burbujear cloruro de hidrógeno anhidro a través de la solución, hasta que cesa la evolución de nitrógeno. La solución se lava a continuación dos veces con igual volumen de agua,
5. una vez con un volumen igual de solución de carbonato sódico al 5%, y nuevamente con un volumen igual de agua. La solución se seca a continuación (sulfato magnésico anhidro). El disolvente se separa a presión reducida, dando, como residuo, 3-cloro-1-(3-toliloxi)-2-butanona
10. (caracterizada como 2,4-dinitrofenilhidrazona, punto de fusión $118-119^{\circ}\text{C}$ (cristalizada en etanol). Se disuelven 5 partes de este residuo en 25 partes de metanol, y la solución se enfría a 0°C . A la solución se le añaden 5 partes de borohidruro sódico, en porciones, y
15. la mezcla resultante se mantiene a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico, y la solución resultante se extrae dos veces con volúmenes iguales de éter. Los extractos combinados se lavan con un volumen igual
20. de agua, y se secan (sulfato de magnesio, anhidro). El disolvente se separa por destilación a presión reducida, y se obtiene como residuo 3-cloro-1-(3-toliloxi)-2-butanol.
- EJEMPLO 21.
25. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 20, excepto que el 3-cloro-1-(toliloxi)-2-butanol, se sustituye por 1-cloro-3-(3-toliloxi)-2-butanol, y así se obtiene oxalato de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-butanol, punto de fusión $98-100^{\circ}\text{C}$, cristalizado en una mezcla de acetato de etilo y etanol,
- 30.

294393

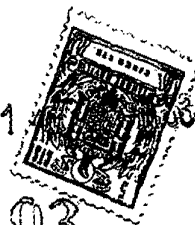


Este compuesto se separa en sus dos diestereoisómeros, del modo siguiente:

5. El compuesto se calienta a 80°C, junto con 20 partes de acetato de etilo, durante 10 minutos, y la mezcla caliente se filtra a continuación guardando el residuo sólido y el filtrado. El residuo sólido se cristaliza varias veces en una mezcla de acetato de etilo y etanol, hasta obtenerse material de punto de fusión constante. Así se obtiene un diestereo-isómero de oxalato de 1-isopropilamino-2-(3-toliloxi)-2-butanol, punto de fusión 151-152°C. El filtrado antes citado se enfría, y la mezcla resultante se filtra. El residuo sólido se cristaliza varias veces en acetato de etilo, hasta obtenerse material de punto de fusión constante, y así se obtiene el otro diestereo isómero de oxalato de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-butanol, punto de fusión 92-94°C.

20. El 1-cloro-3-(3-toliloxi)-2-butanol usado como material de partida, puede obtenerse por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 20 empezando con cloruro de α -(3-toliloxi) propionilo por su parte puede obtenerse como sigue:

25. Se calienta a 60°C durante 4 horas, una mezcla de 10 partes de ácido α -(3-toliloxi)propiónico y 6,6 partes de cloruro de tionilo. La mezcla se enfría, se agita junto con 20 partes de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C), y se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida y se obtiene, como residuo, cloruro de α -(3-toliloxi)propionilo.



EJEMPLO 22.

294393

- Una mezcla de 1,09 partes de cloruro de 1-amino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, 0,84 parte de ciclo-pentanona, 0,1 parte de óxido de platino, y 5 partes de etanol, se sacude a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, en una atmósfera de hidrógeno, hasta que cesa la captación de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se suspende en ácido clorhídrico diluído, y la suspensión se lava dos veces con un volumen igual de éter. La solución acuosa se basifica con solución de hidróxido sódico 2N y luego se extrae dos veces con volúmenes iguales de agua. Los extractos etéreos combinados se lavan con 100 partes de agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El disolvente se separa por destilación y el residuo se cristaliza en éter de petróleo, (punto de ebullición 60-80°C). Se obtiene así 1-ciclopentilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 80-81°C.
- 5.
- 10.
- 15.

20. EJEMPLO 23.

- Una mezcla de 1,09 partes de cloruro de 1-amino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, 1,48 partes de metilfenilketona, 35 partes de etanol y 0,1 parte de óxido de platino, se sacude en una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, hasta cesar la captación de hidrógeno. La mezcla se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se suspende en ácido clorhídrico diluído, y la suspensión se sacude junto con un volumen igual de éter. La mezcla se filtra, y el residuo
- 25.
- 30.



sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 1-(1-metil-3-fenil-propilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 146-151°C.

5. De modo análogo, pero utilizando 2-nonanona en lugar de metilfenetilketona, se obtiene cloruro de 1-(1-metiloctilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 110-120°C.

10. De modo similar, pero empleando acetona en lugar de metilfenetilketona, se obtiene cloruro de i-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 121-122°C (cristalizado en una mezcla de acetato de etilo y etanol).

EJEMPLO 24.

15. Una mezcla de 25 partes de 1-(3,5-dimetilfenoxi)-2,3-epoxipropano y 21 partes de 1-metil-3-fenilpropilamina, se calienta a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfría y se disuelve en 300 partes de éter, y se hace pasar cloruro de hidrógeno seco por el interior de la solución, hasta la precipitación completa. La mezcla se filtra, el residuo sólido se suspende en éter, y la suspensión se agita durante 24 horas. La mezcla se filtra, el residuo sólido se suspende en acetato de etilo, y la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla se filtra y se obtiene, en forma de residuo sólido,
20. cloruro bruto de 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)-2-propanol, punto de fusión 118-132°C (producto A). Este producto se cristaliza en acetato de etilo, y se obtiene una mezcla de diestereoíxómero de cloruro de 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-metil-3-fenilpropilamina)-2-propanol, punto de fusión 139-142°C.
- 25.
- 30.



294393

El producto A puede separarse en dos diestereo-
isómeros como sigue.

5. Una mezcla de 20 partes de producto A y 200 partes de acetato de etilo, se calienta sometida a reflujo durante 10 minutos, y la mezcla se filtra a continuación todavía caliente. Se conservan el residuo sólido y el filtrado (B). El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y etanol, hasta que su punto de fusión sea constante. Así se obtiene
10. un diestereoisómero de cloruro de 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-metil-3-fenilpropilamino-2-propanol, punto de fusión 149-151°C.

15. El filtrado (B) se deja enfriar a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se filtra. El filtrado se enfría a 0°C y la mezcla resultante se filtra. El residuo sólido se agita con 20 partes de solución 2N de hidróxido sódico, y la mezcla se extrae con un volumen igual de eter. El exteacto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se
20. filtra. El disolvente se separa a presión reducida; 2,5 partes del residuo se disuelven en 100 partes de eter, y se añade a la solución una solución de 1,65 partes de ácido oxálico en 200 partes de eter. La mezcla resultante se filtra y el residuo sólido se somete a reflujo,
25. con una mezcla de acetato de etilo y etanol, durante 10 minutos, y luego se filtra todavía caliente. El filtrado se enfría a 0°C y la mezcla resultante se filtra. El filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en una parte de etanol, y se
30. añaden 10 partes de eter. La mezcla se filtra y el re-



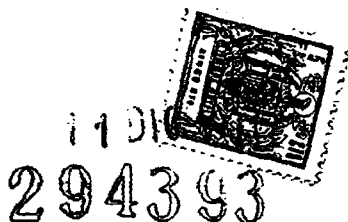
294303

- siduo sólido se sacude junto con solución de hidróxido amónico 7N, hasta conseguir la disolución completa. La solución se extrae con un volumen igual de eter, y el extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El filtrado se evapora a volumen reducido, y se añade ácido clorhídrico etéreo, El sólido cristalino que se separa por reposo, se elimina por filtración y se cristaliza en acetato de etilo, hasta que su punto de fusión sea constante.
5. Así se obtiene el otro diestereoisómero de cloruro de 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)-2-propanol, punto de ebullición 136-137°C.
- 10.

- El procedimiento anterior para la preparación de una mezcla de diestereoisómeros de cloruro de 1-(3,5-dimetilfenoxi)-3-(1-metil-3-fenilpropilamino)-2-propanol, se repite excepto que se utilizan 49,2 partes de 1,2-epoxi-3-(3-toliloxi)-2-Propano, y 44,7 partes de 1-metil-3-fenilpropilamina, como material de partida. Así se obtiene una mezcla de diestereoisómero de cloruro de 1-(1-metil-3-fenilpropilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 110-130°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 25.

- Se añaden 2 partes de peróxido de hidrógeno de 100 volúmenes a una solución de 0,7 parte de cloruro de 1-isopropilamino-3-(2-feniltiofenoxi)-2-propanol en 4 partes de ácido acético glacial, y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se basifica luego con solución 2N de hidróxido sódico y se extrae con una mezcla de 25 partes de eter y 25 partes de acetato de etilo. El extracto se seca
- 25.
- 30.



con sulfato magnésico anhidro, y se le añade una solución de ácido oxálico, en éter, hasta que la precipitación es prácticamente completa. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en n-propanol. Así se obtiene oxalato ácido de 1-isopropilamino-3-(2-fenilsulfonilfenoxi)-2-propanol, punto de fusión 184°C, con descomposición.

5.

EJEMPLO 26.

10.

Una mezcla de 3 partes de 1-(4-benciloxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 0,1 parte de catalizador de paladio sobre carbón vegetal, 40 partes de etanol y 0,1 parte de ácido clorhídrico concentrado, se sacude en una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica hasta cesar la captación de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y etanol, y se obtiene cloruro de 1-(4-hidroxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 166-168°C.

15.

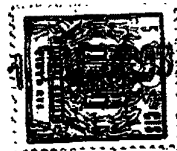
20.

EJEMPLO 27.

Una mezcla de 1,36 partes de p-anisaldehído, 1,09 partes de cloruro de 1-amino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, 0,1 parte de óxido de platino, y 50 partes de etanol, se sacude en una atmósfera de hidrógeno, a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica hasta cesar la captación de hidrógeno. La mezcla se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y etanol, y así se obtienen cloruro de 1-(4-metoxiben-cilamino)-3-(3-toliloxi)-2-propanol punto de fu-

25.

30.



sión 147-149°C.

294393

EJEMPLO 28.

5. Una mezcla de 2,16 partes de 1-cloro-3-(4-tolil-tio)-2-propanol y 10 partes de isopropilamina, se calienta en un recipiente cerrado, a 90-100°C durante 10 horas. A continuación se elimina la isopropilamina en exceso, por destilación a presión reducida. El residuo se acidifica con 50 partes de ácido clorhídrico 2N y la mezcla se filtra. El residuo sólido se
10. lava con agua, se seca y se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y etanol. Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(4-tolil-tio)-2-propanol, punto de fusión 189-191°C.

EJEMPLO 29.

15. Una mezcla de 2 partes de 1-cloro-3-(4-clorofeniltio)-2-propanol, y 10 partes de isopropilamina, se calienta en un recipiente cerrado, durante 10 horas a 70-80°C. El recipiente se enfría y el contenido se le añaden 50 partes de agua. La mezcla se acidifica
20. con 20 partes de ácido clorhídrico 11N, y luego se filtra. El residuo sólido se cristaliza en agua, y así se obtiene cloruro de 1-(4-clorofeniltio)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 192-194°C.

25. El 1-cloro-3-(4-clorofeniltio)-2-propanol usado como material de partida en la preparaci'on de 1-(4-clorofeniltio)-3-isopropilamino-2-propanol, puede obtenerse como sigue;

30. Una mezcla de 14,45 partes de 4-clorotiofenol, 25 partes de epiclorhidrina y 0,25 parte de piperidina, se calienta a 90°C, durante 6 horas. La mezcla se des-



294393

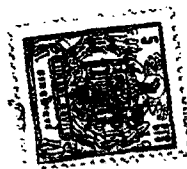
tila luego fraccionadamente a presión reducida, y se obtiene 1-cloro-3-(4-clorofeniltio)-2-propanol, punto de ebullición 128°C/0,15 mm.

EJEMPLO 30.

5. Una mezcla de 3,6 partes de 1-cloro(3-toliltio)-2-propanol, y 30 partes de isopropilamina, se calienta en un recipiente cerrado, durante 10 horas a 100°C. A continuación se elimina el exceso de isopropilamina, por destilación a presión reducida. El residuo se suspende en agua y se añade ácido clorhídrico concentrado hasta realizarse la disolución. La solución se lava dos veces con un volumen igual de éter, y luego se hace alcalina con solución 2N de hidróxido sódico. La mezcla se extrae dos veces con un volumen igual de éter, y los extractos combinados se lavan con un volumen igual de agua. La solución orgánica se seca (sulfato magnésico anhidro), y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo se redissuelve en una pequeña cantidad de éter, y se añade ácido clorhídrico etéreo, hasta la precipitación completa. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliltio)-2-propanol, punto de fusión 127-129°C.
- 10.
- 15.
- 20.

25. EJEMPLO 31.

- Una mezcla de 2,2-partes de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, 10 partes de ácido acético y 2 partes de anhídrido acético, se mantiene a la temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se añade hielo y la mezcla se basifica con solución de hidróxido
- 30.



294393

- amónico. La mezcla se extrae con 50 partes de éter, y el extracto etéreo se seca con sulfato magnésico anhidro. Se añade una solución etérea de ácido clorhídrico a la solución etérea seca, hasta que la precipitación es completa. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de benceno y éter. Así se obtiene acetato de 1-isopropilaminometil-2-(3-toliloxietilo), en forma de su cloruro, punto de fusión 130-132°C.
- 5.
10. EJEMPLO 32.
- Una mezcla de 2,6 partes de cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, y 6 partes de cloruro de benzoilo, se calienta durante 6 horas a 100°C. La mezcla se enfría a continuación y se añaden 50 partes de éter. La mezcla se agita, el éter se decanta, y se añaden otras 50 partes de éter. La mezcla se agita de nuevo y a continuación se filtra. El residuo sólido se lava con éter y se seca. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de benceno y éter, y se obtiene benzoato de 1-isopropilaminoetil-2-(3-toliloxi) etilo en forma de su cloruro, punto de fusión 118-120°C.
- 15.
- 20.
- EJEMPLO 33.
- Una solución de 0,25 parte de 1-isopropilamino-2-(3-toliloxi)-2-propanol, en 15 partes de acetato de etilo, se añade a una solución de 0,2 partes de ácido benzoico en 10 partes de éter. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con éter. Así se obtiene benzoato de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 151-152°C (cristalizado en acetato de
- 25.
- 30.



etilo).

Sustituyendo el ácido benzoico en el ejemplo anterior, por 0,25 parte de ácido β -naftoico, se obtiene análogamente β -naftoato de 1-isopropilamino-3-

5. (3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 113-114°C (cristalizado en una mezcla de n-hexano y acetato de etilo).

Sustituyendo el ácido benzoico del ejemplo anterior, por 0,2 parte de ácido adípico, se obtiene

10. análogamente adipato de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, punto de fusión 124-126°C (cristalizado en acetato de etilo).

EJEMPLO 34.

Una solución de 0,65 parte de cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol en 10 partes de agua, se añade a una solución de 1 parte de ácido 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoico) en 10 partes de agua. La mezcla se agita y se filtra. El residuo sólido se lava con agua, se seca y se cristaliza en una mezcla de 10 partes de acetato de etilo y 20 de éter. Así se obtiene di-(1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol) 1-1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato), punto de fusión 186-188°C.

EJEMPLO 35.

A una solución de una parte de cloruro de 1-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, en 10 partes de agua, se añade una suspensión de una resina poliestirénica sulfonada ("Zep-Karb" 225 (SCR 9), "Zeo-Karb" es una marca comercial en 40 partes de agua.

30. La mezcla se agita durante una hora a la temperatura



294393

ambiente. Luego se filtra y el residuo sólido se lava con agua. Así se obtiene una sal compleja de l-isopropilamino-3-(3-toliloxi)-2-propanol, con una resina de poliestireno sulfonada, con un contenido de base del 13'5%.

5.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que el procedimiento anteriormente indicado es susceptible de modificaciones de detalle en cuanto no alteren sus principios fundamentales. También se hace constar que el invento corresponde a una prioridad de patente presentada en Inglaterra con fecha 11 de diciembre de 1.962, número 46740/62 y otra de fecha 19 de julio de 1963, número 28717/63, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales, en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención en España por veinte años de "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE ALCANOLAMINA"; caracterizándose por lo siguiente:

10.

15.

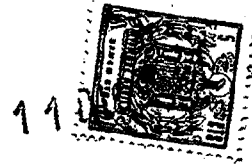
20.

1ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, caracterizado por comprender la interacción de un halógeno-compuesto de fórmula general

25.



en la que Z representa un átomo de halógeno Y representa un átomo de oxígeno, R7 y R8 representan hidrógeno



11
294393

- y el radical benceno (B) representa el radical 4-cloro-3-metilfenilo o 3,5-dimetilfenilo, o 3-tonilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,5-diclorofenilo o 3-metoxi-fenilo; R7 y R8 que pueden ser iguales o distintos, representan
5. hidrógeno o radicales alquílicos y el anillo bencénico (B) lleva un sustituyente en la posición 3 o 4 solamente, o lleva un sustituyente solamente en la posición 2, constituido por un constituyente hidróxi, nitro o iodo, o un sustituyente acilo, arilo ariloxi, alquil-ariloxi, ariltio, arilsulfonilo, arilamino, aralquilo o aralcoxi, o lleva 2,3,4 o 5 sustituyentes, o Y representa un átomo de azufre, con una amina de la fórmula NHR_5R_6 , en la que R5 representa hidrógeno, R6 representa un radical etilo o un radical n-propilo, o R5
10. representa hidrógeno o un radical alquilo, opcionalmente sustituido o un radical alquenilo o aralquilo; R6 representa una cadena alquílica ramificada, un radical alquilo, cicloalquilo o alquenilo sustituido, o un radical aralquilo de más de 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido.
15. 2^a.- Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizado porque Z representa un átomo de cloro o de bromo.
20. 3^a.- Procedimiento según reivindicación 1^a o 2^a, caracterizado porque la interacción se acelera o completa por la aplicación de calor.
25. 4^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado porque efectúa en un diluyente o disolvente inerte.
30. 5^a.- Procedimiento para la fabricación de



294393

derivados de alcanolamina caracterizado porque comprende la interacción de un apóxico de la fórmula



en la que R7, R8, B e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, con una amina de la fórmula NHR₅R₆ en la que R5 y R6 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1ª.

5.

6ª.- Procedimiento según reivindicación 5ª, caracterizado porque se acelera o completa por la aplicación de calor.

10.

7ª.- Procedimiento según reivindicación 5ª, o 6ª, caracterizado porque se aplica en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol.

8ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, caracterizado porque comprende la interacción de un compuesto de fórmula

15.



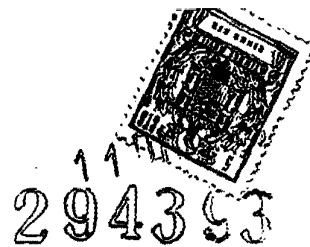
en la que B e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, con un compuesto de la fórmula



en la que R5, R6, R7, R8 y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª,

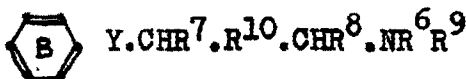
20.

9ª.- Procedimiento según reivindicación 8ª, caracterizado porque se efectúa en presencia de un agente fijador de ácido.



10ª.- Procedimiento según reivindicación 8ª, caracterizado porque se utiliza como material de partida, un derivado de metal alcalino del fenol o tiofenol reactivo, por ejemplo el derivado sódico o potásico.

5. 11ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, caracterizado por comprender la hidrogenolisis de un compuesto de fórmula



10. en la que R6, R7, R8, B e Y, tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, R9 significa un radical hidrogenolizable y R10 significa el radical carbonilo (CO), el radical hidroximetileno (CHOH) o un radical de la fórmula CHOR_{11} en el que R11 representa un radical hidrogenolizable, o R9 tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, para R5, y R10
15. representa un radical de la fórmula CHOR_{11} en la que R11 tiene el significado antes indicado.

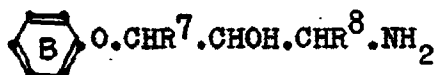
12ª.- Procedimiento según reivindicación 11ª, caracterizado porque R9 o R11 representa el radical bencilo.

20. 13ª.- Procedimiento según reivindicación 11ª o 12ª, caracterizado porque la hidrogenolisis se realiza por hidrogenación catalítica, por ejemplo hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo
25. etanol.

14ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, caracterizado por comprender

17
294393

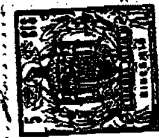
la interacción de un amino-derivado de fórmula



5. en la que R7, R8 y B tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, para el caso en que Y representa un átomo de oxígeno, con un compuesto de carbonilo de la fórmula $\text{R}_{12}\text{COR}_{13}$, en la que R12 representa hidrógeno y R13 representa un radical alquilo de cadena ramificada, un radical aralquilo o un radical arilo opcionalmente sustituido, o R12 representa un radical alquilo y R13 representa un radical alquilo o aralquilo o un radical arilo opcionalmente sustituido,
10. en condiciones de reducción en la que R7, R8 y B tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, para el caso en que Y representa el átomo de oxígeno, con un compuesto de carbonilo de la fórmula $\text{R}_{12}\text{COR}_{13}$ en la que R12 y R13 tienen los significados indicados anteriormente, en condiciones de reducción.
- 15.

- 15ª.- Procedimiento según reivindicación 14ª, caracterizado porque las condiciones de reducción se proporcionan por la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo platino, en un diluyente o disolvente nerte, por ejemplo etanol, y/o en el caso de que, en el compuesto de carbonilo usado, como material de partida, R12 represente un radical alquilo, en un exceso del compuesto de carbonilo utilizado como material de partida.
- 20.
- 25.

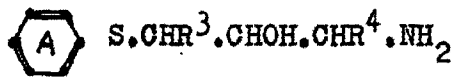
16ª.- Procedimiento según reivindicación 14ª, caracterizado porque las condiciones de reducción se proporcionan por la presencia de un borohidruro de me-



294313

tal alcalino, por ejemplo borohidruro sódico, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol acuoso y/o en un exceso del compuesto de carbonilo usado como material de partida.

5. 17^a.- Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, caracterizado por comprender la interacción de un amino derivado de fórmula



10. en la que R3 y R4 que pueden ser iguales o distintos representan hidrógeno o radicales alquílicos y el anillo bencénico "A" puede opcionalmente llevar uno o más sustituyentes adicionales, con un compuesto de carbonilo de fórmula R14 COR₁₅ en la que R14 representa hidrógeno o un radical alquilo y R15 representa un radical alquilo o aralquilo, o un radical arilo opcionalmente sustituido.
- 15.

18^a.- Procedimiento según reivindicación 17^a, caracterizado porque las condiciones de reducción son como se reivindica en las reivindicaciones 15^a o 16^a.

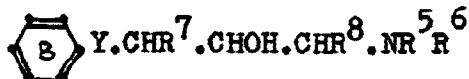
20. 19^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14^a a 18^a, caracterizado porque el amino-derivado utilizado como material de partida, se produce "in situ", por ejemplo por la reducción de la α -diazoketona, α -acidoketona, α -hidroxiimino-ketona, α -nitroketona, α -nitro-alcohol, y cianhidrina o cianuro de acilo correspondientes.
- 25.

20^a.- Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, caracterizado porque compren-



2943:3

de la hidrogenólisis de un compuesto de fórmula



- en la que R5, R6, R7, R8 e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, y en el anillo bencénico (B) lleva un sustituyente de la fórmula -OR11 en la que R11 tiene el significado indicado en la reivindicación 11ª, y el anillo bencénico (B) puede opcionalmente hallarse más sustituido.
5. 21ª.- Procedimiento según reivindicación 20ª en la que R11 representa el radical bencilo.
10. 22ª.- Procedimiento según reivindicación 20ª o 21ª, caracterizado porque se realiza por hidrogenación catalítica, por ejemplo hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol.
15. 23ª.- Procedimiento para la fabricación de esterés de alcanolamina, caracterizado porque comprende la interacción del derivado de alcanolamina correspondiente, o de una sal del mismo, con un agente de acilación.
20. 24ª.- Procedimiento según reivindicación 23ª, caracterizado porque el agente de acilación es un haluro o un anhídrido de ácido derivado de un ácido carboxílico alifático saturado o no saturado, o de un ácido carboxílico aromático, por ejemplo anhídrido acético o cloruro de benzilo.
25. 25ª.- Procedimiento según reivindicación 23ª o 24ª, caracterizado porque se efectúa en un diluyente



294393

o disolvente.

26^a.- Procedimiento según reivindicación 25^a, caracterizado porque el agente de acilado es un anhídrido de ácido y el diluyente o disolvente es el ácido de que se deriva el anhídrido.

27^a.- Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, caracterizado porque comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula



en la que R⁵ a R⁸ tienen los mismos significados establecidos en la reivindicación 1^a, en el caso de que Y represente un átomo de oxígeno, y que el anillo bencénico lleva un sustituyente arilitio.

28^a.- Procedimiento según reivindicación 27^a, caracterizado porque el agente de oxidación es peróxido de hidrógeno.

29^a.- Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de cincuenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

MADRID

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

J. GONZALEZ ACEBO Y CAÑAS
S. R. L.

77 DIC. 1953