



3 4 7 4 4 8

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

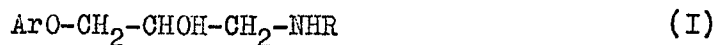
a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en
Ingelheim am Rhein (Republica Federal Alemana) por:

"NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LAS 2-HIDROXI-3-
ARILOXIPROPILAMINAS SECUNDARIAS"

Memoria descriptiva

El invento se refiere a un procedimiento nuevo para la
obtención de 1-ariloxi-2-hidroxi-3-aminoalcanos de fórmula
general



5 en esta fórmula Ar representa un grupo fenilo, naftilo, te-
trahidronaftilo o indanilo, bien sin sustituir, o bien sus-
tituido una o varias veces, (preferentemente de una a tres



veces) por sustituyentes iguales o diferentes el uno del otro, para los cuales pueden utilizarse grupos inferiores al uno del otro, para los cuales pueden utilizarse grupos inferiores rectos o ramificados alquilo, alquenilo, alcoxi o dialquilaminoalquilo, o grupos trifluorometilo, nitro o metilendioxi, así como átomos de halógeno; R representa un grupo alquilo recto o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono.

La mayoría de los compuestos de fórmula general I, son ya conocidos por las Patentes belgas 640.312, 641.133, 641.417 y 652.336. Además se describe en las Patentes belgas mencionadas que estos compuestos poseen propiedades terapéuticas valiosas, especialmente propiedades β -adrenolíticas.

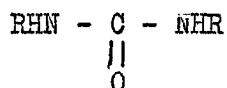
Se ha comprobado, ahora, que los compuestos de fórmula general I, pueden ser obtenidos de manera sorprendente de una forma muy sencilla haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general



en la cual Ar tiene el significado indicado antes y Z representa el grupo $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2 \\ \quad \quad \quad \backslash / \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$ o $\text{-CHOH-CH}_2\text{-Hal}$ (Hal = átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo) con una dialquil-urea simétrica de fórmula general



30



(III)

en la cual R tiene el significado indicado antes. De esta forma se obtienen directamente en una sola etapa las aminas de la fórmula I.

35

La reacción se lleva a cabo mejor en un disolvente inerte de alto punto de bullición, tal como tetralina, decalina, benzonitrilo, aceite de parafina, naftalina o compuestos aromáticos clorados o por fusión a temperaturas entre 180 a 200° C, preferentemente 190 - 195° C. La utilización de disolventes no miscibles con agua, tales como tetralina, ofrecen la ventaja de que las partes básicas pueden ser aisladas directamente por extracción con soluciones ácidas acuosas. Además esta reacción puede necesitar menos de una hora, mientras que en la fusión se utilizan tiempos de reacción más largos.

40

45

Cuando se utilizan epóxidos como materiales de partida de la fórmula II, el rendimiento puede aumentarse por la aplicación de catalizadores ácidos, tales como HCl o HBr, que impiden la apertura del anillo de oxirano, mientras se produce una halogenoidrina de fórmula II;

50

Los materiales de partida de los compuestos de la fórmula II, son ya conocidos a partir de las Patentes belgas 640.312, 641.153, 641.417 y 652.336.

55

Los materiales de partida de la fórmula III pueden obtenerse fácilmente mediante reacción de fosgeno con 4 moles



de la amina primaria correspondiente o mediante reaccion de esta amina primaria con el alquilisocianato correspondiente en cantidades equimolares.

60 La reaccion segun el invento, respecto a la tecnica anterior del sector de las ariloxipropanolaminas y ureas, es totalmente sorprendente. Han sido descritos, por ejemplo, por Y.M. Beasley, V. Patrow, O. Stephenson and Thomas (J. Pharm. Pharmacol. 9/página 10-19; 1957) vanos intentos para obtener 2-hidroxi-3-o-toloxipropilcloruro, mediante el
65 epóxido correspondiente calentando conjuntamente con urea la 2-hidroxi-3-o-toloxipropilo urea.

Efectivamente obtuvieron siempre la 5-o-toloxi-metilo
70 xazolidinona. La reaccion del cianato potasico con 2-hidroxi-3-o-toloxi-propilcloruro, produjo tambien tan solo el derivado de la oxazolidinona mencionada antes.

De las numerosas publicaciones de C.D. Lunsford y sus
75 colegas (A.H. Robins Co. Inc) resulta que las 2-hidroxi-3-ariloxipropilureas (que pueden obtenerse como se ha indicado en Beasley y otros, mediante reaccion de la amina correspondiente con ácido cianico o bien cianato), muestra una gran tendencia a la cicloacion dando las correspondientes 5-ariloximetil-oxazolidinonas-(2). Lunsford y otros describen en J. Am. Chem. Soc. 1960 I, página 1.166-1171, sus ensayos para convertir el 3-ariloxi-1,2-propandiol mediante



80 reacción con urea en las correspondientes 5-ariloxi-metil-
oxazolidinonas-(2). En este procedimiento se supone una ga
ma de reacciones intermedias, y/o también (página 1.167)
una reacción de equilibrio entre los dos componentes de
85 ácido cianico y 2-hidroxi-3-ariloxipropilamina por una par
te y la 2-hidroxi-3-ariloxipropilurea de la otra parte. Sin
embargo, se indica explícitamente (pagina 1.167, column 2,
parrafo 2) que una amina no puede ser aislada cuando se pro
duce una ciclación inmediata. Además, los autores mencionan
en este caso, que la realización de la secuencia supuesta de
90 reacciones, así como el comportamiento de las etapas indivi
duales, han sido examinadas bajo las condiciones de reacción
dadas y que la 2-hidroxi-3-ariloxipropilamina supuesta como
etapa intermedia (véase página 1.167, column 2, parrafo 6),
no ha podido ser aislada.

95 Además en la página 1.169 de esta publicación, se ha
descrito un ensayo, en el cual la 2-hidroxi-3-(o-metoxi-feno
xi)-propil-amina se calienta conjuntamente con urea, sin em
bargo, de nuevo se pudo confirmar unicamente la ciclación a
la oxazolidinona.

100 Lunsford y otros, describen los mismos resultados en
una gama completa de patentes, en las cuales se describe
la síntesis de las 5-ariloxi-metiloxazolidinonas-(2) par
cialmente sustituidas en el nitrógeno. En este caso, se



105 hace referencia a la Patente de Gran Bretaña 888,594, es-
pecialmente en la pagina 2, columna 1, linea 51-56 y a la
Patente de Gran Bretaña 895.252, página 2, columna 1, lí-
neas 54-58. Otras Patentes de Lunsford y otros que contie-
nen descripciones similares, son por ejemplo, las Patentes
de Estados Unidos 2.985.960, 3.062.826-28, así como DAS
110 1.157.627, 1.163.328 y 1.198.368. Otros autores ponen en
evidencia la gran tendencia a ciclación de las 2-hidroxi-3-
ariloxipropil ureas. En la Patente de Gran Bretaña 894.198,
por ejemplo, se describe en la página 1, columna 2, línea
50, la posibilidad de obtener la 5-ariloximetiloxazolidino-
115 nas (2) deseadas, calentando la correspondiente 2-hidroxi-3-
ariloxipropilo urea (que puede también prepararse in situ).
Como posibilidad de obtener esta urea in situ, indica en la
página 2, columna 1, líneas 9-15, la reacción del epóxido
correspondiente con ureas; como condiciones de ciclación se
120 indica (lo mismo por Beasley y otros, como por Lunsford y
otros), el calentamiento directo de los componentes a tem-
peraturas a partir de 180-200° C.

Según las enseñanzas de la técnica anterior, se espera
125 ba que durante la reacción de los haluros o bien epoxidos
de fórmula II con urea y sus derivados de alquilo el deriva
dos de alquilo el derivado correspondiente de la 2-hidroxi
-3-ariloxi-propil-urea se originaria primeramente in situ,



130 para convertirse inmediatamente por ciclación y con un buen
rendimiento en la correspondiente cicloariloximetil-oxazoli
dinona-(2). Esto se había de esperar también debido al he-
cho de que en la bibliografía no se conoce ninguna diferen-
cia entre las 2-hidroxi-3-ariloxipropilureas sencillas y las
sustituidas por alquilo (véase patente de Gran Bretaña 894.198
página 1, columna 2, línea 50). Por consiguiente, es sorpren-
135 dente y eso no podía haber sido previsto, que cuando se apli-
can ureas alquiladas, doble y simetricamente como componen-
tes de reacción, no se produce la oxazolidinona N-alquilada
esperada.

140 Los siguientes ejemplos ilustran el invento sin limi-
tarlo.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1-isopropilamino-3-m-toloxi-isopropanol

145 Se calientan 6,2 g (0,025 mol) de 1-bromo-3-m-toloxiiso-
propanol con 7,2 g. (0,05 mol) de diisopropil-urea durante
5 horas a 190º C. durante el cual la urea sublimada se intro-
duce de nuevo en el producto fundido de vez en cuando. Des-
pués del enfriamiento, se trata con ácido clorhídrico dilui-
do, las partículas sólidas se eliminan por filtración y se
lava la fase acuosa con éter. El extracto ácido se alcalini-
150 za entonces con solución de potasa caústica, y las porciones
básicas que precipitan son extraídas con éter. La mezcla se
trata a continuación como en el ejemplo 2. Punto de fusión
118-120º C.



Ejemplo 2

155 Clorhidrato de 1-isopropilamino-3-m-toloxi-isopropanol

Se calientan 4,1 g (0,025 mol) de 3-m-toloxipropilen-1,2-epoxido con 7,2 g (0,05 mol) de N,N'-diisopropilo urea en 30 ml. de tetralina durante 1 hora a 190^o C. Después del enfriamiento se extrae con HCl diluido, se separa la fase acuosa acida, se lava con éter y se alcaliniza con NaOH diluida. Las porciones básicas que se separan, se disuelven en éter. Se seca entonces la solución etérica con MgSO₄ y a continuación se elimina por destilación el éter. El residuo se recrystaliza de nuevo en acetato de etilo/éter de petróleo. La base se disuelve en etanol, se mezcla con HCl etérico, y el clorhidrato que precipita se aísla. Después de recrystalizar una vez más funde a 120 - 122^o C.

160

165

Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-isopropilamino-3-m-toloxi-isopropanol

170 Se calientan 4,9 g (0,02 mol) de 1-bromo-3-m-toloxiisopropanol y 5,8 g (0,04 mol) de N,N'-diisopropil urea en 20 ml. de decalina durante 30 minutos a 190^o C y se realiza el tratamiento descrito en el ejemplo 2. La base es precipitada en forma de clorhidrato en una solución metanólica con HCl etérico y se recrystaliza. Punto de fusión 119 - 121^o C.

175

Ejemplo 4

Clorhidrato de 1-isopropilamino-3-m-toloxi-1-isopropanol

Se calientan 12,25 (0,05 mol) de 1-bromo-3-m-toloxi-



180 isopropanol con 14,4 g (0,1 mol) de N,N'-diisopropil-urea
añadiendo unas gotas de trietilamina durante 20 minutos a
190-200º C. La mezcla se somete a tratamiento según lo que
se describe en el ejemplo 2. El clorhidrato obtenido y pu-
rificado de la misma manera funde a 120 - 122º C.

185 Ejemplo 5

1-isopropilamino-3-m-toloxi-2-propanol

Una mezcla de 4,9 g. (0,02 mol) de 1-bromo-3-m-tolo-
xi-2-propanol y 6 g. (0,04 mol) de N,N'-diisopropil-urea
con 20 ml. de benzonitrilo, se hierve a reflujo a 190-195º
190 C en baño de aceite calentado a 195º C. Después de enfriar
se añade algo de agua y éter, se elimina la urea cristali-
na que no ha reaccionado por filtración, se acidifica con
HCl diluido y se separa la fase acuosa. La fase acuosa se
alcaliniza mediante NaOH y se extraen las porciones bási-
cas que precipitan con éter. La solución éterica separada
195 se seca sobre MgSO₄, se separa de esta substancia y se eli-
mina por destilación el eter. El residuo restante se re-
cristaliza en acetato de etilo/eter de petroleo. El 1-iso-
propilamino-3-m-toloxi-2-propanol, se aisla en forma de
200 cristales incoloros. Punto de fusión 77 - 78º C.

Ejemplo 6

1-isopropilamino-3-m-toloxi-2-propanol

Se calientan 4,9 g (0,02 mol) de 1-bromo-3-m-toloxi-
2-propanol en 20 ml de triclorobenceno con 6 g (0,04 mol)
205 de N-N'-diisopropil-urea durante 30 minutos a 195º C. Des-



pués de enfriar el producto de mezcla con 30 ml. de agua y algo de éter, y la urea cristalina que no ha reaccionado se elimina por filtración. Después de la acidificación del producto con HCl diluido, se separa la fase acuosa, 210 la fase orgánica se extrae una vez más con HCl diluido y las fases acuosas unidas se alcalinizan con NaOH diluido. Las partes básicas que precipitan se disuelven en éter. La solución eterica se seca sobre Na_2SO_4 después de haber sido lavada con agua, se separa del Na_2SO_4 y se elimina por 215 destilación el éter. El residuo restante se recristaliza en poco acetato de etilo con adición de éter de petróleo. El producto cristalizado se filtra y se seca. Punto de fusión 76 - 77,5° C.

Ejemplo 7

220 1-isopropilamino-3-m-toloxi-2-propanol

Se calienta una mezcla de 6 g. (0,04 mol) de N,N'-diisopropil-urea y 4,9 g (0,02 mol) de 1-bromo-3-m-toloxi-2-propanol en 25 ml. de aceite de parafina durante 45 minutos a 192 - 195° C. Después de enfriar se añadé agua y algo de éter y la mezcla se somete a tratamiento según lo 225 descrito en el ejemplo 6. El residuo restante se recristaliza en acetato de etilo con adición de éter de petroleo. Después de filtrar y secar, la base funde a 76 - 78 G.



230 Esta solicitud que corresponde a la depositada en
Alemania el día 25 de Noviembre de 1966 con el número B
90 015 IVb/12 q se acoge a los beneficios del artículo 51
del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del ar-
tículo 4º del Convenio de la Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S
=====

235 1).- Procedimiento para la obtención de 2-hidroxi-3-
ariloxipropilaminas secundarias cuya fórmula es la siguiente:



240 en la cual Ar representa un grupo fenilo-naftilo-tetrahidro
naftilo o indanilo, bien sin sustituir o sustituido una o
varias veces (preferentemente de una a tres veces) por sus-
tituyentes iguales o diferentes el uno del otro, para los
245 cuales pueden utilizarse grupos rectos o ramificados infe-
riores de alilo, alquenilo, alcoxi, o dialquilaminoalquilo,
grupos trifluorometilo, nitro o metilendioxi, así como áto-
mos de halógeno, y en la cual R representa un grupos alquilo
recto o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono, que consiste
en hacer reaccionar un compuestos de fórmula general



