

358534

Memoria Descriptiva

sobre:

17 DI



"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 318.019, concedida el 20 de mayo de 1966, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE ALCANOLAMINA"

- - - - -

Solicitante:

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., INGLATERRA.

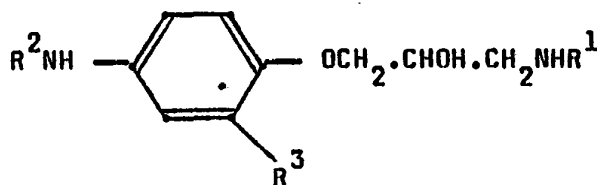
- - - - -

Este invento se relaciona con nuevos derivados de alcanolamina dotados de actividad de bloqueo β -adrenérgico y por tanto son útiles en el tratamiento o profilaxis de las enfermedades del corazón, por ejemplo la angina de pecho y las arritmias



cardíacas, en el tratamiento de la hipertensión y feocromocitoma en el hombre.

De acuerdo con este invento se proporcionan nuevos derivados de alcanolamina de la fórmula:



15. en la que R^1 representa un radical alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos del grupo consistente en radicales hidróxi, alcoxi, arilo y ariloxi, cuyos radicales arilo y ariloxi pueden a su vez sustituirse opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o radicales alquilo o alcoxi, o en la que R^1 representa un radical cicloalquilo o alquenoilo, en la que R^2 representa un radical acilo, y en la que R^3 representa un átomo de halógeno, o por un radical alquiltio, arilo, ariloxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, acilo, alcoxycarbonilo o ciano y los ésteres y productos de condensación con aldehidos y sales de adición de ácido de los mismos.

25. Debe tenerse presente que la definición anterior de derivados de alcanolamina abarca todos los estereoisómeros posibles de los mismos, y sus mezclas.

30. Puede citarse como valor adecuado para R^1 , cuando representa un radical alquilo, opcionalmente



17 DIC. 1968

- sustituido, por ejemplo, un radical alquilo de hasta 12 átomos de carbono y especialmente de 3, 4 ó 5 átomos de carbono, con preferencia enlazado en el átomo de carbono α , el radical por ejemplo, isopropilo, s-butilo ó t-butilo, cuyo radical alquilo puede opcionalmente sustituirse por uno o dos sustituyentes seleccionados de los radicales hidroxilo, alcoxilo de hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo radicales metoxi y propoxi, y radicales fenilo y fenoxi que pueden a su vez sustituirse opcionalmente por uno o más átomos de cloro o bromo o radicales metilo, etilo, metoxi o etoxi. Así, un valor específico para R^1 , cuando represente un radical alquilo, opcionalmente sustituido, es el radical isopropilo, s-butilo, t-butilo, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo ó 1,1-dimetil-2-feniletilo.

- Como valor adecuado para R^1 , cuando representa un radical cicloalquilo, puede citarse, por ejemplo un radical cicloalquilo de hasta 8 átomos de carbono, por ejemplo el radical ciclopropilo, ciclobutilo ó ciclopentilo.

- Como valor adecuado para R^1 , cuando representa un radical alqueno, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical alilo.

- Como valor adecuado para R^2 puede citarse, por ejemplo, un radical acilo derivado de un ácido carboxílico o de un ácido sulfónico. Este radical puede ser, por ejemplo, el radical formilo; un radical alcanilo, por ejemplo un radical alcanilo de



17 DIC. 1960

- hasta 10 átomos de carbono tal como el radical acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, pivaloilo, pentanoilo, hexanoilo o heptanoilo; un radical haloalcanoilo, tal como un radical haloalcanoilo de hasta 6 átomos de carbono, tal como el radical cloroacetilo; un radical cicloalcanocarbonilo, por ejemplo un radical cicloalcanocarbonilo de hasta 10 átomos de carbono, tal como el radical ciclopropanocarbonilo o el radical ciclohexanocarbonilo; un radical alquenoilo, por ejemplo un radical alquenoilo de hasta 6 átomos de carbono, tal como el radical acrililo o crotonoilo; un radical arilo, por ejemplo un radical arilo de hasta 10 átomos de carbono, tal como el radical benzoilo, p-metilbenzoilo ó p-clorobenzoilo; un radical aralcanoilo o aralquenoilo, por ejemplo un radical aralcanoilo o aralquenoilo de hasta 10 átomos de carbono tal como el radical fenilacetilo o cinamoilo; un radical ariloxialcanoilo, por ejemplo un radical ariloxialcanoilo de hasta 10 átomos de carbono, tal como el radical fenoxiacetilo; un radical alcanosulfonilo, por ejemplo un radical alcanosulfonilo de hasta 6 átomos de carbono, tal como el radical metanosulfonilo o etanosulfonilo; un radical arenosulfonilo, por ejemplo un radical arenosulfonilo de hasta 10 átomos de carbono, tal como el radical bencenosulfonilo o tolueno-p-sulfonilo; o un radical alcoxicarbonilo, por ejemplo un radical alcoxicarbonilo de hasta 6 átomos de carbono, tal como el radical stoxicarbonilo.
30. Como valor adecuado para R^3 , cuando repre



senta un átomo de halógeno, puede citarse, por ejemplo, el átomo de fluor, cloro, bromo o iodo.

- Como valor adecuado para R^3 , cuando representa un radical alquiltio, cicloalquilo, acilo o alcoxicarbonilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquiltio, cicloalquilo, alcanilo, o alcóxido carbonilo, cada uno de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metiltio, etiltio, ciclohexilo, acetilo, propionilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.
5. radical alquiltio, cicloalquilo, alcanilo, o alcóxido carbonilo, cada uno de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metiltio, etiltio, ciclohexilo, acetilo, propionilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.
- 10.

- Como valor adecuado para R^3 , cuando representa un radical arilo o ariloxi, puede citarse, por ejemplo, un radical arilo o ariloxi de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, el radical fenilo o fenoxi que, opcionalmente, puede estar sustituido, por, como ejemplo, 1 o más átomos de halógeno, radicales nitro o radicales alquilo o alcoxi, de hasta 4 átomos de carbono cada uno, por ejemplo radicales metilo o metoxi, tal como por ejemplo, para dar el radical p-toliloxi.
15. fenoxi que, opcionalmente, puede estar sustituido, por, como ejemplo, 1 o más átomos de halógeno, radicales nitro o radicales alquilo o alcoxi, de hasta 4 átomos de carbono cada uno, por ejemplo radicales metilo o metoxi, tal como por ejemplo, para dar el radical p-toliloxi.
- 20.

- Como valor adecuado para R^3 , cuando representa un radical hidroxialquilo, alcóxidoalquilo, haloalquilo o aralquilo, puede citarse, por ejemplo, un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono sustituido por el radical hidroxilo o por un radical alcóxido de hasta 6 átomos de carbono, o por uno o más átomos de halógeno o por el radical fenilo, por ejemplo el radical hidroximetilo, metoximetilo, n-butoximetilo, trifluormetilo, bencilo o α -feniletilo.
25. sustituido por el radical hidroxilo o por un radical alcóxido de hasta 6 átomos de carbono, o por uno o más átomos de halógeno o por el radical fenilo, por ejemplo el radical hidroximetilo, metoximetilo, n-butoximetilo, trifluormetilo, bencilo o α -feniletilo.

30. COMO ADECUADO PARA R^3 , CUANDO REPRESENTA UN RADICAL HIDROXIALQUILO, ALCOXIALQUILO, HALOALQUILO O ARAQUILO, PUEDE CITARSE, POR EJEMPLO, UN RADICAL ALQUILO DE HASTA 4 ÁTOMOS DE CARBONO SUSTITUIDO POR EL RADICAL HIDROXILICO O POR UN RADICAL ALCOXILICO DE HASTA 6 ÁTOMOS DE CARBONO, O POR UNO O MÁS ÁTOMOS DE HALÓGENO O POR EL RADICAL FENILICO, POR EJEMPLO EL RADICAL HIDROXIMETILICO, METOXIMETILICO, N-BUTOXIMETILICO, TRIFLUORMETILICO, BENCILICO O α -FENILETILICO.



alcanolamina de este invento, pueden mencionarse, por ejemplo, ésteres derivados de un ácido carboxílico alifático de hasta 20 átomos de carbono, por ejemplo, los ácidos acético, palmítico, esteárico, u oléico, o ésteres derivados de un ácido carboxílico aromático de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo ácido benzóico y las sales de adición de ácido de los mismos.

10. Como productos adecuados de condensación con aldehidos de los derivados de alcanolamina de este invento, puede mencionarse, por ejemplo, los derivados de 5-ariloximetil-3-alquinoxazolidina, obtenidos por condensación de un aldehido de fórmula $R^4.CHO$, en la que R^4 significa hidrógeno o un radical alquilo, con los derivados de alcanolamina de este invento, y las sales de adición de ácido de los mismos.

15. Como valor adecuado para R^4 , cuando representa un radical alquilo, puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical isopropilo.

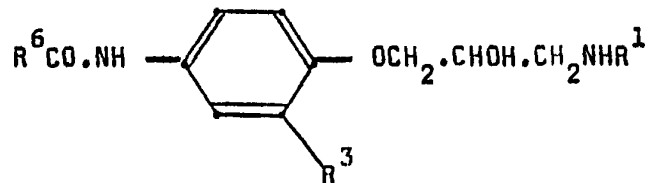
20. Como sales de adición de ácido de los derivados de alcanolamina de este invento, o de los ésteres de los mismos, o de sus productos de condensación con aldehidos, puede mencionarse, por ejemplo, sales derivadas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, cloruros, bromuros, fosfatos o sulfatos, o sales derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, salicilatos, citratos, benzoatos, β -naftoatos, adipatos ó

25. 30.



1,1-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoatos), o sales de rivadas de resinas sintéticas acídicas, por ejemplo resinas de poliestireno sulfonado, por ejemplo "Zeo-Karb" 225 ("Zeo-Karb" es una marca comercial).

5. Un grupo especialmente preferido de derivados de alcanolamina de este invento, comprende compuestos de fórmula



15. en la que R^1 representa el radical isopropilo o t-butilo, R^3 tiene el significado antes indicado y R^6 representa un radical/alquilo de hasta 6 átomos de carbono, y las sales de adición de ácido de los mismos.

20. Los derivados específicos de alcanolamina de este invento son los especialmente descritos a continuación en los ejemplos 1 a 19. De ellos los compuestos preferidos son los que tienen la última fórmula indicada en la que:

25. a) R^1 representa el radical isopropilo y/o R^6 representa el radical metilo y R^3 representa el átomo de fluor, cloro o bromo o el radical metiltio o fenilo; o R^6 representa el radical etilo y R^3 representa el átomo de fluor, cloro, bromo o iodo, o el radical fenilo, p-toliloxi, metoximetilo, bencilo,
- 30.

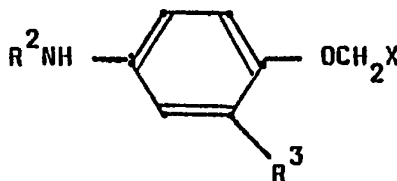


17 DIC. 1938

- α -feniletilo, ciclohexilo o propionilo; o R^6 representa el radical n-propilo y R^3 representa el radical p-toliloxi; o R^6 representa el radical n-butilo o n-hexilo y R^3 representa el átomo de bromo; o
5. b) R^1 representa el radical p-butilo y/o R^6 representa el radical metilo y R^3 representa el átomo de cloro; o R^6 representa el radical etilo y R^3 representa el átomo de fluor, cloro, bromo o iodo, o el radical metiltio, fenoxi, hidroximetilo, trifluor metilo, bencilo, α -feniletilo, metoxicarbonilo ó ciano; o R^6 representa el radical n-propilo, n-pentilo o fenilo, y R^3 representa el átomo de bromo; o
10. c) R^1 representa el radical s-butilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo o ciclopentilo, R^6 representa el radical etilo y R^3 representa el átomo de bromo;
15. y las sales de adición de ácido de los mismos.

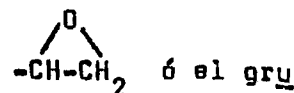
De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina, que

20. comprende la interacción de un compuesto de fórmula



en la que R^2 y R^3 tienen los significados antes indicados y X representa el grupo

30.





17 DIC. 1968

po $-\text{CHOH.CH}_2\text{Y}$, en el que Y representa un átomo de halógeno o de mezclas de dichos compuestos en las que X tiene ambas significaciones indicadas, con una amina de fórmula NH_2R^1 , en la que R^1 tiene los significados antes indicados.

5.

Como valor adecuado para Y puede citarse, por ejemplo, el átomo de cloro o de bromo. La interacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente o puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor, por ejemplo calentando a una temperatura de hasta 110°C ; puede llevarse a cabo a la presión atmosférica o a una presión elevada, por ejemplo, calentando en vasija cerrada; y puede desarrollarse en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo,

10.

matanol o etanol, o un exceso de amina de fórmula NH_2R^1 , en la que R^1 tiene el significado antes indicado, puede usarse como diluyente o disolvente.

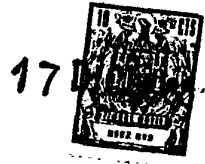
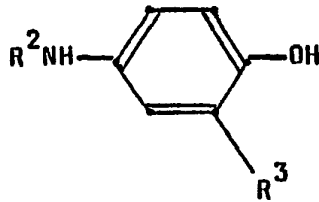
15.

El material de partida utilizado en el procedimiento anterior, puede obtenerse por la interacción del fenol correspondiente con una epihalohidrina, por ejemplo epiclorhidrina. Dicho material de partida puede aislarse o puede prepararse y usarse "in situ" sin aislamiento.

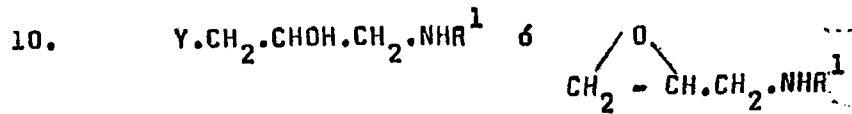
20.

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

25.



en la que R^2 y R^3 tienen los significados antes indicados, con un compuesto de fórmula

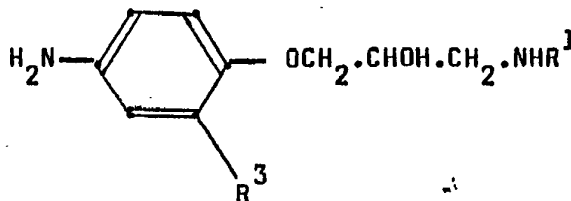


en la que R^1 e Y tienen los significados antes mencionados.

15. La interacción últimamente citada puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo, hidróxido sódico. Como variante, puede utilizarse como material de partida un derivado de metal alcalino del fenol reactivo, por ejemplo el derivado sódico o potásico. La interacción puede realizarse en un diluyente o disolvente por ejemplo metanol o etanol, y puede acelerarse o completarse por aplicación de calor, por ejemplo calentando hasta el punto de ebullición del diluyente o disolvente.
- 20.
- 25.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, que comprende la interacción de un derivado aminofenilo de fórmula:

30.



10. en la que R^1 y R^3 tienen los significados antes dichos, con un agente de acilación derivado de un ácido de fórmula R^2OH , en la que R^2 tiene el significado antes indicado, en condiciones tales que no se acilen ni el radical amino ni el radical hidróxi de la cadena lateral de alcanolamina.

15. Un agente de acilación adecuado para usarse en el procedimiento que acaba de citarse, es, por ejemplo, un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de ácido, o un anhídrido de ácido, o un anhídrido de ácido mezclado, por ejemplo, el anhídrido mezclado con ácido monoetil carbónico o un éster activado, por ejemplo el éster p-nitrofenílico,

20. derivado del ácido de fórmula R^2OH en la que R^2 tiene la significación antes establecida. Como variante, el ácido de fórmula R^2OH puede a su vez usarse como agente de acilación, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo una carbodiimida,

25. da, por ejemplo N,N^1 -diciclohexilcarbodiimida.

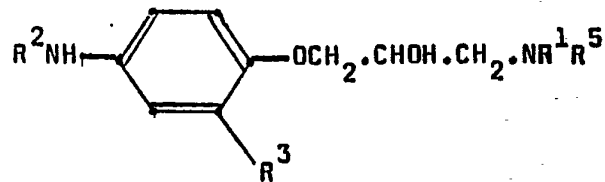
30. El procedimiento últimamente citado puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo un diluyente o disolvente acuoso, tal como agua, una cetona acuosa, por ejemplo acetona acuosa, un alcohol acuoso, tal como etanol acuoso, o un ácido



acuoso, tal como ácido acético acuoso; o un diluyente o disolvente orgánico no-acuoso, por ejemplo una cetona, tal como acetona; un alcohol, por ejemplo etanol; un éster, por ejemplo acetato de etilo; o una amida, por ejemplo dimetilformamida. El procedimiento se aplica, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 0 y 60°C, y muy convenientemente, se lleva a cabo a la temperatura ambiente. Cuando se usan condiciones acuosas, el procedimiento se realiza con preferencia a un pH comprendido entre 3 y 5.

El derivado aminofenílico utilizado como material de partida en el procedimiento últimamente citado, puede obtenerse por reducción, por ejemplo, por hidrogenación catalítica del nitrofenil derivado correspondiente. Como variante, dicho material de partida puede obtenerse por hidrólisis de un derivado acilaminofenilo correspondiente, preparado por uno u otro de los procedimientos de este invento.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina, en los que R¹ no representa un grupo aralquilo hidrogenolizable, que comprende la hidrogenólisis de un compuesto de fórmula:



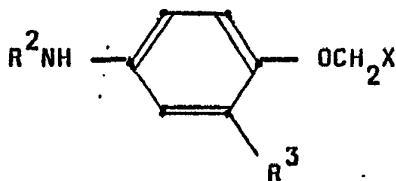


17 DIC 1968

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados antes indicados, y R^5 representa un radical hidrogenolizable o una sal de adición de ácido del mismo.

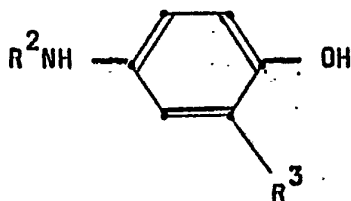
5. Como valor adecuado para R^5 , puede mencionarse, por ejemplo, un radical α -arilalquilo, tal como el radical bencilo. La hidrogenolisis puede realizarse, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, tal como por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbon vegetal, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol o etanol acuoso. El procedimiento puede acelerarse o completarse por la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico u oxálico.
- 10.

15. El material de partida usado en el procedimiento últimamente citado, puede obtenerse por acilación del compuesto correspondiente en el que R^2 representa hidrógeno, con un agente de acilación derivado del ácido de fórmula R^2-OH , en el que R^2 tiene el significado antes mencionado. Un agente de acilación adecuado es, por ejemplo, un haluro o un anhídrido de ácido, o el ácido mismo, en presencia de un agente de condensación, tal como una carbodiimida. Como variante, el material de partida puede obtenerse por la interacción de un compuesto de fórmula:
- 20.
- 25.



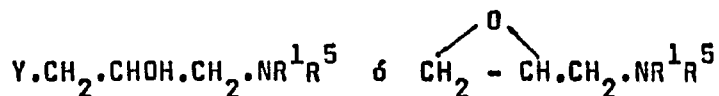


en la que R^2 , R^3 y X tienen los significados anteriores, con una amina de fórmula NHR^1R^5 , en la que R^1 y R^5 tienen los significados antes indicados, o por la interacción de un compuesto de fórmula:



en la que R^2 y R^3 tienen los significados mencionados anteriormente, con un compuesto de fórmula:

15.



en la que R^1 , R^5 y X tienen los significados antes indicados.

20.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina, en los que R^1 representa un radical de fórmula $-CHR^7R^8$, en la que R^7 representa un hidrógeno o un radical alquilo, y R^8 representa un radical alquilo que op-

25.

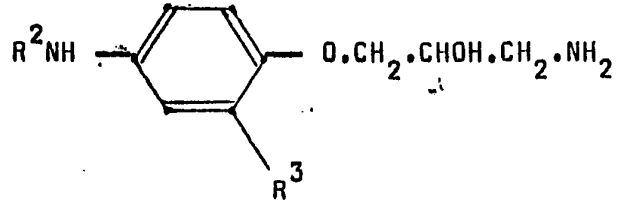
cionalmente puede estar sustituido de tal modo que R^1 esté opcionalmente sustituido como antes se dijo, o en la que R^7 y R^8 se unen, ambos, con el átomo de carbono adyacente, para formar un radical cicloal-

30.

quilo, que comprende la interacción de un derivado



amino de fórmula:



10. en la que R^2 y R^3 tienen los significados antes expuestos, o una sal de adición de ácido de los mismos, con un compuesto carbonílico de fórmula $R^7.CO.R^8$, en la que R^7 y R^8 tienen los significados antes mencionados, en condiciones reductoras.

15. Las condiciones de reducción adecuadas son las proporcionadas por la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo platino, en un diluyente o disolvente inerte, tal como agua o alcohol, y/o, en el caso de que en el compuesto carbonílico usado como material de partida, R^7 representa un radical alquílico, en un exceso del compuesto carbonílico usado como material de partida; o por la presencia de un borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro sódico, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo, en uno o más disolventes elegidos entre agua, etanol metanol, y un exceso del compuesto carbonílico usado como material de partida. Debe tenerse presente que cuando en el material de partida R^3 representa un átomo halógeno o un radical alquiltio, acilo o ciano, no se usan con preferencia el hidrógeno y un catalizador de hidrogenación para proporcionar las

20.

25.

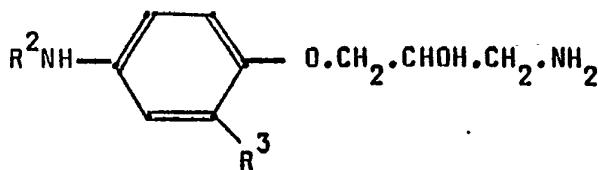
30.



condiciones de reducción, a fin de impedir que el radical R^3 sea afectado por la hidrogenación catalítica.

5. El amino-derivado empleado como material de partida, puede obtenerse por la interacción del epóxido o la halohidrina correspondiente con amoníaco.

10. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina, que comprende la interacción de un amino-derivado de la fórmula



20. en la que R^2 y R^3 tienen los significados anteriores, o una sal de adición de ácido de los mismos, con un compuesto de la fórmula R^1Z , en la que R^1Z representa un éster reactivo, derivado de un alcohol de la fórmula R^1OH , en la que R^1 tiene el significado anterior.

25. Como valor adecuado para Z, puede citarse, por ejemplo, el átomo de cloro, bromo o iodo, el radical tolueno-p-sulfoniloxi, o un radical de la fórmula $-OSO_2OR^1$, en la que R^1 tiene el significado anterior. Un compuesto especialmente adecuado
30. de fórmula R^1Z , es el bromuro de isopropilo.



La interacción puede realizarse convenientemente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato sódico o potásico, en presencia de un catalizador, tal como yoduro potásico, y en presencia de un diluyente o disolvente, tal como etanol o isopropanol. La interacción puede realizarse convenientemente a una temperatura elevada, tal como a una temperatura entre 50 y 200° C, por ejemplo a 70° C aproximadamente.

5.

10.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento, para la fabricación de los ésteres de los derivados de alcanolamina, que comprende la interacción de una sal de adición de ácido del derivado correspondiente de alcanolamina, con un agente de acilación.

15.

Como agente de acilación adecuado, puede citarse, por ejemplo, un haluro o anhídrido de ácido, derivado de un ácido carboxílico alifático, por ejemplo un ácido de no más de 20 átomos de carbono, o derivados de un ácido carboxílico aromático, tal como un ácido de no más de 10 átomos de carbono.

20.

Así, un agente adecuado de acilación es, por ejemplo, el anhídrido acético, el cloruro de acetilo o el cloruro de benzoilo. La acilación puede realizarse en un diluyente o disolvente que, en el caso de usarse como agente de acilación un anhídrido de ácido, puede ser convenientemente el ácido de que se deriva el anhídrido.

25.

30.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para



la fabricación de los derivados de oxazolidina de las alcanolaminas, que comprende la interacción del derivado de alcanolamina correspondiente, o de una sal de adición de ácido del mismo, con un aldehído de fórmula R^4CHO , en la que R^4 tiene el significado antes indicado.

Dicha interacción puede realizarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo ácido clorhídrico o acético, o iodo, y puede acelerarse o completarse por aplicación de calor. El agua formada durante la reacción puede opcionalmente eliminarse por destilación azeotrópica, utilizando un disolvente apropiado, tal como benceno, tolueno, o cloroformo, como agente de arrastre, o puede opcionalmente separarse mediante un agente deshidratante, tal como carbonato potásico anhidro.

Los derivados de alcanolamina de este invento o los ésteres o productos de condensación de aldehídos de los mismos, en forma de bases libres, pueden convertirse en sus sales de adición de ácido, por reacción con un ácido, por medios convencionales.

Como antes se indicó, los derivados de alcanolamina de este invento son valiosos para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades del corazón. Además, algunos de los derivados de alcanolamina de este invento, poseen actividad selectiva para el bloqueo β -adrenérgico. Los compuestos dotados de esta acción selectiva, muestran un mayor grado de especificidad en el bloqueo de los β -recep-



17 DIC. 1963

- tores cardiacos, que en estos últimos en los vasos sanguíneos periféricos y músculo bronquial. Así, puede elegirse, para este tipo de compuestos, una dosis a la que el compuesto bloquea la acción cronotrópica de una catecolamina [por ejemplo isoprenalina, o sea, 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino etanol], pero no bloquea la relajación del músculo traqueal liso producida por la isoprenalina o la acción vasodilatadora periférica de la isoprenalina. A causa de esta acción selectiva, uno de estos compuestos puede usarse ventajosamente uno de estos compuestos junto con un bronquiodilatador simpatomimético, por ejemplo isoprenalina, orciprenalina, adrenalina o efedrina, en el tratamiento del asma y otras enfermedades de obstrucción de los conductos del aire, dado que el compuesto selectivo inhibirá prácticamente el indeseado efecto excitante del bronquiodilatador sobre el corazón, sin obstaculizar el efecto terapéutico deseable del bronquiodilatador.

De acuerdo con otra característica de este invento, por tanto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente o principio activo, uno o más derivados de alcanolamina de este invento, o ésteres de los mismos, o sus productos de condensación con aldehidos, o sus sales de adición de ácido en asociación con un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable para los mismos.

Como composiciones adecuadas, pueden ci-

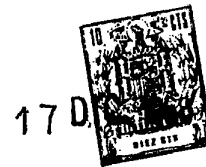


tarse, por ejemplo, tabletas, capsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas, soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables, polvos dispersables o preparaciones en forma de aerosoles o destinadas a la nebulización.

5. Las composiciones farmacéuticas de este invento, pueden contener, además del derivado de alcanolamina a que este invento se refiere, una o más drogas elegidas entre los sedantes, por ejemplo fenobarbitona, meprobamato y clorpromazina; vasodilatadores, tal como trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritol, y dinitrato de isosorbida; diuréticos, tal como clorotiazida; agentes hipotensores, por ejemplo reserpina, betanidina y guanetidina; depresores miocárdicos, por ejemplo quinidina; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo benzhexol; y agentes cardiotónicos, tales como preparaciones a base de digital. Las composiciones farmacéuticas de este invento que contienen un derivado de alcanolamina dotado de propiedades para el bloqueo selectivo β -adrenérgico, como antes se indicó, pueden contener adicionalmente un bronquodilatador simpatomimético, por ejemplo isoprenalina, orciprenalina, adrenalina o efedrina.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Se espera que los compuestos preferidos se administren al hombre a una dosis por vía oral de 20 a 600 mg diariamente y a dosis separadas por intervalos de 6 a 8 horas, o a dosis intravenosas de 1 a 20 mg diariamente. Las formas preferidas pa-

30.



ra la dosificación por vía oral, son las tabletas o cápsulas que contengan de 10 a 40 mg de ingrediente activo. Las formas preferidas para la dosificación intravenosa, son las soluciones acuosas estériles de los derivados de alcanolamina o de sus sales ácidas adición de ácido atóxicas, que contengan de 0,05 a 1% peso/volumen de ingrediente activo, y más especialmente, 0,1 % peso/volumen, de dicho ingrediente.

5.

10.

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

EJEMPLO 1

15.

20.

25.

Se calienta durante 4 horas, sometida a reflujo, una mezcla de 1,85 partes de 1-(4-acetamido-2-fluorfenoxi)-2,3-epoxipropano, 25 partes de etanol y 25 partes de isopropilamina. La mezcla se evapora a sequedad, a presión reducida, y el residuo se agita con una solución de 1 parte de cloruro sódico en 10 partes de agua y se extrae dos veces con 10 partes de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad a presión reducida, El residuo se cristaliza en acetato de etilo y así se obtiene 1-(4-acetamido-2-fluorfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 122-123°C.

30.

El 1-(4-acetamido-2-fluorfenoxi)-2,3-epoxipropano usado como material de partida, puede obtenerse como sigue: Una solución de 8,3 partes



- de ácido sulfanílico, 2,26 partes de carbonato sódico anhidro y 3,16 partes de nitrito sódico, en 51,5 partes de agua, se enfría a 15^oC y luego se añade a una mezcla de 9 partes de ácido clorhídrico acuoso 11N y 50 partes de hielo. La suspensión resultante se agita y se añade una solución de 4,04 partes de 2-fluorfenol y 9,4 partes de hidróxido sódico en 50 partes de agua. La mezcla se calienta a 30^oC y luego se agita a la temperatura ambiente, durante 1 hora. Se añaden 19,6 partes de ditionito sódico y la mezcla se calienta a 75^oC durante 15 minutos, y luego se mantiene 18 horas a 4^oC. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 11N y se extrae dos veces con 10 partes de acetato de etilo cada una. La fase ácida acuosa se separa y se ajusta a pH 7, con solución acuosa de bicarbonato sódico, se añaden 50 partes de anhídrido acético y la mezcla se calienta 2 horas a 90^oC. La mezcla se enfría luego y se extrae dos veces con 100 partes de acetato de etilo cada una. Los extractos de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan a sequedad, a presión reducida. El residuo se agita con 50 partes de éter, la mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con éter y se seca. A una mezcla de 1,4 partes de este residuo, 3,2 partes de epiclorhidrina y 25 partes de etanol, se añade una solución de 0,4 partes de hidróxido sódico en 4 partes de agua y 25 partes de etanol. La mezcla se calienta 3 horas sometida a reflujo y luego se evapora a sequedad, so-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



17 DIC. 1966

metida a presión reducida. El residuo consiste en 1-(4-acetamido-2-fluorofenoxi)-2,3-epoxipropano.

EJEMPLO 2

- Se calienta durante 6 horas, sometida a
5. reflujo, una mezcla de 3,4 partes de 1-(2-fluor-4-propionamidofenoxi)-2,3-epoxipropano, 25 partes de t-butilamina y 25 partes de etanol. La mezcla se evapora a sequedad, a presión reducida y el residuo se extrae con una mezcla de 25 partes de ácido clorhídrico acuoso N y 25 partes de éter. La fase ácida se separa y se basifica con solución 11 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrae dos veces con 50 partes de acetato de etilo cada una. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 10 partes de metanol y la solución se aplica a tres placas cromatográficas de 400 x 200 x 2 mm de gel de sílice. (Kieselgel P.F. 254; Código nº Merck 7749). Las placas se revelan por medio de una mezcla disolvente de 99 partes de metanol y 1 parte de solución acuosa de hidróxido amónico (peso específico 0,88).
- 10.
- 15.
- 20.

- Las tiras de un valor R_f de 0,42, se recogen, combinan, secan y extraen dos veces, cada una con 100 partes de metanol. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se disuelve en 10 partes de acetato de etilo; la mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo está
- 25.
30. constituido por 1-(2-fluor-4-propionamidofenoxi)-3-



-t-butilamino-2-propanol, punto de fusión 108-110°C.

- El procedimiento antes descrito se repite, excepto que se usa 25 partes de isopropilamina en lugar de las 25 partes de t-butilamina. Así se obtiene
5. 1-(2-fluor-4-propionamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, en forma de aceite. El 1-(2-fluor-4-propionamidofenoxi)-2,3-epoxipropano usado como material de partida, puede obtenerse por un procedimiento análogo al descrito en la segunda parte del
10. ejemplo 1, excepto que en lugar del anhídrido acético, se emplea anhídrido propiónico.

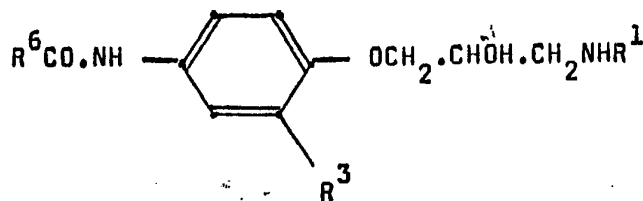
EJEMPLO 3

- Se calienta durante 4 horas, sometida a reflujo, una mezcla de 1,8 partes de 1-(4-acetamido-2-bromofenoxi)-2,3-epoxipropano, 25 partes de isopropilamina y 25 partes de etanol. La mezcla se evapora a sequedad, a presión reducida, el residuo se sacude con 25 partes de ácido clorhídrico N-acuoso y la mezcla se extrae con 25 partes de acetato de
15. etilo. La fase acuosa se separa y se basifica con solución acuosa 11 N de hidróxido sódico. La mezcla se extrae dos veces con 25 partes de acetato de etilo cada una, y los extractos de etilo combinado se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan
20. a sequedad a presión reducida. El residuo se cristaliza en 20 partes de acetato de etilo y así se obtiene 1-(4-acetamido-2-bromofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 142-144°C.

- El procedimiento antes descrito se repite con la excepción de usar el epóxido y la lamina adecuada
- 30.



dos y así se obtienen por medios análogos los compuestos descritos en la tabla siguiente:



R ¹	R ⁶	R ³	Punto de Fusión (°C.)	Disolvente de Cristalización.
isopropilo	etilo	Bromo	146-148	Acetato de etilo
t-butilo	etilo	bromo	cloruro 200-202	isopropanol/ éter
isopropilo	metilo	metil-tio	142-144	acetato de etilo

25. Los epóxidos usados como materias primas en el procedimiento anterior pueden obtenerse por el procedimiento descrito en la segunda parte del ejemplo 1, excepto que el 2-fluorfenol se sustituye por el fenol 2-sustituído adecuado.

EJEMPLO 4

30. Se añaden gradualmente 2,3 partes de epíclorhidrina a una solución agitada de 2,3 partes de 4-acetamido-2-fenilfenol en 50 partes de solución



- acuosa 0,2 N de hidróxido sódico, manteniéndose la temperatura de la mezcla entre 10 y 15°C. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y luego se filtra. El residuo sólido se añade a 25
5. partes de isopropilamina y la solución se calienta, a reflujo, durante 5 horas. El exceso de isopropilamina se elimina por evaporación a presión reducida, el residuo se disuelve en 30 partes de ácido clorhídrico acuoso N y la mezcla se extrae con éter. La
10. capa acídica se separa y basifica con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se separa y evapora a sequedad, y el residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 1-(4-acetamido-2-fenil-
15. fenoxi)-3-isopropilpropan-2-ol, punto de fusión 155-156°C.

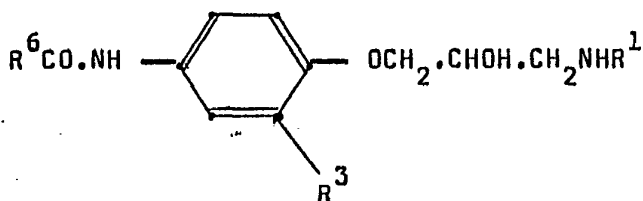
EJEMPLO 5

- Se calienta en un tubo sellado a 110°C durante 12 horas, una mezcla de 4,2 partes de 1-(4-acetamido-2-clorofenoxi)-3-cloro-2-propanol, 14 partes
20. de isopropilamina y 20 partes de metanol. El exceso de isopropilamina y de metanol se eliminan por evaporación a presión reducida, y el residuo se sacude con una mezcla de acetato de etilo y agua. La capa
25. orgánica se separa, se seca y evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 1-(4-acetamido-2-clorofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 141,5-142°C.

- El proceso que acaba de describirse, se repite, con la excepción de usarse la clorhidrina y
- 30.



la amina adecuadas, y se obtienen de este modo, por medios análogos, los compuestos descritos en la Tabla siguientes:



R^1	R^6	R^3	Punto de Fusión ($^{\circ}C.$)	Disolvente de Crisolación.
isopropilo	etilo	cloro	146-147	acetato de etilo/hexano
t-butilo	etilo	cloro	139,5-141	acetato de etilo/hexano
t-butilo	metilo	cloro	97-99	acetato de etilo/éter de petróleo (P.eb. 60-80 $^{\circ}C.$)
ciclopentilo	metilo	cloro	103-105	acetato de etilo/éter de petróleo (P.eb. 60-80 $^{\circ}C.$)

El 1-(4-acetamido-2-clorofenoxi)-3-cloro-2-propanol, usado como materia prima en el procedimiento anterior, puede obtenerse como sigue: se ca-



- lienta durante 6 horas a 95-100°C una mezcla de 2 partes de 4-acetamido-2-clorofenol, 15 partes de epiclorhidrina, 0,05 partes de piperidina y suficiente isopropanol para conseguir una solución clara.
5. La mezcla se evapora a sequedad, a presión reducida, y así se obtienen, como residuo, 1-(4-acetamido-2-clorofenoxi)-3-cloro-2-propanol.

- El 1-(2-cloro-4-propionamidofenoxi)-3-cloro-2-propanol, se obtiene por medios análogos, excepto que se utiliza 2-cloro-4-propionamidofenol en lugar de 4-acetamida-2-clorofenol.
- 10.

EJEMPLO 6

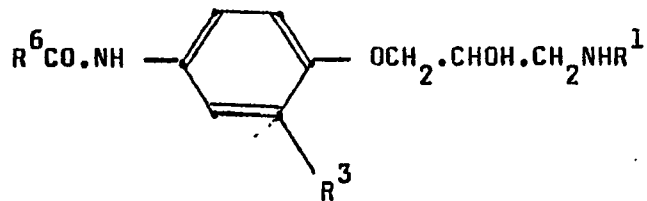
- Se calienta a 110°C, durante 12 horas, en un tubo sellado, una mezcla de 4,5 partes de 1-(4-acetamido-2-clorofenoxi)-3-cloropropan-2-ol y 2,41 partes de 1,1-dimetil-2-feniletilamina, en 20 partes de metanol. Esta mezcla se evapora a sequedad, se añaden 50 partes de agua y la mezcla se extrae con 200 partes y luego con 100 partes de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se evaporan a sequedad y el residuo se sacude con una mezcla de 50 partes de acetato de etilo y 50 partes de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La capa inferior oleaginosa y la capa acuosa se separan de la capa de acetato de etilo y se basifican con solución acuosa de hidróxido sódico. La mezcla se extrae dos veces, cada una con 60 partes de acetato de etilo, y los extractos combinados se secan y evaporan a sequedad. El residuo se tritura con acetato de etilo y la mezcla se filtra. Así se obtiene, como residuo sólido 1-(4-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



-acetamido-2-clorofenoxi)-3-(1,1-dimetil-2-fenil-etilamino)-2-propanol, punto de fusión 114-117°C.

EJEMPLO 7

5. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 3 excepto que se usan como materias primas el epóxido y la mina apropiados. Así se obtienen los compuestos descritos en la Tabla siguiente:



R ¹	R ⁶	R ³	Punto de Fusión (°C).	Disolvente de Cristalización
t-butilo	etilo	Fenoxi	cloruro 188-189	etanol/éter
isopropilo	etilo	iodo	160	acetato de etilo
t-butilo	etilo	iodo	cloruro 220	etanol/acetato de etilo
isopropilo	etilo	bencilo	134	acetato de etilo
t-butilo	etilo	bencilo	cloruro 246	isopropanol/agua
t-butilo	p-tolilo	bencilo	cloruro 266-268	isopropanol/agua
isopropilo	etilo	p-toliloxi	88	acetato de etilo
isopropilo	n-propilo	p-toliloxi	88	acetato de etilo



R ¹	R ⁶	R ³	Punto de Fusión (°C.)	Disolvente de Cristalización
isopropilo	etilo	α-feniletilo	104-106	acetato de etilo
t-butilo	etilo	α-feniletilo	cloruro 222-224	isopropanol/éter
isopropilo	etilo	ciclohexilo	picrato 216	etanol/agua
ciclopentilo	etilo	bromo	124	acetato de etilo
s-butilo	etilo	bromo	108	acetato de etilo
t-butilo	n-propilo	bromo	cloruro 190-192	isopropanol/éter
2-hidroxi-1,1-dimetiletilo	etilo	bromo	118	acetato de etilo
t-butilo	n-pentilo	bromo	96	acetato de etilo/éter de petróleo (P.eb. 80-100°C)
isopropilo	etilo	propionilo	92	acetato de etilo
t-butilo	etilo	metiltio	148-150	acetato de etilo
alilo	etilo	metiltio	110-112	acetato de etilo
isopropilo	n-butilo	bromo	124	acetato de etilo
isopropilo	n-hexilo	bromo	130-132	acetato de etilo
isopropilo	etilo	metoximetilo	129-130	éter de petróleo (P.eb. 60-80°C.)
isopropilo	etilo	fenilo	115-116	acetato de etilo



Los epóxidos usados como materias primas en el procedimiento anterior, pueden obtenerse por un procedimiento análogo al descrito en la segunda parte del ejemplo 1, excepto que el 2-fluorfenol se sustituye por el 2-fenol sustituido, adecuado.

EJEMPLO 8

El procedimiento descrito en el ejemplo 5, se repite excepto que el 1-(4-propionamido-2-trifluormetilfenoxi)-3-cloro-2-propanol y la t-butilamina se utilizan como materias primas en lugar del 1-(4-acetamido-2-clorofenoxi)-3-cloro-2-propanol y la isopropilamina respectivamente, y que el producto se convierte en el cloruro del mismo por medios convencionales. Así se obtiene cloruro de 1-(4-propionamido-3-trifluormetilfenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, punto de fusión 210-214°C.

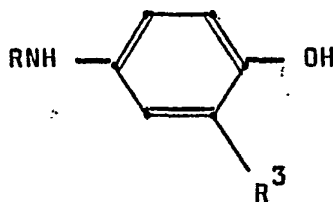
La clorhidrina usada como materia prima puede obtenerse del 4-propionamido-3-trifluormetilfenol, por un procedimiento similar al descrito en la tercera parte del ejemplo 5.

Muchos de los 4-amino-2-fenoles sustituidos (preparados a partir del fenol 2-sustituido adecuado, por un procedimiento análogo al descrito en la segunda parte del ejemplo 1) y los fenoles 4-acilamino-2-sustituidos (preparados por acilación del fenol 4-amino-2-sustituido correspondiente) que se emplean como intermediarios en la preparación de los epóxidos y las clorhidrinas usadas como materiales de partida en los ejemplos 3 a 8, no se caracterizan y se emplean sin purifican. Los fenoles que se

170



han caracterizado se describen en la Tabla siguiente:



R ³	R	Punto de Fusión (°C.)	Disolvente de Cristalización
bromo	propionilo	152	acetato de etilo
bromo	valerilo	78	acetato de etilo/éter de petróleo (P.eb. 60-80°C)
bromo	n-hexanoilo	86	--
bromo	n-heptanoilo	145	acetato de etilo
fenilo	acetilo	155-156	etanol acuoso
fenilo	propionilo	99-100	acetato de etilo
cloro	propionilo	125-130	acetato de etilo/hexano
bencilo	propionilo	116	--
bencilo	p-toluilo	144	acetato de etilo/éter de petróleo (p.eb. 60-80°C)



R ³	R	Punto de Fusión (°C)	Disolvente de Cristalización
p-toliloxi	propionilo	174	--
p-toliloxi	butirilo	144	--
ciclohexilo	propionilo	154-156	acetato de etilo
metoximetilo	H	126-127	--
trifluormetilo	propionilo	114-118	--

EJEMPLO 9

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 5, exceptuando que el 1-(2-ciano-4-propionamido-3-cloro-2-propanol y la t-butilamina se usan como materiales de partida, en lugar del 1-(4-acetamido-2-clorofenoxi)-3-cloro-2-propanol y la isopropilamina respectivamente, y que el producto se convierte en una sal oxalato por medios convencionales. Así se obtiene el oxalato semihidratado de 1-(2-ciano-4-propionamido-3-t-butilamino-2-propanol, punto de fusión 187-190°C.

- El 1-(2-ciano-4-propionamido-3-cloro-2-propanol, usado como materia prima, puede obtenerse como sigue: una solución de 15 partes de 2-hidroxí-5-nitrobenzaldehído en 150 partes de anhídrido propiónico, se sacuda con 8 partes de un catalizador al 5 % de paladio sobre carbón vegetal, en una atmósfera de hidrógeno a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente, durante 6 horas, en las



- cuales se habrán absorbido 3 moles de hidrógeno (con respecto al nitro-compuesto). La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 1000 partes de solución acuosa de hidróxido potásico al 5 % y la solución se extrae con 300 partes de acetato de etilo. La fase acuosa se separa y filtra, y el filtrado se acidifica a pH = 1. La mezcla se extrae 4 veces con 400 partes de acetato de etilo en cada una, y los extractos combinados se secan, se tratan con carbón vegetal y se filtran. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se agita con hexano. La mezcla se filtra y así se obtiene, en forma de residuo sólido, 3-formil-4-hidroxi-propionanilida, punto de fusión 142-148°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- Una mezcla de 4,75 partes de la anilida anterior, 1,97 partes de cloruro de hidroxilamina, 3,1 partes de formiato sódico y 30 partes de ácido fórmico, se agita y calienta, sometida a reflujo, durante 1 hora y luego se vierte en 300 partes de agua. La mezcla se extrae dos veces con 200 partes de éter cada una, y el extracto combinado se seca y evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y hexano y así se obtiene 3-ciano-4-hidroxi-propionanilida, punto de fusión 198-206°C.
- 20.
- 25.

El ciano-derivado anterior se convierte en la clorhidrina deseada por un proceso análogo al descrito en la tercera parte del ejemplo 5.

30. EJEMPLO 10



- Se calienta a 95-100°C, durante 7 horas, una solución de 2 partes de 2-hidroxi-5-propionamido-benzoato de etilo en 25 partes de epíclorhidrina que contenga 0,5 partes de piperidina. El exceso de epíclorhidrina se elimina por evaporación a presión reducida, y una mezcla del residuo, 25 partes de metanol y 30 partes de t-butilamina se calienta durante 12 horas a 110°C en una vasija cerrada. La mezcla se evapora a sequedad y el residuo se divide entre 100 partes de agua y 100 partes de acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se seca y se evapora a sequedad y así se obtiene 1-(2-metoxicarbonil-4-propionamidofenoxi)-3-t-butilaminopropano-2-ol, punto de fusión 143-5°C; el radical etoxicarbonilo se convierte en el radical metoxicarbonilo durante la reacción, a causa del metanol presente en la mezcla de reacción.
5. epíclorhidrina se elimina por evaporación a presión reducida, y una mezcla del residuo, 25 partes de metanol y 30 partes de t-butilamina se calienta durante 12 horas a 110°C en una vasija cerrada. La mezcla se evapora a sequedad y el residuo se divide entre 100 partes de agua y 100 partes de acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se seca y se evapora a sequedad y así se obtiene 1-(2-metoxicarbonil-4-propionamidofenoxi)-3-t-butilaminopropano-2-ol, punto de fusión 143-5°C; el radical etoxicarbonilo se convierte en el radical metoxicarbonilo durante la reacción, a causa del metanol presente en la mezcla de reacción.
10. acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se seca y se evapora a sequedad y así se obtiene 1-(2-metoxicarbonil-4-propionamidofenoxi)-3-t-butilaminopropano-2-ol, punto de fusión 143-5°C; el radical etoxicarbonilo se convierte en el radical metoxicarbonilo durante la reacción, a causa del metanol presente en la mezcla de reacción.
15. radical etoxicarbonilo se convierte en el radical metoxicarbonilo durante la reacción, a causa del metanol presente en la mezcla de reacción.

- El 2-hidroxi-5-propionamidobenzoato de etilo utilizado como materia prima, puede obtenerse como sigue: una mezcla de 4 partes de 2-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo, 10 partes de anhídrido propiónico y 150 partes de etanol se sacude con hidrógeno en presencia de 0,5 partes de un catalizador al 5% de paladio sobre carbón vegetal, hasta que la captación del hidrógeno se completa. La mezcla se vierte luego en 500 partes de agua y se añade bicarbonato sódico hasta que el pH de la solución es 9. La suspensión acuosa resultante se extrae dos veces con 100 partes de éter cada una, y los extractos etéreos combinados se secan y evaporan a sequedad.
20. una mezcla de 4 partes de 2-hidroxi-5-nitrobenzoato de etilo, 10 partes de anhídrido propiónico y 150 partes de etanol se sacude con hidrógeno en presencia de 0,5 partes de un catalizador al 5% de paladio sobre carbón vegetal, hasta que la captación del hidrógeno se completa. La mezcla se vierte luego en 500 partes de agua y se añade bicarbonato sódico hasta que el pH de la solución es 9. La suspensión acuosa resultante se extrae dos veces con 100 partes de éter cada una, y los extractos etéreos combinados se secan y evaporan a sequedad.
25. La suspensión acuosa resultante se extrae dos veces con 100 partes de éter cada una, y los extractos etéreos combinados se secan y evaporan a sequedad.
30. extractos etéreos combinados se secan y evaporan a sequedad.



El residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y así se obtienen 2-hidroxi-5-propionamido-benzoato de etilo, punto de fusión 96-98°C.

5. EJEMPLO 11

Se añade una solución de 0,4 partes de cloruro de tolueno-p-sulfonilo en 8 partes de acetona, a una mezcla de 0,35 partes de 1-(4-amino-2-bromofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 20 partes de agua, 8 partes de acetona, 1 partes de ácido acético y una parte de acetato sódico, y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se alcaliniza con solución acuosa de bicarbonato potásico. La mezcla se extrae 2 veces con 50 partes de acetato de etilo cada una y los extractos combinados se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta quedar 1/10 del volumen primitivo. El residuo se calienta hasta el punto de ebullición del acetato de etilo, y se agrega una solución hirviendo de 0,16 partes de ácido xálico en 4 partes de acetato de etilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se agita con éter. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en una mezcla de etanol y acetato de etilo. Así se obtiene oxalato de 1-(2-bromo-4-tolueno-p-sulfonamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 160°C (con descomposición).

El 1-(4-amino-2-bromofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, utilizado como materia prima, puede obtenerse como sigue: Una mezcla de 1 partes de 1-



5. -(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 10 partes de ácido clorhídrico concentrado acuoso y 10 partes de agua, se calienta durante 3 horas sometida a reflujo, se enfría y se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico. La mezcla se extrae con acetato de etilo y el extracto se lava con agua y se evapora a sequedad. Así se obtiene como residuo 1-(4-amino-2-bromofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, que se utiliza sin ulterior purificación.
- 10.

EJEMPLO 12

15. Se añade 0,5 partes de cloruro de benzilo a una mezcla de 0,5 partes de 1-(4-amino-2-bromofenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, 0,15 partes de ácido acético y 10 partes de agua, y la mezcla se sacude durante 15 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla se filtra y al filtrado se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, suficiente para elevar el pH de aquella a 9-12. La mezcla se
20. extrae con 20 partes de acetato de etilo, y el extracto se lava con agua y se seca. Se agrega un exceso de solución etérea saturada de cloruro de hidrógeno y la mezcla se extrae a sequedad. El residuo se extrae con éter hirviendo y el extracto se enfría y se filtra. Así se obtiene como producto sólido,
25. cloruro de 1-(4-benzamido-2-bromofenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, punto de fusión 189-191°C.

30. El 1-(4-amino-2-bromofenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, utilizado como materia prima, puede obtenerse por un procedimiento análogo al descrito



17 DIC 1968

en la segunda parte del ejemplo 11, excepto que como producto de partida se usa el 1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol.

EJEMPLO 13

5. Una solución de 2,21 partes de N,N¹-dici-clohexilcarbodiimida en 20 partes de acetato de etilo, se añade rápidamente a una solución agitada de 1,9 partes de 1-(4-amino-2-hidroxi-metilfenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol y 2,65 partes de ácido propiónico en 30 partes de acetato de etilo que se enfría en un baño de hielo. El curso de la reacción se vigila colocando pequeñas porciones de la mezcla de la misma sobre papel de filtro que se ha rociado con una solución al 4% de nitrato de cerio amoníaco en ácido sulfúrico acuoso al 10 %; la presencia del derivado 4-aminofenoxi, se acusa por el desarrollo de una coloración púrpura. Cuando la reacción es completa (o sea, cuando no queda derivado 4-aminofenoxi), se añaden 60 partes de ácido clorhídrico acuoso 2 N y la mezcla se agita energicamente y se filtra. La capa acuosa se separa, se basifica y se extrae dos veces con 50 partes de acetato de etilo cada una. El extracto en acetato de etilo se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad, y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice y luego se recristaliza en una mezcla de metanol, acetato de etilo y hexano. Así se obtiene 1-(2-hidroxi-metil-4-propionamidofenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, punto de fusión 161-164°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. El 1-(4-amino-2-hidroxi-metilfenoxi)-3-t-



- butilamino-2-propanol usado como producto de partida, puede obtenerse como sigue: Una mezcla de 5 partes de 2-hidroximetil-4-nitrofenol, 30 partes de epiclo^rhidrina y 0,1 partes de piperidina, se calienta durante 6 horas a 95-100^oC. El exceso de epiclo^rhidrina se retira por evaporación a presión reducida y al residuo se le añaden 40 partes de metanol y 40 partes de t-butilamina. La mezcla se calienta en un tubo sellado, a 110^oC durante 12 horas y luego se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se sacude con una mezcla de acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separa, se seca y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 150 partes de etanol y la solución se sacude con un catalizador de óxido de platino en una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente y a presión atmosférica, hasta haberse absorbido 3 moles de hidrógeno (con respecto al nitro-compuesto). La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. Así se obtiene 1-(4-amino-2-hidroximetilfenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, en forma de aceite.

EJEMPLO 14

- Se calienta durante 3 horas, sometida a reflujo, una mezcla de 1,2 partes de 2-bromo-4-propionamidofenol, 25 partes de etanol, 0,4 partes de hidróxido sódico, 2 partes de agua y 0,67 partes de cloruro de 1-cloro-3-isorpopilamino-2-propanol. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se agita con una mezcla de 25 partes de éter y 25 partes de agua; la



mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 147-148°C.

5. EJEMPLO 15

Una solución de 6 partes de 1-(2-cloro-4-propionamidofenoxi)-3-N-bencil-N-t-butilamino-2-propanol en 100 partes de etanol, se sacude con hidrógeno en presencia de 0,5 partes de un catalizador al 5% de paladio sobre carbón vegetal, hasta cesar la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) y así se obtiene 1-(2-cloro-4-propionamidofenoxi)-3-t-butilaminopropan-2-ol, punto de fusión 139,5-141°C.

El 1-(2-cloro-4-propionamidofenoxi)-3N-bencil-N-t-butilamino-2-propanol, usado como producto de partida, puede prepararse como sigue: Una mezcla de 98 partes de N-bencil-t-butilamina y 63 partes de epíclorhidrina, se calienta a 95-100°C durante 4 horas y luego se mantiene a la temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se agita durante 10 minutos con 100 partes de solución acuosa al 20 % de carbonato sódico, se añaden a la mezcla 150 partes de solución acuosa al 35 % de hidróxido sódico, y todo ello se calienta durante 3 horas bajo reflujo. La mezcla se extrae con éter y la capa etérea se seca sobre carbonato potásico y se evapora a sequedad. El residuo oleaginoso se destila a presión



reducida y así se obtiene 1,2-epoxi-3-(N-bencil-N-t-butilamino)propano, punto de ebullición 118-120°C /1,5 mm.

5. Se calienta a reflujo, durante 5 días, una solución de 3 partes de 2-cloro-4-propionamidofenol, 3,3 partes de 1,2-epoxi-3-(n-bencil-N-t-butilamino)-propano y 0,6 partes de hidróxido sódico en 100 partes de etanol. La solución se evapora hasta que solo queda la 4ª parte del volumen primitivo, y luego se vierte en 250 partes de agua, y la mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se seca y se evapora a sequedad, y se obtiene de este modo, como residuo, 1-(2-cloro-4-propionamidofenoxi)-3-(N-bencil-N-t-butilamino)-2-propanol.

15. EJEMPLO 16

20. Durante 10 minutos se añade 0,3 partes de borohidruro sódico a una mezcla agitada de 1 parte de 3-amino-1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-2-propanol, 15 partes de acetona y 15 partes de agua. La mezcla se evapora hasta reducirla hasta la mitad de su volumen primitivo, y luego se extrae con 100 partes de acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se evapora a sequedad y el residuo se lava con éter y luego se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 147°C.

30. El 3-amino-1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-2-propanol usado como materia prima, puede obtenerse como sigue: se añaden 3 partes de 1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-2,3-epoxipropano a una solu-



- ción de 12 partes de amoníaco en 100 partes de metanol que contenga 0,05 partes de trietilamina, y la mezcla se mantiene durante 12 horas a la temperatura ambiente y luego se evapora a sequedad. El residuo se agita con 20 partes de éter, la mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en etanol. Así se obtiene 3-amino-1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-2-propanol, punto de fusión 125°C.

EJEMPLO 17

10. Se agita a 70°C durante 12 horas una mezcla de 0,5 partes de 3-amino-1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-2-propanol, 1,5 partes de bromuro de isopropilo, 20 partes de isopropanol, 1 parte de carbonato potásico y 0,1 partes de yoduro potásico. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida. Se añaden 5 partes de agua y la mezcla se extrae con 50 partes de acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se evapora hasta quedar reducido a la 4ª parte de su volumen inicial, y se deja en reposo durante 1 hora. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se agita con 10 partes de éter, la mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, punto de fusión 147°C.

EJEMPLO 18

30. Se calienta durante 2 horas sometida a reflujo, una mezcla de 0,5 partes de 1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol y 10



- partes de cloruro de acetilo. La mezcla se evapora a sequedad, a presión reducida, y el residuo se cristaliza en una mezcla de 5 partes de acetona y 5 partes de éter. Así se obtiene cloruro de acetato
5. de 2-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-1-(isopropilaminoetil) etilo, punto de fusión 124-126^oC.

EJEMPLO 19

- Se calienta durante 6 horas sometida a re flujo, una mezcla de 2 partes de 1-(2-bromo-4-propionamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 100 partes de etanol y 15 partes de solución acuosa de for malina al 36 % peso/volumen. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida, el residuo se disuelve en 10 partes de etanol y se agrega una solución saturada de ácido pícrico, hasta que el pH de la mezcla es 1. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en etanol acuoso. Así se obtiene picrato de 5-(2-bromo-4-propionamidofenoximetil)-3-isopropil oxazolidina, punto de fusión 170^oC.

20.

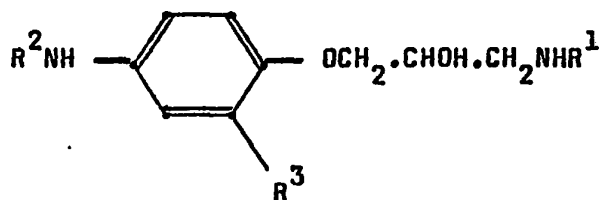
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la prác tica, debe hacerse constar que las disposiciones an teriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de 3er. Certificado de Adición presentada en Inglaterra, con fecha 27 de septiembre de 1967 y bajo el número 43927/67; aco giéndose por lo tanto a los beneficios que conceden
- 25.
- 30.



los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 3er. Certificado de Adición, sobre: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 318.019, concedida el 20 de mayo de 1966, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE ALCANOLAMINA"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 318.019, concedida el 20 de mayo de 1966, por: Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina; de fórmula general:



25. en la que R^1 representa un radical alquilo, con preferencia con hasta 12 átomos de carbono y enlazado en el átomo de carbono α , que opcionalmente puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en radicales hidroxí y alcoxi con, preferentemente, 5 átomos de carbono, radicales arilo y radicales ariloxi, preferentemente radicales fenilo y fenoxi respectivamente, que a su vez pueden sustituirse opcionalmente por uno o más

30. átomos de halógeno o radicales alquilo o alcoxi,

17 DIC. 1968

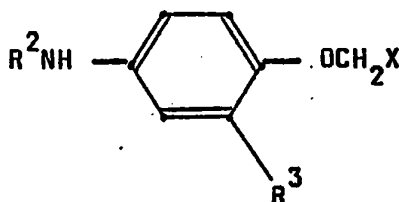


- preferentemente por cloro, bromo o radicales metilo, etilo, metoxi o etoxi, o R^1 puede representar un radical cicloalquilo, con preferencia con hasta 8 átomos de carbono o un radical alquenoilo, con preferencia con 3 a 6 átomos de carbono; R^2 representa un radical acilo, preferentemente formilo, o un radical alcanilo, cicloalcanocarbonilo, aroilo, aralcanilo, aralquenoilo, ariloxialcanilo o arenosulfonilo, cada uno de hasta 10 átomos de carbono o un radical haloalquilo, alquenoilo, alcanosulfonilo o coxicarbonilo, cada uno de hasta 6 átomos de carbono; y R^3 representa un átomo de halógeno o un radical de alquiltio, arilo, ariloxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, aralquilo, cicloalquilo, acilo, alcoxicarbonilo o ciano, con preferencia un átomo de halógeno o un radical alquiltio, cicloalquilo, alcanilo o alcoxicarbonilo, cada uno de hasta 6 átomos de carbono, o un radical fenilo o fenoxi que pueden opcionalmente sustituirse por uno o más átomos de halógeno, radicales nitro o radicales alquilo o alcoxi cada uno de hasta 4 átomos de carbono, o un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono sustituido por el radical hidroxilo, o por un radical alcoxi de hasta 6 átomos de carbono, o por uno o más átomos de halógeno o por el radical fenilo; y los ésteres de los mismos derivados de un ácido carboxílico alifático de hasta 20 átomos de carbono o de un ácido carboxílico aromático de hasta 10 átomos de carbono; y los productos de condensación de los mismos con un aldehído de fórmula R^4CHO , en la que R^4
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.

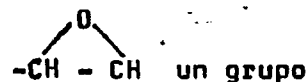


17 DIC. 1958

representa hidrógeno o un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono; y las sales de adición de ácido de los mismos, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que R^2 y R^3 se definen como anteriormente, y en la que X significa un grupo

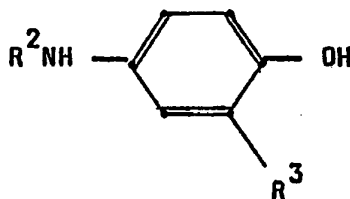


15. $-CHOH.CH_2Y$, en el que Y representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o mezclas de dichos compuestos en los que X se define como anteriormente, con una amina de fórmula general:



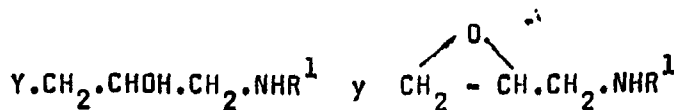
en la que R^1 se define como anteriormente.

25. Mejoras, según la reivindicación 19, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



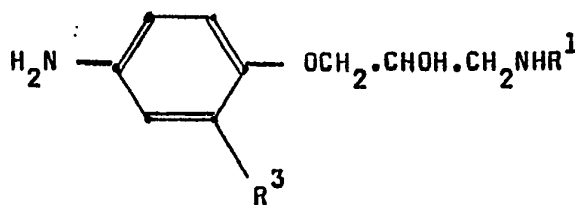


en la que R^2 y R^3 se definen como anteriormente, con un compuesto seleccionado del grupo consistente en las fórmulas siguientes:



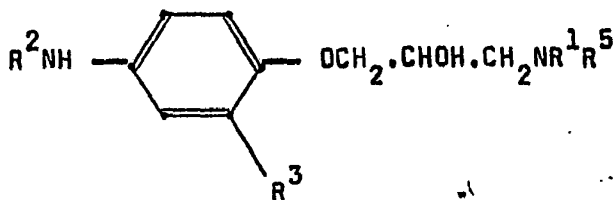
en las que R^1 e Y se definen como anteriormente.

10. 3ª.- Mejoras, según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se hace reaccionar un derivado aminofenilo de fórmula general:



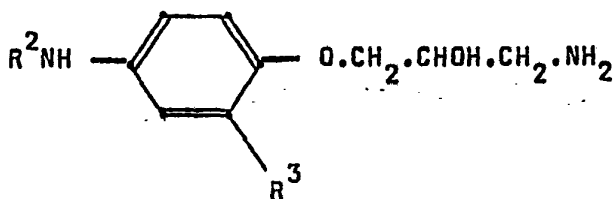
20. en la que R^1 y R^3 se definen como anteriormente, con un agente de acilación de derivado de un ácido de fórmula R^2OH , en la que R^2 se define como anteriormente, efectuándose la reacción bajo tales condiciones que ni el radical amino ni el radical hidroxilo de la cadena lateral de alcanolamina sean acilados.

25. 4ª.- Mejoras, según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque para la preparación de los derivados de alcanolamina en los que R^1 no representa un grupo aralquilo hidrogenolizable, se hidrogenoliza un compuesto de fórmula general:

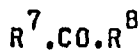


en la que R^1 , R^2 y R^3 se definen como anteriormente y R^5 representa un radical hidrogenolizable, preferentemente un radical bencilo.

10. 5ª.- Mejoras, según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque para la preparación de los derivados de alcanolamina en los que R^1 significa un radical de fórmula $-CHR^7R^8$, en la que R^7 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R^8 significa un radical alquilo opcionalmente sustituido en forma tal que R^1 se sustituya opcionalmente con los sustituyentes arriba definidos, o en la que R^7 y R^8 se unen conjuntamente con el átomo de carbono para formar un radical cicloalquilo, se hace reaccionar un derivado amino de fórmula general:



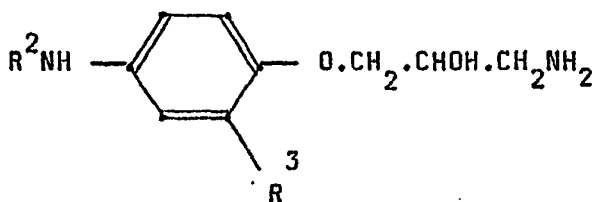
en la que R^2 y R^3 se definen como anteriormente, con un compuesto carbonilo de fórmula general:



en la que R^7 y R^8 se definen como anteriormente, efectuándose la reacción bajo condiciones de reducción.

5.

6a.- Mejoras, según la reivindicación 1a, caracterizadas porque se hace reaccionar un derivado amino de fórmula general:



en la que R^2 y R^3 se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula R^1Z , en la que R^1Z significa un éster reactivo derivado de un alcohol de fórmula R^1OH en la que R^1 se define como anteriormente, significando Z con preferencia un átomo de cloro, bromo o iodo, el radical tolueno-p-sulfoniloxi o un radical $-OSO_2R^1$, en el que R^2 se define como anteriormente.

20.

7a.- Mejoras según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque cuando se desea un éster, se hace reaccionar una sal de adición de ácido del derivado de alcanolamina no esterificado correspondiente con un agente de acilación.

25.

8a.- Mejoras según la reivindicación 7a, caracterizado porque como agente de acila-

30.



ción se emplea un cloruro o un anhídrido de ácido.

5. 9ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque cuando se desea un producto de condensación aldehídica, se hace reaccionar la alcanolamina correspondiente o una sal de adición de ácido de la misma con un aldehído de fórmula $R^4.CHO$, en la que R^4 se define como anteriormente.

10. 10ª.- Mejoras según la reivindicación 9ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de etanol como diluyente o disolvente.

15. 11ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque cuando se desea una sal de adición de ácido, se hace reaccionar convencionalmente el derivado de alcanolamina o su éster o producto de condensación aldehídica de la misma, con un ácido.

20. 12ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizadas porque la reacción se acelera o completa mediante aplicación de calor.

25. 13ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizadas porque la reacción se efectúa en presencia de un diluyente o disolvente, preferentemente metano o etanol.

- 14ª.- Mejoras, según la reivindicación 2ª, caracterizadas porque la reacción se realiza en presencia de un agente aceptor de ácidos.

30. 15ª.- Mejoras, según la reivindicación 2ª, caracterizadas porque como material de partida

Madrid 22 DIC. 1969

A. GOMEZ ACEBO Y MODER
D. p. Firmados: F. Hernández Ruiz