



19 AGO, 1951

PATENTE DE INVENCION

ICI Case PH. 21222 -SPAIN

| |
|--------------------|
| SECRETARIA TECNICA |
| CLASE C.01 AGI |
| SUBCLASE C K |

369624

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la producción de derivados de alcanolamina.

.....

Solicitante:

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

.....

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de alcanolamina que poseen actividad bloqueante β -adrenergética tal como se demuestra por la reversión de taquicardia inducida por la isoprenalina

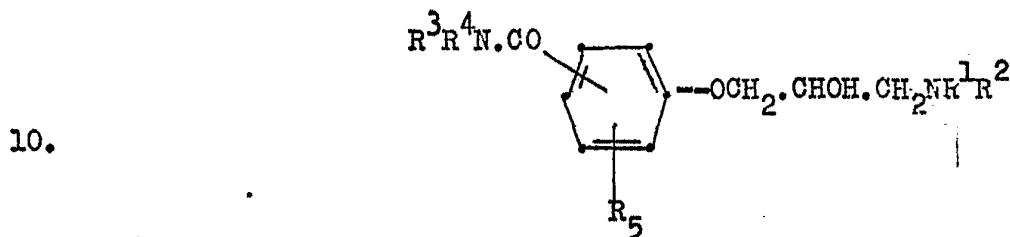
5.

19 AGO. 1964



en los gatos, y que por lo tanto son útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardíacas, por ejemplo angina pectoris y arritmias cardíacas, y en el tratamiento de hipertensión y feocromocitoma en el hombre.

- 5. Conforme al invento se provee un procedimiento para la obtención de derivados de alcanolamina de la fórmula:



- 15. en la cual R^1 significa hidrógeno o un radical alquilo; R^2 significa hidrógeno o un radical alquilo que puede estar sustituido por al menos un sustituyente elegido entre los radicales hidroxilo, arilo y ariloxi, así también como un radical cicloalquilo; R^3 significa hidrógeno o un radical alquilo; R^4 significa radicales alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido; y R^5 significa hidrógeno, un átomo de halógeno o los radicales acilamino, alquilo, alqueno, nitro, alcoxi, alquenoiloxi o acilo; y sus ésteres; los productos de condensación aldehídica, y las sales de adición ácida de los mismos.
- 20.
- 25.

- 30. Debe entenderse que la definición expresada de los derivados de alcanolamina comprende también todos los estereoisómeros de las mismas, así como sus mezclas. En particular, esta definición incluye compuestos racémicos y ópticamente activos.



Como valores apropiados para R^1 , R^3 y R^5 cuando éste último significa un radical alquilo pueden mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono, tal como los radicales metilo, etilo y N-propilo.

Como valor apropiado para R^2 cuando significa un radical alquilo que puede estar sustituido, cabe mencionar por ejemplo, un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono, tal como los radicales etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo y t-butilo, que puede estar sustituido por al menos 1 y preferentemente un solo radical hidroxilo, fenilo y fenoxi. Preferentemente el radical alquilo o alquilo sustituido, R^2 contiene 3 ó 4 átomos de carbono y puede ser ramificado en el átomo de carbono α . Como valor específico para R^2 cuando significa un radical alquilo sustituido, puede mencionarse, por ejemplo, los radicales 2-Hidroxil-1-metil-etilo, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, 1-metil-2-fenoxietilo, 1,1-dimetil-2-fenil-etilo y 1-metil-3-fenilpropilo.

Como valor apropiado para R^2 ó R^4 cuando significan un radical cicloalquilo puede mencionarse, por ejemplo los radicales cicloalquilo de hasta 8 átomos de carbono, tales como los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como valor apropiado para R^4 cuando significa un radical alquilo o hidroxialquilo puede mencionarse, por ejemplo, a los radicales alquilo o hidroxialquilo cada uno de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,



lo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-nonilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metiletilo y 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo.

5. Como valor apropiado para R^4 cuando significa un radical alcoxi alquilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical alcoxi alquilo de hasta 10 átomos de carbono, tal como el radical 2-metóxi-etilo.

10. Como un valor apropiado para R^4 ó R^5 cuando significan un radical alqueno puede mencionarse, por ejemplo, un radical alqueno de hasta 6 átomos de carbono, tal como el radical alilo.

15. Como valor apropiado para R^4 cuando significa un radical arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido, puede mencionarse, por ejemplo, un radical arilo o aralquilo de hasta 12 átomos de carbono, tal como los radicales fenilo, bencilo, fenetilo ó 1,1-dimetilo-2-feniletilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido en el núcleo aromático por al menos un sustituyente elegido entre átomos de halógeno, tal como el cloro y el bromo, y radicales alquilo y alcoxi cada uno de hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, radicales metilo, etilo, metoxi y etoxi. Valores particulares para R^4 cuando significa un radical arilo sustituido, son por ejemplo, los radicales p-tolilo y p-clorofenilo.

25. Como valores apropiados para R^5 cuando significa un átomo de halógeno puede mencionarse por ejemplo los átomos de fluoro, cloro, bromo y yodo.

30. Como un valor apropiado para R^5 cuando significa un radical acilamino puede mencionarse, por ejemplo, un radical alcanoilamino, aroilamino, alcanosulfonamido, o aranosulfonamido, cada uno de hasta 10 átomos de carbono,

19 190, 1969



tales como los radicales acetamido, propionamido, benzamido, metanosulfonamido y bencenosulfonamido.

Como un valor apropiado para R⁵ cuando significa un radical alquiltio, alcoxi o alqueniloxi, puede mencionarse,

- 5. por ejemplo, un radical alquiltio, alcoxi o alqueniloxi cada uno de hasta 5 átomos de carbono, tales como los radicales metiltio, metoxi, isopropoxi o aliloxi.

Como un valor apropiado para R⁵ cuando significa un radical acilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical acilo de hasta 6 átomos de carbono, tal como los radicales acetilo y propionilo.

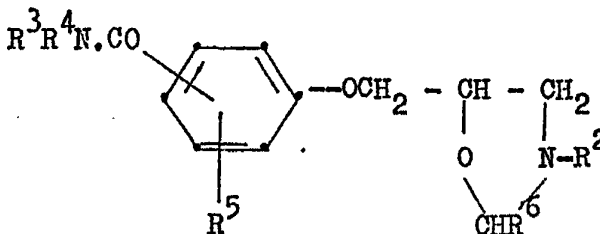
- 10.

Como ésteres apropiados de los derivados de alcanolamina puede mencionarse, por ejemplo, los ó-esteres derivados de un ácido carboxílico alifático, por ejemplo un ácido de ésta índole que tiene hasta 20 átomos de carbono, tales como ácido hexanoico, palmítico, esteárico y oleico, o un ácido carboxílico aromático, por ejemplo un ácido que tenga 10 átomos de carbono, tal como el ácido benzoico y sus sales de adición ácidas.

- 15.

- 20. Debe entenderse que con la expresión productos de condensación aldehídica se quiere significar derivados de oxazolidina de la fórmula:

- 25.



en la cual R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados expresados anteriormente y en donde R⁶ significa hidrógeno o un ra-

- 30.



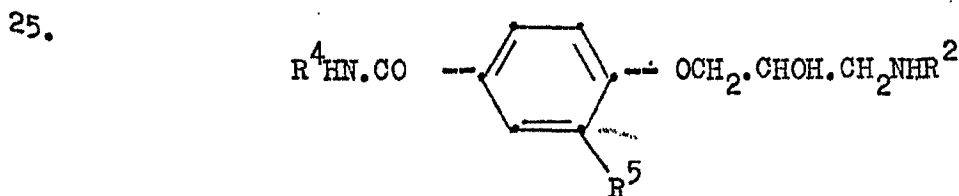
19 AGO. 1969

dical alquilo, y las sales de adición ácida de los mismos, que son derivadas a su vez de los derivados de alcanolamina obtenidos mediante el presente invento y de la fórmula indicada en la cual R¹ significa hidrógeno.

5. Como un valor apropiado para R⁶ cuando significa un radical alquilo puede mencionarse, por ejemplo, un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical isopropilo.

10. Como sales de adición ácida apropiadas de los derivados de alcanolamina obtenidos mediante el presente invento, o los ésteres o las oxazolidinas derivadas de los mismos, pueden mencionarse, por ejemplo, sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como hidroccloruros, hidrobromuros, fosfatos y sulfatos, o sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos salicilatos, citratos, benzoatos, [β-naftoatos, adipatos y 1,1-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoatos), o sales derivadas de resinas sintéticas acídicas, por ejemplo resinas de poliestireno sulfonado, tales como "Zeo-Karb" 225 ("Zeo-Karb" es una marca registrada).

Un grupo preferido de derivados de alcanolamina obtenidos mediante el presente invento incluye compuestos de la fórmula:



30. en la cual R², R⁴ y R⁵ tienen los significados anteriormente



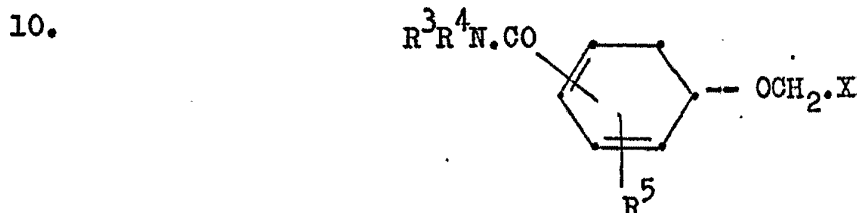
19 AGO. 1963

- expresados, y las sales de adición ácida de los mismos. De éstos, los compuestos especialmente preferidos son aquellos en los cuales R^2 significa el radical isopropilo o t-butilo, R^4 significa un radical alquilo de hasta 10 átomos de carbono y R^5 significa un átomo de cloro, de bromo o los radicales n-propilo y alilo, así también cuando R^2 significa un radical isopropilo o t-butilo, R^4 significa uno de los radicales ciclopropilo, ciclopentilo, alilo, bencilo y p-tolilo y R^5 significa un átomo de cloro.
- 5.
10. Algunos derivados específicos de alcanolamina obtenidos mediante el presente invento son, por ejemplo, aquellos compuestos que se describen más abajo en los ejemplos 1 a 18. De éstos, los compuestos particularmente preferidos respecto a su elevada actividad biológica son aquellos de la fórmula últimamente dada, y en la cual:
15. (a) R^2 significa el radical isopropilo o t-butilo, R^4 significa cualquiera de los radicales etilo, isopropilo, n-hexilo, ciclopentilo y alilo y R^5 significa un átomo de cloro; y
20. (b) R^2 significa el radical isopropilo o t-butilo, R^4 significa el radical etilo o n-propilo y R^5 significa un átomo de bromo o el radical n-propilo; y
- (c) R^2 significa el radical isopropilo o t-butilo, R^4 significa el radical etilo o n-hexilo y R^5 significa el radical alilo; y
25. (d) R^2 significa el radical isopropilo, R^4 significa el radical n-hexilo o alilo y R^5 significa un átomo de bromo;
- y las sales de adición ácida de los mismos.
30. Los compuestos que principalmente se prefieren son



- 3-(2-cloro-4-n-hexilcarbamoilfenoxi)-1-t-butilamino-2-propanol;
 3-(2-cloro-4-ciclopentilcarbamoilfenoxi)-1-t-butilamino-2-propanol;
 3-(2-cloro-4-isopropilcarbamoilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol y 3-(2-cloro-4-isopropilcarbamoilfenoxi)-1-t-butilamino-2-propanol y las sales de adición ácida de los mismos.

Conforme al invento, entonces, se proporciona un procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



15. en la cual R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados anteriormente expresados, y en donde X significa el grupo $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{---CH} & \text{---} & \text{CH}_2 \end{matrix}$ y el grupo $\text{---CHOH.CH}_2\text{Y}$, en la cual Y significa un átomo de halógeno, o mezcla de tales compuestos en los cuales X tiene ambos significados ya expresados, con una amina de la fórmula NHR^1R^2 , en la cual R¹ y R² tienen también los significados expresados.

20. Como un valor apropiado para Y puede mencionarse, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo. La interacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente o puede ser completada o acelerada por la aplicación de calor, por ejemplo calentando a una temperatura de 90-110°C, puede ser realizada a presiones atmosféricas o más elevadas, por ejemplo calentando en un recipiente sellado, y puede ser también llevada a cabo en un solvente o diluyente inerte, tal como el metanol, etanol o n-propanol, así como también puede
- 25.
- 30.

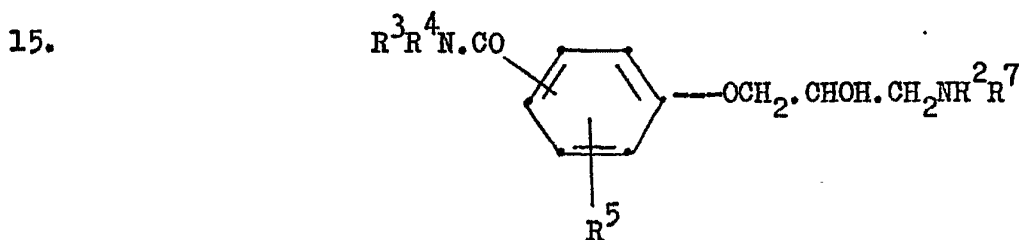


19 AGO. 1903

emplearse como diluyente o solvente un exceso de la amina de fórmula NHR^1R^2 , en la cual R^1 y R^2 tienen los significados arriba expresados.

- El material de partida empleado en este procedimiento puede ser obtenido por la interacción del correspondiente fenol con una epihalohidrina, por ejemplo epiclorohidrina. Dicho material de partida puede ser aislado o preparado y usado in situ sin aislación.

- De acuerdo con una ulterior característica del invento se provee un procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina en los cuales R^1 significa hidrógeno y R^2 es distinto a un grupo hidrogenolizable que comprende la hidrogenólisis de un compuesto de la fórmula:



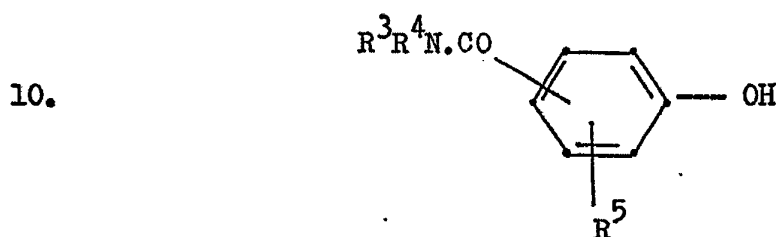
20. en la cual R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados expresados anteriormente y en donde R^7 significa un radical hidrogenolizable, o una sal de adición ácida del mismo.

- Como un valor apropiado para R^7 , puede mencionarse por ejemplo, el radical bencilo. La hidrogenólisis puede ser efectuada, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, tal como hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón, en un diluyente o solvente inerte como por ejemplo etanol o etanol acuoso. El proceso puede ser acelerado o completado por la presencia
- 25.
- 30.



de un catalizador ácido, por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido oxálico, y puede ser realizado a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

5. De acuerdo con una ulterior característica del invento se provee un procedimiento para la fabricación de derivados de alcanolamina que comprende la reacción de un fenol de la fórmula:



15. en la cual R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados anteriormente expresados, con un compuesto de la fórmula:



en donde R^1 , R^2 y X tienen los significados anteriormente expresados, o una sal de adición ácida del mismo.

20. La reacción últimamente mencionada puede convenientemente ser realizada en presencia de un agente de condensación ácida, por ejemplo hidróxido de sodio. Alternativamente, un derivado de metal alcalino del reactivo fenólico, por ejemplo el derivado de sodio o potasio, puede ser empleado como material de partida. La reacción puede ser llevada a cabo en un diluyente o solvente, por ejemplo metanol o etanol, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor, por ejemplo calentando hasta el punto de ebullición del diluyente o solvente.

30. De acuerdo con una ulterior característica del



19 ABR 1960

- invento se provee un procedimiento para la fabricación de enantiomorfos ópticamente activos de los derivados de alcanolamina, que comprende la resolución por medios convencionales del correspondiente racémico de alcanolamina.
- 5.

Dicha resolución puede ser llevada a cabo reaccionando el derivado racémico de alcanolamina con un ácido ópticamente activo, seguido de cristalización fraccionada de la mezcla diastereoisomérica de las sales así obtenidas, desde un diluyente o solvente, tal como el etanol, liberando luego el derivado de alcanolamina ópticamente activo desde la sal por tratamiento con una base. Un ácido ópticamente activo que es apropiado resulta por ejemplo el ácido (+)- ó (-)- O,O-di-p-toluoltartárico.

10.

El proceso de resolución puede ser facilitado tratando el derivado de alcanolamina parcialmente resuelto bajo forma de base libre obtenido luego de una cristalización fraccionada primaria de la mezcla diastereoisomérica de sales con un agente solubilizante, por ejemplo una amina primaria, tal como la alil amina, en un diluyente o solvente relativamente no polar, tal como el éter de petróleo.

15.

20.

Conforme a una ulterior característica del invento se provee un procedimiento para la fabricación de ésteres de los derivados de alcanolamina que comprende hacer reaccionar una sal de adición ácida del correspondiente derivado de alcanolamina no esterificado, con un agente de acilación.

25.

Como agente de acilación apropiado puede mencionarse, por ejemplo, un haluro ácido o anhídrido ácido

30.



19 AGO.

derivado de un ácido carboxílico alifático o aromático tal como se ha definido anteriormente. De tal manera un agente acilante apropiado es por ejemplo, el anhídrido acético o el cloruro de hexanoilo. La acilación puede ser realizada en un diluyente o solvente, el cual, en el caso donde se emplea un anhídrido ácido como agente acilante, puede convenientemente ser aquel ácido desde el cual se deriva el anhídrido.

De acuerdo con una ulterior característica del invento se provee un procedimiento para la fabricación de oxazolidina de las alcanolaminas, que comprende hacer reaccionar un correspondiente derivado de alcanolamina en el cual R^1 significa hidrógeno, o una sal de adición ácida del mismo, con un aldehído de la fórmula R^6CHO , en la cual R^6 tiene el significado anteriormente expresado.

Dicha interacción puede ser llevada a cabo en un diluyente o solvente, tal como el etanol, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como el ácido clorhídrico, ácido acético o yodo, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor. El agua formada durante la reacción puede opcionalmente ser eliminada mediante destilación azeotrópica empleando un solvente apropiado, tal como el benceno, tolueno o cloroformo, o también puede ser eliminada mediante un agente deshidratante, tal como el carbonato de potasio anhidro.

Los derivados de alcanolamina obtenidos mediante el presente invento así como sus ésteres y los productos de condensación aldehídica de los mismos bajo la forma de base libre puede ser convertidos en sales de adición ácida de los mismos por reacción con un ácido mediante me-



19 AGO, 1969

ños convencionales.

- Tal como se expresará anteriormente, los derivados de alcanolamina obtenidos mediante el presente invento y las sales de adición ácida de los mismos son útiles
5. en el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiacas. Además algunos de éstos compuestos poseen actividad bloqueante selectiva β -adrenérgica. Los compuestos que exhiben esta acción selectiva muestran un mayor grado de especificidad bloqueando los receptores β -cardiacos que aquellos β -receptores en vasos sanguíneos periféricos y músculos bronquiales. De tal manera, puede elegirse una dosis de un compuesto tal en la cual dicho compuesto bloquea las acciones cardiacas inotrópicas y cronotrópicas de una catecolamina [por ejemplo isoprenalina, es decir 1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-
 15. isopropilaminoetanol] pero no bloquea la relajación del músculo liso traqueal producida por la isoprenalina o la acción vasodilatadora periférica de ésta. Debido a esta acción selectiva uno de estos compuestos puede ventajosamente ser empleado conjuntamente con un broncodilatador simpatomimético,
 20. por ejemplo isoprenalina, orciprenalina, adrenalina o efedrina, en el tratamiento del asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, debido a que el compuesto selectivo inhibe sustancialmente los efectos estimulatorios no deseados del broncodilatador sobre el corazón
 25. pero no impedirá el efecto terapéutico deseable de éste último.

- Conforme a una ulterior característica del invento, se obtiene entonces un procedimiento para lograr composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos un derivado de alcanolamina, o ésteres
- 30.



de los mismos, así como productos de condensación aldehídica de ellos, sales de adición ácida, asociados con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para los mismos.

5. Tales composiciones pueden ser, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, soluciones inyectables acuosas o aceitosas, suspensiones también inyectables, polvos dispersables, formulaciones aspersibles y aerosoles.
10. Las composiciones farmacéuticas que se obtienen bajo el procedimiento de éste invento pueden contener, además del derivado de alcanolamina, una o más drogas elegidas entre sedativos, tal como la fenobarbitona, meprobamato y clorpromazina; vasodilatadores, tales como el trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritritol y dinitrato de isosorbido; diuréticos tales como los agentes hipotensivos y la clorotiazida, así como la reserpina, betanidina y guanetidina; depresivos del miocardio, tales como quinidina, agentes empleados en el tratamiento del mal de Parkinson, por ejemplo bencexol; agentes cariotónicos, tales como preparaciones de digital, broncodilatadores simpatomiméticos, tales como isoprenalina, orciprenalina, adrenalina y efedrina.

- Se espera que el derivado de alcanolamina será
25. proporcionado al hombre en una dosis total oral de entre 20 mg y 600 mg diarios, en dosis espaciadas a intervalos de 6-8 horas, o en una dosis intravenosa comprendida entre 1 mg y 20 mg. El dosaje oral preferido es bajo la
30. forma de tabletas o cápsulas conteniendo entre 10 y 100 mg,



19 AGO. 1963

y preferentemente 10 mg ó 40 mg de ingrediente activo. El dosaje intravenoso preferido se encuentra bajo la forma de soluciones acuosas estériles del derivado de alcanolamina o de una sal de adición ácida no tóxica del mismo conteniendo entre 0,05 % y 1% p/v de ingrediente activo, y más particularmente conteniendo 0,1 % p/v de ingrediente activo.

- 5.
- El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos en los cuales las partes están expresadas en peso (cuando no se dá el punto de fusión para un compuesto el análisis molecular y/o espectro infrarrojo resultan satisfactorios):
- 10.

Ejemplo 1

- Una mezcla de 0,75 partes de 1,2-epoxi-3-(4-fenilcarbamoilfenoxi)propano, 20 partes de isopropil amina y 10 partes de etanol se calientan en un recipiente hermético a 100°C durante 10 horas. La mezcla se enfría y evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 25 partes de ácido N-clorhídrico acuoso. La mezcla se filtra y el filtrado es basificado con 5 partes de solución de hidróxido de sodio 11N. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con agua, seca, y cristaliza desde etilmetilcetona. Se obtiene así 1-isopropil-amino-3-(4-fenilcarbamoilfenoxi)-2-propanol, p.f. 184-185°C.
- 15.
- 20.

- El 1,2-epoxi-3-(4-fenilcarbamoilfenoxi)propano empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:
- 25.

- Se agregan 2,34 partes de epiclrorhidrina a una solución de 2,13 partes de N-fenil-4-hidroxibenzamida a 0,4 partes de hidróxido de sodio en 50 partes de agua y se mantiene a 15°C. La mezcla se agita durante 6 horas a tempe-
- 30.



19 AGO. 1969

ratura ambiente y luego se filtra, y el residuo sólido se lava con agua. Se obtiene así 1,2-epoxi-3-(4-fenilcarbamoilfenoxi)propano, p.f. 232-234°C.

Ejemplo 2

5. Una mezcla de una parte de 1-cloro-3-(4-metilcarbamoilfenoxi)-2-propanol y 25 partes de isopropilamina se calientan en un recipiente cerrado a 100°C durante 10. Esta mezcla se enfría y evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo sólido se extrae 2 veces con 10 partes de etil-
10. metilcetona caliente cada vez. Los extractos combinados se enfrían y filtran y el residuo sólido se cristaliza desde acetona. Se obtiene así 1-isopropilamino-3-(4-metilcarbamoilfenoxi)-2-propanol, p.f. 146-148°C.

- El 1-cloro-3-(4-metilcarbamoilfenoxi)-3-propanol-
15. empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

- Una mezcla de 5 partes de etil-4-hidroxibenzoato, 3,5 partes de metilamina y 20 partes de etanol se calientan en un recipiente hermético a 110°C durante 12 horas. La mezcla se enfría y evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con 25 partes de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo desde una mezcla de 10 partes de acetato de etilo y 5 partes de ciclohexano, obteniéndose
20. así N-metil-4-hidroxibenzamida, p.f. 140°C,

- Se calienta una mezcla de 0,9 partes del compuesto anterior, 10 partes de epiclorohidrina y 0,1 partes de piperidina a 90°C durante 6 horas. La mezcla se enfría y evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo consiste en 1-cloro-3-(4-metilcarbamoilfenoxi)-2-propanol.
30.

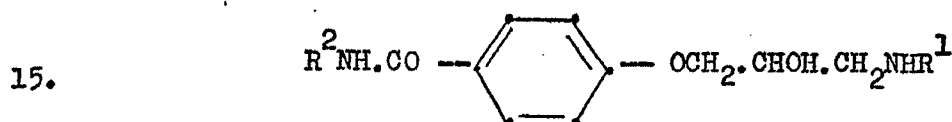


19-400-1069

Ejemplo 3

5. Una mezcla de 1,35 partes de 1-cloro-3-(4-n-propilcarbamoilfenoxi)-2-propanol y 25 partes de t-butilamina se calienta en un recipiente hermético a 100°C durante 12 horas. La mezcla se enfría y evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristaliza desde acetona. Se obtiene así 3-(4-n-propilcarbamoilfenoxi)-1-t-butilamino-2-propanol, p.f. 124-125°C.

10. El proceso descrito anteriormente se repite excepto que se emplea la clorhidrina y amina apropiada como materiales de partida, obteniéndose así por medios similares los compuestos que se describen en la siguiente tabla:



| | R ¹ | R ² | p.f. (°C) | Solvente de cristalización |
|-----|----------------------------|----------------|-----------|---|
| 20. | ciclopentilo | n-propilo | 146-147 | acetona |
| | 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo | n-propilo | 104-106 | actona/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) |
| | 1-metil-3-fenilpropilo | n-propilo | 114-116 | acetona/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) |
| 25. | isopropilo | n-butilo | 114 | acetona |
| | isopropilo | n-pentilo | 124 | acetona |
| | isopropilo | etilo | 128-130 | acetona |
| | isopropilo | p-tolilo | 167-169 | etanol |
| 30. | t-butilo | etilo | 132 | acetona |

El 1-cloro-3-(4-n-propilcarbamoilfenoxi)-2-propanol empleado como material de partida puede ser obtenido de la



19 AGO 1950

siguiente manera.

Una mezcla de 8,2 partes de n-propilamina y 50 partes de benceno se agrega gradualmente a una solución agitada de 10 partes de cloruro de 4-acetoxibenzoilo en 50 partes de benceno que se mantie-

5. ne a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 100 partes de agua y se filtra y el residuo sólido se cristaliza desde metanol acuoso. Se obtiene así 4-acetoxi-N-(n-propil)benzamina, p.f. 96,98°C.

10. Una mezcla de 8,7 partes de 4-acetoxi-N-(n-propil)benzamida, 25 partes de solución acuosa de hidróxido de sodio N y 20 partes de metanol se calientan bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfría, acidifica con ácido cloruro acuoso 11N y se filtra cristalizándose el residuo sólido desde etanol acuoso. Se obtiene
15. así 4-hidroxi-N-(n-propil)benzamida, p.f. 82-84°C.

Una mezcla de 5,8 partes de 4-hidroxi-N-(n-propil)benzamida, 25 partes de epoclorohidrina y 0,25 partes de piperidina se calienta a 90°C durante 6 horas y la mezcla es luego evaporada a sequedad bajo presión reducida. El residuo consiste en 1-cloro-3-(4-n-propilcarbamoilfenoxi)-2-propanol, y se emplea sin purificar.
20.

Ejemplo 4

Una mezcla de 2,6 partes de 1,-2-epoxi-3-(2-fenilcarbamoilfenoxi)propano y 10 partes de isopropilamina se calienta a 90°C durante 1 hora. La mezcla se enfría y evapora a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se lava con 50 partes de ácido clorhídrico acuoso 2N. La fase acidica acuosa se decanta y el residuo se lava con 50 partes de éter. La fase etérea se decanta, el residuo se basifica con solución de hidróxido de sodio 2N y la mezcla se extrae con 50 partes de éter. La fase etérea se separa, seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad bajo presión
25. reducida. El residuo se cristaliza desde éter de petróleo (p.f. 100-
30.



19 AGO. 1969

-120°C) y se obtiene así 1-isopropilamina-3-(2-fenilcarbamoilfenoxi)-2-propano, p.f. 109-111°C.

El 1,2-epoxi-3-(3-fenilcarbamoilfenoxi)propano empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera.

5.

Se agregan 11,6 partes de epiclorohidrina a una solución de 21,3 partes de salicil-anilida y 4,8 partes de hidróxido de sodio en 100 partes de agua que se mantiene a 15°C.

La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente

10.

y luego se extrae con 50 partes de cloroformo. La fase cloroformo se separa, lava con 100 partes de ácido acético acuoso al 10% y luego con 100 partes de agua, deseca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a sequedad bajo presión reducida.

El residuo consiste en 1,2-epoxi-3-(2-fenilcarbamoilfenoxi)propano y se emplea sin purificar.

15.

Ejemplo 5

Una mezcla de 1,5 partes de 1-cloro-3-(2-nitro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-2-propanol y 10 partes de t-butilamina se calienta en un recipiente hermético a 100°C durante 12 horas. La mezcla se enfría y evapora a sequedad bajo presión reducida y

20.

el residuo se agita con 25 partes de ácido clorhídrico acuoso y 25 partes de éter. La capa acuosa acídica es separada y basificada con solución de hidróxido de sodio acuoso 11N y la mezcla se extrae con 25 partes de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separa, seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo es crist

25.

lizado desde una mezcla de 10 partes de acetona y 10 partes de éter de petróleo (p.e. 60-80°C obteniéndose así 3-(2-nitro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-1-t-butilamino-2-propanol, p.f. 144-146°C.

El 1-cloro-3-(2-nitro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-

30.

2-propanol empleado como material de partida puede ser obte-



19 AGO. 1969

nido de la siguiente manera;

- Una mezcla de 9,15 partes de ácido 4-hidroxi-3-nitrobenzoico y 30 partes de cloruro de acetilo se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida, se agregan 30 partes de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo consiste en cloruro de 4-acetoxi-3-nitro-benzoilo.
- 5.
10. Se agrega una solución de 5 partes de cloruro de 4-acetoxi-3-nitro-benzoilo en 35 partes de benceno a una solución agitada de 4,5 partes de n-propilamina en 35 partes de benceno que se mantiene a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evapora a sequedad bajo presión reducida. Se agita el residuo con 50 partes de ácido clorhídrico N y luego la mezcla se filtra. El residuo sólido se lava con agua y cristaliza desde una mezcla de 25 partes de etanol y 50 partes de agua. Se obtiene así 3-nitro-4-hidroxi-N-(n-propil)benzamida, p.f. 124-126°C.
- 15.
20. Una mezcla de 3 partes de 3-nitro-4-hidroxi-N-(n-propil)benzamida, 25 partes de epiclorohidrina y 0,1 parte de piperidina se calienta a 90°C durante 6 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo consiste en 1-cloro-3-(2-nitro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-2-propanol.
- 25.

Ejemplo 6

- Una mezcla de 3 partes de 1-cloro-3-(2-cloro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-2-propanol, 5 partes de isopropilamina y 10 partes de etanol se calienta en un recipiente
- 30.



- hermético a 100°C durante 10. horas. La mezcla se enfría y evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 50 partes de ácido clorhídrico acuoso 2N. La mezcla se filtra y el filtrado se basifica con solución
5. de hidróxido de sodio acuoso 11N. La mezcla se extrae 2 veces con 50 partes de acetato de etilo cada vez y los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza desde una mezcla de 20 partes de acetona y 1 parte
10. de etanol obteniéndose así 3-(2-cloro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol, p.f. 138°C.

El 1-cloro-3-(2-cloro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-2-propanol empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

15. Una mezcla de 8,6 partes de ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico y 30 partes de cloruro de acetilo se calienta bajo reflujo durante 30 minutos.

- La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida, se agregan 30 partes de cloruro de tionilo y la
20. mezcla se calienta bajo reflujo durante 3 horas. Se evaporará la mezcla a sequedad bajo presión reducida y el residuo consiste en cloruro de 4-acetoxi-3-clorobenzilo.

- Una solución de 11,5 partes de cloruro de 4-acetoxi-3-clorobenzilo en 50 partes de benceno se agrega a
25. una solución agitada de 8,2 partes de n-propilamina en 50 partes de benceno que se mantiene a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y luego se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se calienta bajo reflujo durante 5 minutos con
30. 150 partes de solución de hidróxido de sodio acuoso N, la



19 AGO. 1969

- mezcla se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 11N. Se filtra esta mezcla y el residuo sólido se lava con agua y cristaliza desde una mezcla de 25 partes de etanol y 50 partes de agua. Se obtiene así 3-cloro-4-hidroxi-N-(n-propil)-benzamida, p.f. 76-78°C.
- 5.

- Una mezcla de 4,2 partes de 3-cloro-4-hidroxi-N-(n-propil)-benzamida, 25 partes de epiclorohidrina y 0,1 parte de piperidina se calienta a 90°C durante 6 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo consiste en 1-cloro-3-(2-cloro-4-n-propilcarbamoil-fenoxi)-2-propanol.
- 10.

Ejemplo 7

- Una mezcla de 2,3 partes de 1,2-epoxi-3-(2-fenilcarbamoil-4-propionamidofenoxi)propano y 20 partes de isopropilamina se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 25 partes de ácido clorhídrico acuoso N y 25 partes de éter y la capa acuosa ácida es separada, basificada con solución de hidróxido de sodio acuoso 11N y extraída 2 veces con 25 partes de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan y evaporan a sequedad y el residuo se disuelve en etanol. Se agrega una solución saturada de ácido picrico en etanol a la mezcla y luego se filtra ésta. El producto sólido se cristaliza desde etanol obteniéndose así el hemihidrato de picrato de 1-isopropilamino-3-(2-fenilcarbamoil-4-propionamidofenoxi)-2-propanol, p.f. 200°C.
- 15.
- 20.
- 25.

- El 1,2-epoxi-3-(2-fenilcarbamoil-4-propionamidofenoxi)-propano empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera.
- 30.



19 AGO. 1969

- Una solución de 9 partes de ácido sulfanílico, 23 partes de carbonato de sodio anhidro y 3,5 partes de nitrito de sodio en 60 partes de agua es enfriada a 15°C y luego agregada a una mezcla de 55 partes de hielo y 10 partes de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se deja reposar durante 15 minutos y luego se agrega a una solución de 8,56 partes de 3-hidroxi-N-fenilbenzamida y 10 partes de hidróxido de sodio en 100 partes de una mezcla de hielo y agua. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora.
5. el pH de la mezcla se ajusta entonces a 8 y se agregan 21 partes de ditionito de sodio. Se calienta la mezcla a 45°C durante 15 minutos y luego se enfría y filtra. El residuo sólido consiste en 3-amino-6-hidroxi-N-fenilbenzamida.
- Una mezcla de 4,3 partes de 3-amino-6-hidroxi-N-fenilbenzamida, 8 partes de anhídrido propiónico y 50 partes de agua se calienta bajo reflujo durante 3 horas y luego es filtrada mientras se encuentra aún caliente. El filtrado se enfría y filtra obteniéndose así como residuo sólido 6-hidroxi-N-fenil-3-propionamido benzamida, p.f. 152°C.
15. Se agregan 3,26 partes de epiclorohidrina a una solución de 2 partes de 6-hidroxi-N-fenil-3-propionamidobenzamida y 0,32 partes de hidróxido de sodio en 25 partes de agua, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se extrae la mezcla dos veces con 50 partes de cloroformo cada vez y los extractos combinados se secan y evaporan a sequedad. El residuo oleoso consiste en 1,2-epoxi-3-(2-fenilcarbamoil-4-propionamidofenoxi)propano.
20. 25.

Ejemplo 8

- Una mezcla de 2,5 partes de 1-cloro-3-(2-n-butylcarbamoil-4-propionamidofenoxi)-2-propanol, 20 partes de metanol
- 30.



19 AGO. 1969

- y 20 partes de t-butilamina se calienta en un recipiente hermético a 110°C durante 12 horas y es luego enfriada y evaporada a sequedad. El residuo se dispone entre 100 partes de acetato de etilo y 100 partes de agua y la capa de acetato de etilo es luego separada, lavada con 50 partes de agua secada y evaporada a sequedad. El residuo se cristaliza desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.e. $60-80^{\circ}\text{C}$) y se obtiene así 1-t-butilamino-3-(2-n-butylcarbamoil-4-propionamidofenoxi)-2-propanol, p.f. $104-105^{\circ}\text{C}$.
- 5.
10. El 1-cloro-3-(2-n-butylcarbamoil-4-propionamidofenoxi)-2-propanol empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:
- Una mezcla de 4 partes de etil 2-hidroxi-5-nitrobenzoato, 10 partes de anhídrido propiónico y 150 partes de etanol se agita con hidrógeno en presencia de 0,5 partes de un catalizador de paladio sobre carbón al 5% hasta que la absorción de hidrógeno es completa. La mezcla se vuelca entonces en 500 partes de agua y se agrega bicarbonato de sodio hasta que el pH de la solución es igual a 9. La suspensión acuosa resultante se extrae 2 veces con 100 partes de éter cada vez y los extractos etéreos combinados se secan y evaporan a sequedad. El residuo se cristaliza desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.e. $60-80^{\circ}\text{C}$) y se obtiene así etil 2-hidroxi-5-propionamidobenzoato, p.f. $96-98^{\circ}\text{C}$.
- 15.
- 20.
25. Una solución de 3,5 partes de etil 2-hidroxi-5-propionamidobenzoato en 50 partes de n-butylamina se calienta bajo reflujo durante 5 horas y luego se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en una mezcla de 5 partes de etanol y 50 partes de agua y la solución es acidificada con ácido clorhídrico acuoso concentrado. Se agregan 50 partes más de agua y la mezcla se
- 30.



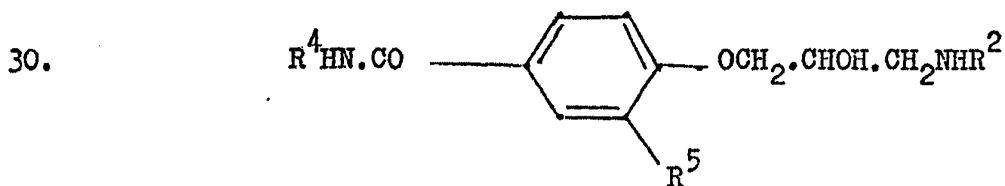
5. extrae en 100 partes de éter. El extracto etérico es secado y evaporado a sequedad y el residuo se cristaliza desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.e. 60-80°C). Se obtiene así 2-hidroxi-5-propionamido-N-(n-butil)benzamida, p.f. 118-120°C.

10. Una mezcla de 1,8 partes de 2-hidroxi-5-propionamido-N-(n-butil)benzamida, 20 partes de epiclorohidrina y 0,1 parte de piperidina se calienta a 90°C durante 7 horas y luego se evapora a sequedad bajo presión reducida. Se obtiene así 1-cloro-3-(2-n-butilcarbamoil-4-propionamidofenoxi)-2-propanol como un aceite.

Ejemplo 9

15. Una mezcla de 1,5 partes de 1,2-epoxi-3-(4-etilcarbamoil-2-n-propilfenoxi)propano y 20 partes de isopropilamina se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con una mezcla de 25 partes de ácido clorhídrico acuoso N y 25 partes de éter. La capa acuosa acídica se separa y basifica con solución de hidróxido de sodio acuoso 11N y la mezcla se extrae
20. con 25 partes de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separa, seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza desde acetato de etilo y se obtiene así 3-(4-etilcarbamoil-2-n-propilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol, p.f. 116°C.

25. El proceso descrito anteriormente se repite excepto que la amina apropiada y 1,2-epoxi-3-ariloxipropano son empleados como materiales de partida, obteniéndose así por medios similares los compuestos descritos en la siguiente tabla:





| | R ² | R ⁴ | R ⁵ | p.f. (°C) | Solvente de cristalización |
|-----|------------------------|------------------------|----------------|-----------|----------------------------|
| | isopropilo | n-propilo | n-propilo | 128 | acetato de etilo |
| | isopropilo | etilo | alilo | 120-121 | acetona |
| 5. | isopropilo | n-hexilo | alilo | 100 | acetona |
| | isopropilo | p-tolilo | cloro | 186 | acetona/etanol |
| | isopropilo | p-clorofenilo | cloro | 188 | acetona/etanol |
| | isopropilo | ciclopentilo | cloro | 166-168 | acetona |
| | isopropilo | n-nonilo | cloro | 108 | acetona |
| 10. | isopropilo | isopropilo | cloro | 150 | acetona |
| | t-butilo | isopropilo | cloro | 124 | etil acetona |
| | isopropilo | bencilo | cloro | 130 | acetona |
| | s-butilo | etilo | cloro | 90 | acetato de etilo |
| 15. | isopropilo | 2-metoxietilo | cloro | 94 | acetato de etilo |
| | isopropilo | alilo | bromo | 136-138 | acetato de etilo |
| | isopropilo | n-hexilo | bromo | 124-126 | acetato de etilo |
| 20. | isopropilo | isopentilo | cloro | 122 | acetato de etilo |
| | ciclopropilo | etilo | cloro | 90-92 | acetato de etilo |
| | etilo | etilo | cloro | 135 | acetato de etilo |
| 25. | n-butilo | etilo | cloro | 106-108 | acetato de etilo |
| | 1-metil-2-fenoxietilo | etilo | cloro | 112-114 | acetato de etilo |
| | 1-metil-3-fenilpropilo | etilo | cloro | 124 | acetato de etilo |
| 30. | isopropilo | 2-hidroxi-1-metiletilo | cloro | 134-136 | acetona |
| | 2-hidroxi-1-metiletilo | etilo | cloro | 116-118 | acetona/acetato de etilo |

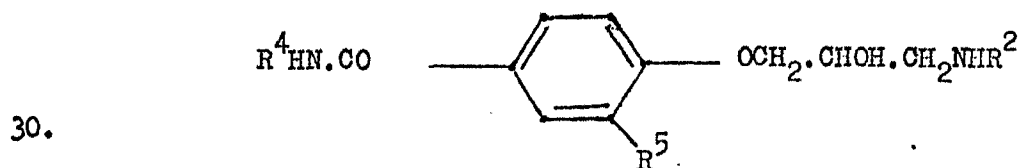


Ejemplo 10

- Una mezcla de 1,5 partes de 1,2-epoxi-3-(4-etilcarbamoil-2-n-propilfenoxi)propano y 20 partes de t-butilamina se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con una mezcla de 25 partes de ácido clorhídrico acuoso N y 25 partes de éter. La capa acuosa acídica es separada y basificada con solución de hidróxido de sodio acuosa 11N y la mezcla se extrae dos veces con 50 partes de éter cada vez. Los extractos etéricos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se somete a cromatografía de capa gruesa sobre una placa de 2 milímetros de espesor de gel de sílice (Merck, Kieselgel PF₂₅₄ gipshaltig), área 20 cm por 40 cm, empleando una mezcla de una parte por volumen de solución de hidróxido de amonio acuosa (S.G. 0,89) y 99 partes en volumen de metanol como solvente elutivo. El material con un valor R_F de 0,8 se extrae de la placa con metanol y la solución metánolica es evaporada a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza desde una mezcla de acetona y éter de petróleo (p.e. 80-100°C) y se obtiene así 3-(4-etilcarbamoil-2-n-propilfenoxi)-1-t-butilamino-2-propanol, p.f. 116-118°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Se repite el proceso anteriormente descrito con la excepción de que se emplea la amino y el 1,2-epoxi-3-ariloxi-propano apropiados como materiales de partida obteniéndose así por medios similares los compuestos descritos en la siguiente tabla:

25.





| | R ² | R ⁴ | R ⁵ | P.f. (°C) | Valor R _F | Solvente de cristali- zación |
|-----|----------------|----------------------------|----------------|--------------|-------------------------|---|
| 5. | isopropilo | etilo | acetilo | 117 | 0,5 | acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 80-100°C) |
| | t-butilo | etilo | alilo | (aceite) | 0,6 | - |
| | t-butilo | ciclopentilo | cloro | 128 | 0,6 | acetona |
| | t-butilo | n-hexilo | alilo | (aceite) | 0,6 | - |
| 10. | t-butilo | 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo | cloro | 72 | 0,5 | acetato de etilo |
| | isopropilo | 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo | cloro | (aceite) | 0,55 | - |
| | t-butilo | bencilo | cloro | (aceite) | 0,5 | - |
| 15. | t-butilo | n-propilo | n-propilo | 124 | 0,8 | acetona |
| | isopropilo | 1,1-dimetil-2-feniletilo | cloro | (aceite) | 0,55 | - |
| | t-butilo | 1,1-dimetil-2-feniletilo | cloro | (aceite) | 0,6 | - |
| 20. | t-butilo | n-propilo | metoxi | (aceite) | 0,46 | - |

El proceso descrito anteriormente se repite con la excepción de que se emplea t-butilamina y 1,2-epoxi-3-(2-cloro-4-dietilcarbamoilfenoxi)propano como materiales de partida. El material que tiene un valor R_F de 0,5 se aísla y se obtiene así 3-(2-cloro-4-dietilcarbamoilfenoxi)-1-t-butilamino-2-propanol como un aceite.

Ejemplo 11

Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 5 con la excepción de que se emplea 1-cloro-3-(2-cloro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-2-propanol como material de partida en vez de 1-clo



ro-3-(2-nitro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-2-propanol, y que el producto se caracteriza como su sal de picrato mediante un proceso similar a aquel descrito en el Ejemplo 7. Se obtiene así picrato de 3-(2-cloro-4-n-propilcarbamoilfenoxi)-1-t-butilamino-2-propanol, p.f. 142°C (cristalizado desde etanol acuoso).

5.

Ejemplo 12

Una mezcla de 2,9 partes de 1-cloro-3-(2-cloro-4-etilcarbamoilfenoxi)-2-propanol, 10 partes de isopropilamina y 40 partes de n-propanol se calienta bajo reflujo durante 24 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se agita con 20 partes de ácido clorhídrico acuoso 2N y la mezcla se extrae con 25 partes de éter. La capa acuosa acídica es separada y basificada con solución de hidróxido de sodio acuosa 11N y la mezcla se extrae dos veces con 25 partes de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza desde acetato de etilo y se obtiene así 3-(2-cloro-4-etilcarbamoilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol, p.f. 136-138°C.

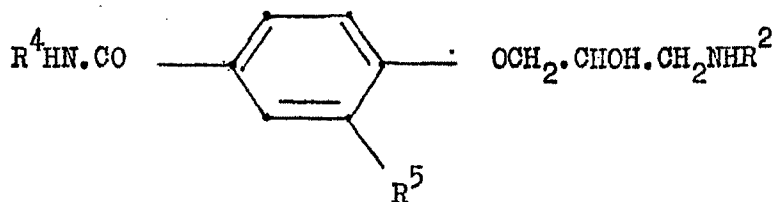
10.

15.

20.

Se repite el proceso anteriormente descrito con la excepción de que se emplea, como materiales de partida, la amina y el 1-cloro-3-ariiloxi-2-propanol adecuado, obteniéndose así por medios similares los compuestos descritos en la siguiente tabla:

25.



30.

19



| R ² | R ⁴ | R ⁵ | p.f. (°C) | Solvente de cristalización |
|----------------|----------------|----------------|-----------|----------------------------|
| isopropilo | n-butilo | cloro | 128 | acetona |
| ciclopentilo | n-butilo | cloro | 117 | acetona |
| isopropilo | n-pentilo | cloro | 130 | acetona |
| 5. isopropilo | n-propilo | metoxi | 134-136 | acetona |
| n-propilo | etilo | cloro | 112 | acetona |
| isopropilo | ciclopropilo | cloro | 166 | acetona/etanol |
| isopropilo | n-hexilo | cloro | 124-125 | acetona |
| isopropilo | fenilo | cloro | 202 | acetona/etanol |
| 10. isopropilo | alilo | cloro | 120 | acetato de etilo |
| isopropilo | etilo | bromo | 140 | acetato de etilo |
| isopropilo | n-propilo | bromo | 148 | acetona/etanol |

15. Ejemplo 13

Una mezcla de 3,25 partes de 1-cloro-3-(2-cloro-4-n-hexilcarbamoilfenoxi)-2-propanol, 10 partes de t-butilamina y 30 partes de n-propanol se calientan bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida, el residuo se agita con 25 partes de ácido clorhídrico acuoso 2N y la mezcla se extrae dos veces con 25 partes de éter cada vez. La capa acídica acuosa es separada y basificada con solución de hidróxido de sodio acuosa 11N y la mezcla se extrae dos veces con 25 partes de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados de acetato de etilo secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo se somete a cromatografía de capa gruesa sobre una placa de gel de sílice de 2 mm de espesor (Merck, Kieselgel PF₂₅₄ gipshaltig) área 20 cm por 40 cm, empleando una mezcla de una parte por volumen de solución de hidróxido de amonio (S.G. 0,89) y 99 partes

20.

25.

30.

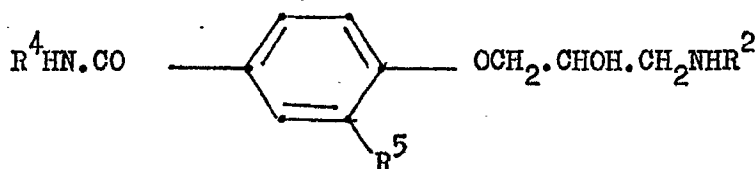


por volumen de metanol como solvente de elución. El material con un valor R_F de 0,5 es extraído de la placa con metanol y dicha solución metanólica se evapora a sequedad bajo presión reducida. Se obtiene así 1-t-butilamino-3-(2-cloro-4-n-hexilcarbamoilfenoxi)-2-propanol como un aceite.

5.

El proceso descrito anteriormente se repite con la excepción de que se emplean la amina y el 1-cloro-3-ariloxi-2-propanol adecuados como materiales de partida obteniéndose así por medios similares los compuestos descritos en la siguiente tabla:

10.



15.

| R^2 | R^4 | R^5 | p.f. (°C) | Valor R_F | Solvente de cristalización |
|--------------------------------|-----------|-------|--------------|----------------|---|
| 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo | etilo | cloro | 129 | 0,5 | acetona/etanol |
| t-butilo | etilo | cloro | 109 | 0,5 | acetona/éter de petróleo (p.e. 80-100°C) |
| isopropilo | etilo | nitro | (aceite) | 0,7 | - |
| t-butilo | alilo | cloro | 118 | 0,5 | acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 80-100°C) |
| t-butilo | etilo | bromo | (aceite) | 0,6 | - |
| 25. 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo | etilo | bromo | 136-138 | 0,6 | acetona |
| t-butilo | n-propilo | bromo | 140 | 0,8 | acetona |

30.

El proceso descrito anteriormente se repite con la excepción de que se emplean 1-cloro-3-(2-cloro-4-etilcarbamoilfe-



noxi)-2-propanol y dietilamina como materiales de partida. El material que tiene un valor R_F de 0,5 se aísla y se obtiene así 3-(2-cloro-4-etilcarbamoilfenoxi)-1-dietilamino-2-propanol como un aceite.

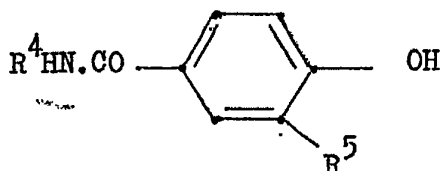
5. Ejemplo 14

- Una mezcla de 2,55 partes de 1,2-epoxi-3-(2-cloro-4-etilcarbamoilfenoxi)propano y 100 partes de una solución al 12% p/v de amoníaco en metanol se mantiene a temperatura ambiente durante 62 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con una mezcla de 25 partes de ácido clorhídrico acuoso N y 25 partes de acetato de etilo. La capa acuosa, ácida es separada basificada con solución de hidróxido de sodio acuosa 11N y filtrada, y el filtrado se extrae con 25 partes de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y acidifica con solución etérica de cloruro de hidrógeno. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza desde isopropanol. Se obtiene así 1-amino-3-(2-cloro-4-etilcarbamoilfenoxi)-2-propanol, p.f. 198-200°C.
- 10.
- 15.
20. Los diversos derivados de 1-cloro-3-(4-carbamoilfenoxi)-2-propanol empleados como materiales de partida en los Ejemplos 3, 11, 12 y 13 pueden ser obtenidos mediante un proceso similar a aquel descrito en el último párrafo del Ejemplo 3, y los diversos derivados del 1,2-epoxi-3-(4-carbamoilfenoxi)propano empleado como material de partida en los Ejemplos 9, 10 y 14, pueden ser obtenidos mediante un proceso similar a aquel descrito en el último párrafo del Ejemplo 1.
25. Los diversos derivados de 4-acetoxi- y 4-hidroxi-N-benzamida sustituida empleados como intermediario pueden ser
30. obtenidos desde los correspondientes derivados del ácido 4-hidro



xibenzoico, como se describe en general en los Ejemplos 3, 5 y 6. Aquellos de los intermediarios que han sido caracterizados se muestran en la siguiente tabla:

5.



| | R^4 | R^5 | p.f. (°C) |
|-----|----------------------------|--------------|-----------|
| 10. | n-pentilo | H | 104-106 |
| | (corresponde al derivado | 4-acetoxi) | 82-84 |
| | etilo | H | 110-112 |
| | p-tolilo | H | 208-210 |
| 15. | (corresponde al derivado | 4-acetoxi) | 176-178 |
| | etilo | cloro | 92 |
| | isopropilo | cloro | 88 |
| | 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo | cloro | 166-168 |
| | bencilo | cloro | 114 |
| | ciclopropil | cloro | 180 |
| 20. | ciclopentilo | cloro | 96-98 |
| | alilo | cloro | 86-88 |
| | fenilo | cloro | 186-188 |
| | p-tolilo | cloro | 210 |
| | p-clorofenilo | cloro | 184 |
| 25. | etilo | bromo | 120 |
| | n-propilo | bromo | 60 |
| | alilo | bromo | 280-290 |
| | etilo | nitro | 114 |
| | etilo | n-propilo | 106 |
| | n-propilo | n-propilo | 122-124 |
| 30. | etilo | acetilo | 80 |



1969

La 3-cloro-N,N-dietyl-4-hidroxi benzamida tiene p.f. 128-130°C.

Ejemplo 15

5. Una mezcla de 1,0 partes de N -etyl-3-cloro-4-hidroxi benzamida, 0,4 partes de hidróxido de sodio, y 2 partes de agua, 0,67 partes de hidrocioruro de 3-cloro-1-isopropilamino-2-propanol y 12,5 partes de etanol se calientan bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con una mezcla de 25 partes de acetato de etilo y 25 partes de agua. La fase de acetato de etilo se separa, seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido es cristalizado desde acetato de etilo y se obtiene así 3-(2-cloro-4-etylcarbamoilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol, p.f. 136-138°C.
- 10.
- 15.

Ejemplo 16

20. Una mezcla de 1,25 partes de 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(4-etylcarbamoilfenoxi)-2-propanol, 50 partes de etanol, 2 partes de cloruro de hidrógeno etérico saturado y 0,5 partes de un catalizador de paladio sobre carbón al 5% se agitan con hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que la absorción de hidrógeno termina. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con una mezcla de 10 partes de ácido clorhídrico acuoso N y 25 partes de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo es separada, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporada a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza desde acétona y se obtiene así 3-(4-etylcarbamoilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol, p.f. 128-130°C.
- 25.
- 30.



El 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(4-etilcarbamoilfenoxi)-2-propanol empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

5. Una mezcla de 2,6 partes de 1-cloro-3-(4-etilcarbamoilfenoxi)-2-propanol, 1,49 partes de N-bencil-N-isopropilamina y 30 partes de n-propanol se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con una mezcla de 25 partes de ácido clorhídrico acuoso 2N y 25 partes de acetato de etilo.
10. La capa acuosa ácida es separada y basificada con solución de hidróxido de sodio acuoso 11N, y la mezcla se extrae dos veces con 50 partes de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporan a sequedad bajo presión reducida.
15. El residuo consiste en 1-(N-bencil-N-isopropilamino)-3-(4-etilcarbamoilfenoxi)-2-propanol y se emplea sin purificación ulterior.

Ejemplo 17

20. Una mezcla de 0,5 partes de 3-(2-cloro-4-etilcarbamoilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol, 4 partes de una solución acuosa al 36% p/v de formaldehído y 25 partes de etanol se calienta bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla es evaporada a sequedad bajo presión reducida, el residuo se disuelve en 10 partes de etanol y se agrega un exceso de una solución etanólica saturada de ácido pícrico. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza desde etanol acuoso. Se obtiene así dipicrato de 5-(2-cloro-4-etilcarbamoilfenoximetil)-3-isopropil-oxazolidina, p.f. 86°C.
- 25.

Ejemplo 18

30. Una solución de 1,5 partes de 3-(2-cloro-4-etilcarba-



19 OCT 1989

- moilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol racémico en 10 partes de etanol, es agregada a una solución de 1,9 partes de ácido (+)-0,0-di-p-toluociltartárico en 10 partes de etanol. La mezcla se mantiene a una temperatura de -20°C durante 48
5. horas y la cristalización es luego inducida por raspado. La mezcla se filtra y el residuo sólido es cristalizado desde etanol. El producto tiene un p.f. de $172-174^{\circ}\text{C}$ (con descomposición). El sólido cristalizado se agita con una mezcla de 10 partes de solución de hidróxido de sodio acuosa N y 10
10. partes de acetato de etilo, se separa la fase de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido se agita con una mezcla de 6 partes de alilamina y 12 partes de éter de petróleo (p.e. $60-80^{\circ}\text{C}$) a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se filtra y el filtrado es evaporado a sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con otras 6 partes de alilamina y 12 partes de éter de petróleo (p.e. $60-80^{\circ}\text{C}$) durante 15 minutos. La mezcla se filtra y el filtrado es evaporado a sequedad bajo presión reducida. El
15. residuo se agita con 5 partes de éter y la mezcla es filtrada. El residuo sólido consiste en (-)-3-(2-cloro-4-etilcarbamoilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol, p.f. $122-124^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -13,0^{\circ}$ (c, 1,9% en ácido clorhídrico acuoso N).
20. El proceso descrito anteriormente se repite con excepción de que ácido (-)-0,0-di-p-toluociltartárico se emplea en vez del ácido (+)-0,0-di-p-toluociltartárico y que se emplean 5 partes en vez de 10 partes de etanol. Se obtiene así (+)-3-(2-cloro-4-etilcarbamoilfenoxi)-1-isopropilamino-2-propanol, p.f. $122-124^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +13,2^{\circ}$ (c, 2,1% en ácido clorhídrico acuoso N).
25. 30.



Ejemplo 19

Una mezcla de 1-(2-cloro-4-N-isobutilcarbamoil-fenoxi)-2,3-epoxipropano (117,7 g), t-butilamina (212 ml) y n-propanol (500 ml) se calienta bajo reflujo durante 18 horas y entonces se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico acuoso 2 N (250 ml) y la solución ácida se lava con éter y entonces se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico 3 N (600 ml). La solución acuosa se decanta del aceite precipitado y el aceite se lava con agua y se disuelve en acetato de etilo (500 ml). La solución se deseca sobre sulfato magnésico y se añade un exceso de solución etérea de cloruro de hidrógeno. La solución etérea se decanta del aceite precipitado y el aceite se lava con éter y se cristaliza en una mezcla de acetona y metanol (15:4 v/v). De este modo se obtiene el hidrocioruro de 1-(2-cloro-4-N-isobutilcarbamoil-fenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, cuyo punto de fusión es variable en la gama de 112-130°C.

Una muestra de la base libre se aísla del hidrocioruro por procedimientos convencionales y se cristaliza en una mezcla de éter de petróleo (p.e. 60-80°C) y acetato de etilo (4:1 v/v) tiene un p.f. de 108-110°C.

El 1-(2-cloro-4-N-isobutilcarbamoilfenoxi)-2,3-epoxipropano usado como material de partida puede obtenerse del modo siguiente:

Una mezcla de ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (76,8 g) y cloruro de acetilo (240 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas y el exceso de cloruro de acetilo se elimina por evaporación bajo presión reducida. Se añade cloruro de tionilo (240 ml) y la mezcla se calienta



- bajo reflujo durante 1 hora y el exceso de cloruro de tior-
nilo se elimina por evaporación bajo presión reducida. Se
añade benceno (200 ml), la mezcla se evapora a sequedad
bajo presión reducida y el residuo se disuelve en benceno
5. (400 ml). La solución se añade por gotas a una solución
de isobutilamina (120 ml) en benceno (200 ml) en una pro-
porción en que la temperatura de la mezcla no sobrepase
los 60°C. La mezcla se deja reposar a la temperatura del
laboratorio durante 18 horas y se evapora a sequedad bajo
10. presión reducida. Se añade solución acuosa de hidróxido
sódico 2 N (450 ml) y la mezcla se calienta a 95-100°C du-
rante 30 minutos, se enfría y se vierte con agitación a
una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado. El
precipitado sólido está formado por 3-cloro-4-hidroxil-
15. isobutilbenzamida, p.f. 78-80°C, y se recoge por filtra-
ción.

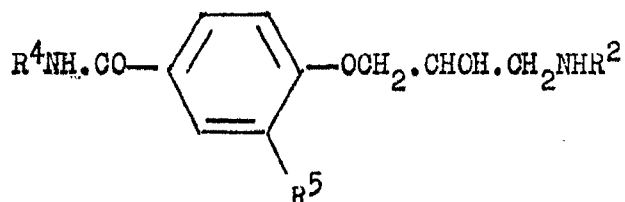
- Una mezcla del producto anterior (211 g), hi-
dróxido sódico (48 g), agua (800 ml) y heptaclorhidrina
(250 ml) se agita a la temperatura del laboratorio durante
20. 18 horas. La fase acuosa superior se separa de la fase
oleaginosa inferior y se extrae con 100 ml de cloroformo.
El extracto clorofórmico y la fase oleaginosa inferior se
combinan, se deseca sobre sulfato de magnesio y se evapora
a sequedad bajo presión reducida. El residuo consiste en
25. 1-(2-cloro-4-il-isobutilcarbamoilfenoxi)-2,3-epoxipropano
y se usa sin purificación ulterior.

Ejemplo 20

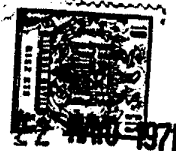
- Se repite el proceso descrito en el ejemplo
19 usando el derivado de epoxipropano apropiado y la sustan-
30. cia apropiada y se obtienen los compuestos descritos en la ta-



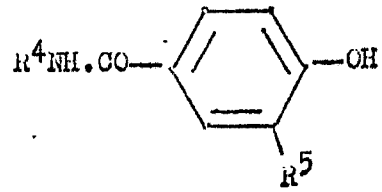
bla siguiente:



| R ² | R ⁴ | R ⁵ | p.f. (°C.) | Cristalización y solvente |
|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|--|
| t-butil | n-butil | cloro | sesquihidrato 52 | acetato de etilo/ éter de petróleo (p.e. 60-80°C.) |
| isopropil | isobutil | cloro | 119-121 | acetato de etilo |
| t-butil | s-butil | cloro | acetato hemihidrato 154-156 | acetato de etilo/ etanol |
| isopropil | s-butil | cloro | 148 | acetato de etilo/ etanol |
| t-butil | t-butil | cloro | 90-92 | acetato de etilo/ éter de petróleo (p.e. 60-80°C.) |
| isopropil | t-butil | cloro | hidrocloruro 194-196 | isopropanol |
| t-butil | n-pentil | cloro | 82-86 | éter de petróleo (p.e. 100-120°C.) |
| t-butil | n-hexil | bromo | 54 | acetato de etilo/ éter de petróleo (p.e. 60-80°C.) |
| t-butil | isopropil | metoxi | acetato 155-156 | acetato de etilo |
| t-butil | n-butil | metoxi | 104 | acetato de etilo |
| t-butil | ciclohexil | cloro | 118-120 | acetato de etilo/ éter de petróleo (p.e. 60-80°C.) |
| isopropil | ciclohexil | cloro | 162 | acetato de etilo/ etanol |



los derivados de 1-(carbamoilfenoxi)-2,3-epoxipropano usados como material de partida pueden obtenerse a partir del correspondiente derivado de ácido 4-hidroxibenzoico por un procedimiento similar al descrito en la segunda parte del ejemplo 19. Las 4-hidroxibenzamidas intermedias se caracterizan como se muestra en la tabla siguiente:



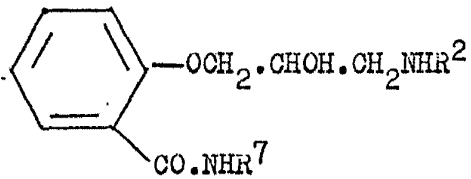
10.

| R ⁴ | R ⁵ | p.f. (°C.) |
|----------------|----------------|------------|
| n-butyl | cloro | 72-74 |
| s-butyl | cloro | 116-120 |
| n-hexil | bromo | 64-66 |
| isopropil | metoxi | 85-88 |
| n-butyl | metoxi | 80-85 |

Ejemplo 21 -

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 19 usando el derivado de epoxipropano apropiado y la amina apropiada y se obtienen los compuestos descritos en la tabla siguiente:

5.



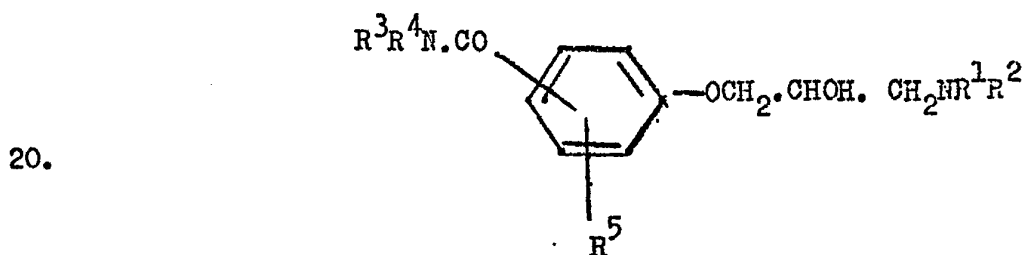
| R^2 | R^7 | p.f. (°C.) | cristalización disolvente |
|-----------|------------------|------------|--|
| isopropil | metil | 103-105 | acetato de etilo |
| t-butil | metil | 98-100 | acetato de etilo |
| isopropil | hidroxi metil | aceite | (purificado por cromatografía en carga fina) |



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente 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 Patente presentada en Inglaterra con el número 34255/68 de 18 de Julio de 1968, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ALCANOLAMINA, caracterizándose por lo siguiente:

15. 1.- Procedimiento para la producción de derivados de alcanolamina de fórmula general:

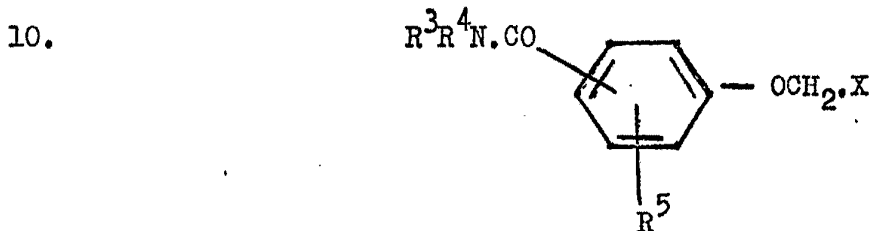


25. en la cual R^1 está elegido entre hidrógeno y radicales alquilo; R^2 está elegido entre hidrógeno, radicales alquilo simples y sustituidos por al menos un sustituyente elegido entre los radicales hidroxilo, arilo y ariloxi, incluyendo en R^2 a los radicales cicloalquilo; R^3 está elegido entre hidrógeno y radicales alquilo, R^4 pertenece al grupo que comprende a los radicales alquilo, hidroxialquilo,

30.

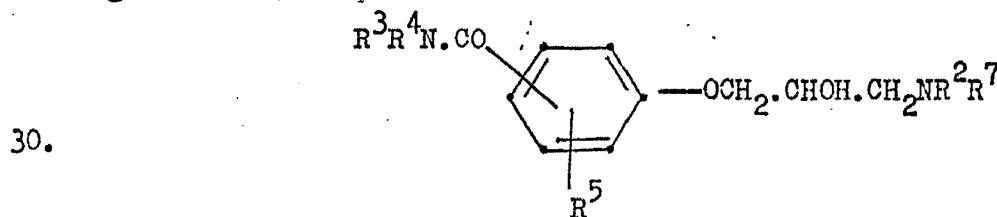


- alcoxialquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido, aralquilo, y aralquilo sustituido; R^5 pertenece al grupo que comprende al hidrógeno y átomos de halógeno así como los radicales acilamino, alquilo, alqueno, nitro, alquiltio, alcoxi, alquenoiloxi y acilo, así como sus ésteres, los conductos de condensación aldehídica de los mismos, y las sales de adición ácida; caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de fórmula:



15. en la cual R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados arriba expresados, y en donde X está elegido entre el grupo $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} - \text{Cl} \end{matrix}$ o/y el grupo $\text{-CHOH.CH}_2\text{Y}$, Y significa tanto un átomo de halógeno cuanto mezclas de tales compuestos en los cuales X tiene los dos significados arriba expresados, con una amina de fórmula NHR^1R^2 , en la cual R^1 y R^2 tienen los significados arriba expresados.

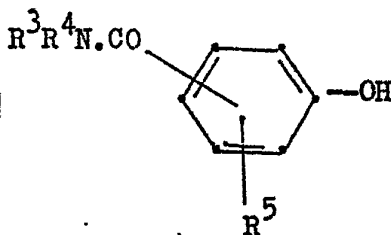
- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la fabricación de aquellos derivados de alcanolamina en los cuales R^1 significa hidrógeno y R^2 es distinto a un grupo hidrogenolizable, se hidrogenóliza un compuesto de fórmula:





en la cual R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados arriba expresados y en donde R^7 está elegido entre un radical hidrogenolizable y una sal de adición ácida del mismo;

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la reacción de un fenol de fórmula:
- 5.



en la cual R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados arriba expresados, con un compuesto de la fórmula:



en la cual R^1 y R^2 tienen los significados arriba expresados y en donde X también significa lo dicho así como una sal de adición ácida de los mismos.

- 4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque cada una de dichas reacciones puede ser proseguida por al menos una de las restantes, un derivado de alcanolamina racémico se resuelve en su enantiomorfos ópticamente activos, por medios convencionales; una sal de adición ácida de un derivado de alcanolamina se hace reaccionar con un agente acilante a fin de formar un éster de la misma; un derivado de alcanolamina en el cual R^1 significa tanto hidrógeno cuanto una sal de adición ácida del mismo se hace reaccionar con un aldehído de la fórmula R^6CHO , en la cual R^6 es tanto hidrógeno cuanto un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono, a fin de formar un producto
- 20.
- 25.
- 30.



de condensación aldehídica y un derivado de alcanolamina así como un éster y un producto de condensación del mismo bajo la forma de base libre se hace reaccionar con un ácido por medios convencionales para formar una sal de adición ácida

5. de los mismos.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Y significa un átomo elegido entre los de cloro y bromo.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R⁷ significa el radical bencilo.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la hidrogenólisis se lleva a cabo por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón, y tanto en un diluyente cuanto en un solvente.

8.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se lleva a cabo tanto en presencia de un agente de condensación ácida, cuanto empleando como material de partida un derivado de metal alcalino del reactivo fenólico.

9.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se resuelve el derivado alcanolamino racémico en su enantiomorfos ópticamente activos haciendo reaccionar el derivado alcanolamino racémico con un ácido ópticamente activo, cristalizando fraccionadamente la mezcla diastereocisomérica de sales, y liberando la alcanolamina ópticamente activa desde la sal por tratamiento con una base.

10.- Procedimiento según la reivindicación 9 caracterizado porque el ácido ópticamente activo es ácido



(+)- así como (-)-0,0-di-p-toluoltartárico.

11.- Procedimiento para la producción de derivados de alcanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5. Esta memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

22 MAYO 1971

Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

A. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
Firmado: F. Hernández Rolo