

PATENTE DE INVENCION

Ref: ICI Case PH 21730/22206 - SPAIN.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de derivados de alcanolamina.

=====
376788

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

=====

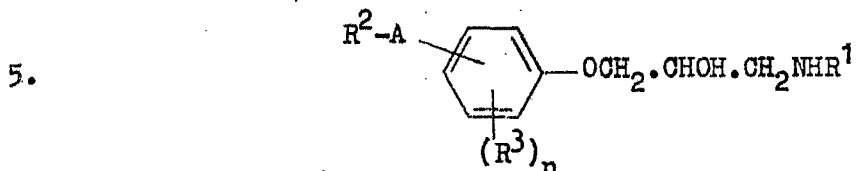
Esta invención se refiere a nuevos derivados de alcanolamina que poseen actividad bloqueadora beta-adrenérgica y que son por consiguiente útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiacas, por ejemplo la angina de pecho y las arritmias cardia-

5.



cas, y en el tratamiento de la hipertensión y feocromocitoma en el ser humano.

De acuerdo con la invención, proveemos nuevos derivados de alcanolaminas de la fórmula:



en la que R¹ representa un radical alquilo o hidroxialquilo;

A representa un radical alquileno y R² representa un radical elegido entre acilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo,

alquenilcarbamoilo y carbazoilo, ó A es un radical alqueni-

10. leno y R² se elige entre los radicales acilo, ciano, alcoxi-carbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquenilcarbamoilo y carbazoilo; n representa el entero 1 ó 2, y donde R³,

cuyos valores pueden ser iguales o diferentes cuando n representa 2, es elegido entre átomos de hidrógeno y haló-

15. geno y radicales alquilo, cicloalquilo, alqueniilo, nitro, hidroxilo, alquiltio, alcoxi, alquenilo, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, hidroxialquilo, alcoxi-alquilo, halo-

20. genoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo y ciano; y los ésteres de los mismos; y los productos de condensación aldehídica de los mismos; y las sales de adición ácida de los mismos.

Habrà de tenerse por entendido que la definición precedente de derivados de alcanolaminas abarca todos los posibles estereoisómeros de los mismos, así como las mezclas de todos ellos.

25. Un valor adecuado para R¹ es, por ejemplo, un radical alquilo o hidroalquilo, cada uno de ellos de hasta 6 átomos de carbono y particularmente de 3, 4 ó 5 átomos de carbono, que preferiblemente está ramificado en el átomo de alfa-carbono, por ejemplo el radical isopropilo, sec-

376788



-butilo, ter-butilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo ó 2-hidroxi-1-metiletilo.

Un valor adecuado para R^2 es, por ejemplo, un radical acilo, o un derivado funcional del radical carboxi.

5.

Un valor adecuado para R^2 cuando representa un radical acilo es, por ejemplo, un radical alcanilo de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, el radical acetilo o propionilo.

10.

Un valor adecuado para R^2 cuando representa un derivado funcional del radical carboxilo es, por ejemplo, el radical ciano; o un radical alcóxicarbonilo, por ejemplo, un radical alcóxicarbonilo de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical metóxicarbonilo o etóxicarbonilo; o el radical carbamilo; o un radical alquilcarbamilo o alquencilcarbamilo, por ejemplo un radical tal en el cual la parte alquilo o alquencilo contiene cada una hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilcarbamilo, isopropilcarbamilo, n-butilcarbamilo o alilcarbamilo; o el radical carbazilo.

15.

20.

Un valor adecuado para A es, por ejemplo, un radical alquencilo de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo el radical metileno, etileno, etilideno $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ (-\text{CH}-) \end{matrix}$ o trimetileno, o un radical alquencilo de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo el radical vinileno.

25.

Un valor adecuado para R^3 cuando representa un átomo de halógeno es, por ejemplo, el átomo fluor, cloro, bromo o yodo.

30.

Un valor adecuado para R^3 cuando represente un radical alquilo es, por ejemplo, un radical alquilo de hasta



6 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo, n-propilo o sec-butilo.

5. Un valor adecuado para R^3 cuando representa un radical cicloalquilo es, por ejemplo, un radical cicloalquilo de hasta 8 átomos de carbono, por ejemplo el radical ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

10. Un valor adecuado para R^3 cuando representa un radical alquenilo es, por ejemplo, un radical alqueno de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical alilo.

15. Un valor adecuado para R^3 cuando representa un radical alquiltio, alcoxi o alquenilo es, por ejemplo, un radical alquiltio, alcoxi o alquenilo de hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo el radical metiltio, metoxi, isopropoxi o aliloxi.

Un valor adecuado para R^3 cuando representa un radical arilo o ariloxi es, por ejemplo, un radical arilo o ariloxi de hasta 10 átomos de carbono cualquiera de ellos, por ejemplo el radical fenilo o fenoxi.

20. Un valor adecuado para R^3 cuando representa un radical aralquilo o aralcoxi es, por ejemplo, un radical aralquilo o aralcoxi de hasta 10 átomos de carbono cada uno, por ejemplo el radical bencilo, alfa-feniletilo o benciloxi.

25. Un valor adecuado para R^3 cuando representa un radical hidroxialquilo, alcoxialquilo o halogenoalquilo es, por ejemplo, un radical alquilo de hasta 5 átomos de carbono que es substituido por uno o más radicales hidroxilo, radicales alcoxi de hasta 4 átomos de carbono o átomos de halógeno, por ejemplo el radical hidroximetilo, metoxime-
- 30.



376788

tilo o trifluormetilo.

5. Un valor adecuado para R^3 cuando representa un radical acilo o alcoxicarbonilo es, por ejemplo, un radical acilo o alcoxicarbonilo de hasta 6 átomos de carbono cualquiera de ellos, por ejemplo el radical acetilo, propionilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

10. Son ésteres adecuados de los derivados de alcanolaminas de la presente invención, por ejemplo los ésteres derivados de un ácido carboxílico alifático de hasta 20 átomos de carbono, por ejemplo el ácido acético, palmítico, esteárico o el oleico, o ésteres derivados de un ácido carboxílico aromático de hasta 10 átomos de carbono, como ser el ácido benzoico y las sales de adición ácida de los mismos.

15. Son productos de condensación aldehídica adecuados de los derivados de alcanolaminas de la invención, por ejemplo los derivados 5-ariloximetil-3-alquinoxazolidina obtenidos por la condensación de un aldehído de la fórmula $R^4.CHO$, en la que R^4 representa hidrógeno o si no un radical alquilo, con los derivados de alcanolaminas de la invención, y las sales de adición ácida de los mismos.
- 20.

Un valor apropiado para R^4 cuando representa un radical alquilo es, por ejemplo, un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical isopropilo.

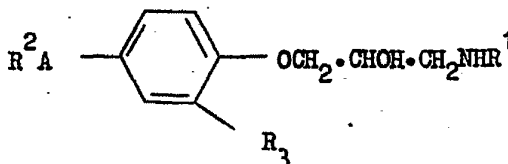
25. Son apropiadas sales de adición ácida de los derivados de alcanolaminas de la invención, o de los ésteres de los mismos, o de los productos de condensación aldehídica de los mismos, por ejemplo las sales derivadas de ácidos inorgánicos, como ser los hidrocioruros, los hidrobromuros, los fosfatos o los sulfatos, o las sales deriva
- 30.



- das de ácidos orgánicos, por ejemplo los oxalatos, los lactatos, los tartratos, los acetatos, los salicilatos, los citratos, los benzoatos, los betanaftoatos, los adipatos o los 1,1-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoatos), o sales derivadas de las resinas sintéticas ácidas, por ejemplo las resinas de poliestireno sulfonado, como ser la "Zeo-Karb" 225 ("Zeo-Karb" es una marca registrada).

Un grupo preferido de derivados de alcanolaminas de la invención comprende compuestos de la fórmula:

10.



15. en la que R¹, R², A y R³ tienen los significados manifestados anteriormente, y los ésteres y productos de condensación aldehídica y las sales de adición ácida de los mismos. De ellos, los grupos particularmente preferidos comprenden compuestos de la última fórmula dada arriba en la que R¹ representa el radical isopropilo o ter-butilo y donde ya sea

20.

(a) R² representa el radical carbamoilo o un radical alquilcarbamoilo en el que el radical alquilo contiene hasta 3 átomos de carbono, A representa el radical metileno y R³ representa hidrógeno, o un átomo de halógeno, o un radical alquilo, alquenilo o alcoxi, cada uno de ellos de hasta 4 átomos de carbono; o si no

25.

(b) R² representa el radical acetilo o carbamoilo, A representa el radical etileno o vinilideno y R³ representa un radical alcoxi de hasta 4 átomos de car



bono; y las sales de adición ácida de los mismos.

Son derivados de alcanolaminas específicos de la presente invención, por ejemplo, los descritos más adelante en los ejemplos. De éstos, son compuestos parti-

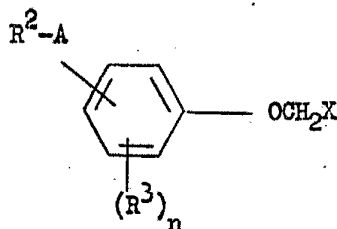
5. cularmente activos el 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-para-(N-isopropilcarbamoilmetil)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(2-bromo-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-ter-butilamino-2-propanol;
10. el 1-meta-carbamoilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(2-alil-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(4-carbamoilmetil-2-metoxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-para-(N-metilcarbamoilmetil)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(4-carbamoilmetil-2-yodofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol;
15. el 1-(4-carbamoilmetil-2-metilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(4-carbamoilmetil-2-n-propilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(4-carbamoilmetil-2-sec-butilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(4-carbamoilmetil-2-metoxifenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol;
20. el 1-(4-N-metilcarbamoilmetil-2-n-propilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; 1-(2-alil-4-N-metilcarbamoilmetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(2-alil-4-N-metilcarbamoilmetilfenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol; el 1-(4-carbamoilmetil-2,5-dimetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol;
25. el 1-(4-beta-carbamoilmetil-2-metoxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(4-beta-carbamoilmetil-2-metoxifenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol; el 1-(2-metoxi-4-(3-oxobutil)fenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol;



5. el 1-(2-metoxi-4-beta-metoxycarbonilvinilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(4-beta-cianovinil-2-metoxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; el 1-(4-beta-carbamoilvinil-2-metoxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propa
 nol y el 1-[2-metoxi-4-(3-oxobut-1-enil)fenoxi]-3-ter-
 butilamino-2-propanol y las sales de adición ácida de
 los mismos.

10. Son productos específicos de condensación aldehídica conforme a la invención la 5-(para-carbamoilmetilfenoximetil)-3-isopropiloxazolidina y las sales de adición ácida de la misma.

15. De acuerdo con otra característica de la invención, proporcionamos un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolaminas de la invención, el que comprende la interacción de un compuesto de la fórmula:



20. en la que R^2 , A, R^3 y n tienen los significados manifestados anteriormente, y donde X representa el grupo $\begin{matrix} O \\ \diagup \\ -CH-CH_2 \end{matrix}$ o el grupo $-CHOH.CH_2Y$, donde Y representa un átomo de halógeno, o de mezclas de tales compuestos en donde X tiene los dos significados manifestados anteriormente, con una amina de la fórmula NH_2R^1 , donde R^1 tiene el significado que se ha declarado precedentemente.

25. Un valor adecuado para Y es, por ejemplo, el átomo de cloro o de bromo. La interacción puede llevarse a efecto



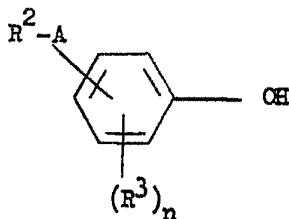
- to a temperatura ambiente o puede ser acelerada o completada por la aplicación de calor, por ejemplo calentando a una temperatura de 90° a 110°C; puede llevarse a efecto a presión atmosférica o a presión elevada, por ejemplo calentando en un recipiente herméticamente cerrado; y puede llevarse a efecto en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol o etanol, o se puede usar como diluyente o disolvente un exceso de la amina de la fórmula NH_2R^1 , en la que R^1 tiene el significado que se le dió precedentemente.
- 5.
- 10.

El material de partida utilizado en el procedimiento precedente puede ser obtenido mediante la interacción del correspondiente fenol con una epihalohidrina, por ejemplo la epiclorhidrina. Dicho material de partida puede ser aislado o se lo puede preparar y usar "in situ" sin aislarlo.

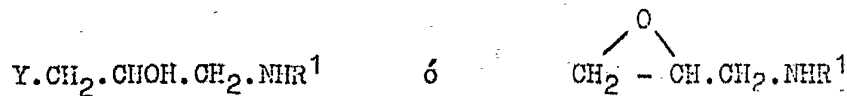
15.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, proporcionamos un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolaminas de la invención, el que comprende la interacción de un compuesto de la fórmula:

20.



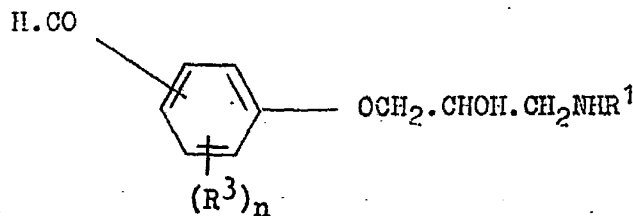
en la que R^2 , A, R^3 y n tienen los significados manifestados anteriormente, con un compuesto de la fórmula:



en la que R^1 e Y tienen los significados dados anteriormente.

5. Esta interacción mencionada en último término puede ser llevada a la práctica en presencia de un agente de ligazón ácida, por ejemplo el hidróxido sódico. Alternativamente, se puede usar como material de partida un derivado de metal alcalino del reactivo fenólico, por ejemplo el derivado sódico o potásico. La interacción puede realizarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo metanol o etanol, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor, por ejemplo calentando hasta la temperatura de ebullición del diluyente o disolvente.

10. De acuerdo con aún otra característica más de la invención, proporcionamos un procedimiento para la fabricación de aquellos derivados de alcanolaminas de la invención en los que A representa el radical vinileno, procedimiento que comprende la interacción, en presencia de una base, de un compuesto de la fórmula:



15. en la que R^1 , R^3 y n tienen los significados expresados anteriormente, con un compuesto de la fórmula:





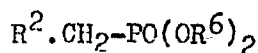
donde R^2 tiene el significado expresado anteriormente, donde R^3 representa hidrógeno o el radical carboxi, y donde R^6 representa un radical alquilo, por ejemplo un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical etilo.

5.

La reacción que involucra un compuesto de la fórmula $R^2.CH_2.R^5$ puede llevarse a la práctica, por ejemplo, bajo condiciones adecuadas para la condensación de Knoevenagel o la de Perkin, por ejemplo en presencia de piperidina como base, en un diluyente o disolvente, por ejemplo piridina, a una temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura de 90° a $110^\circ C$.

10.

La reacción que involucra un compuesto de la fórmula:

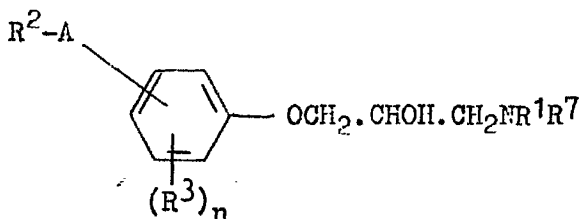


15.

puede llevarse a cabo, por ejemplo, bajo condiciones adecuadas para la reacción de Wittig, por ejemplo en presencia de un hidruro metálico, como ser el hidruro sódico, como la base, en un diluyente o disolvente, por ejemplo el 1,2-dietoxietano, a temperatura ambiente.

20.

De acuerdo con aún otra característica más de la invención, proveemos un procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina de la invención que comprende la hidrogenólisis de un compuesto de la fórmula:



1376788



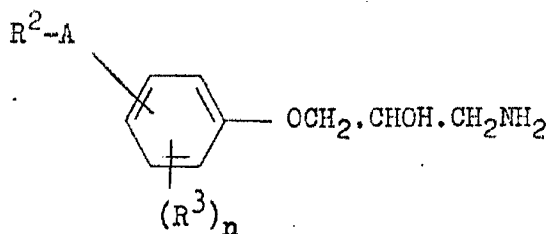
en la que R^1 , R^2 , A, R^3 y n tienen los significados ya manifestados y donde R^7 representa un radical hidrogenolizable, o una sal de adición ácida del mismo.

5. Un valor adecuado para R^7 es, por ejemplo, un radical alfa-arilalquilo, por ejemplo el radical bencilo. La hidrogenólisis se puede llevar a cabo, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol, o etanol acuoso. El procedimiento puede ser acelerado o completado por la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido oxálico.
- 10.

15. El material de partida usado en este último procedimiento puede ser obtenido mediante un procedimiento similar a cualquiera de los mencionados precedentemente, con la excepción de que se utiliza una amina de la fórmula NHR^7 en lugar de una amina de la NH_2R^1 , o se usa un compuesto que contenga el grupo $-NR^7$ en lugar del correspondiente compuesto que contenga el grupo $-NHR^1$.
- 20.

25. De conformidad con otra característica de la invención, proporcionamos un procedimiento para la fabricación de aquellos derivados de alcanolaminas de la invención en las cuales R^1 representa un radical de la fórmula $-CHR^8R^9$, donde R^8 representa un radical alquilo y R^9 representa un radical alquilo o hidroxialquilo, procedimiento que comprende la interacción de un derivado amino de la fórmula:

- 13¹ - 376788



en la que R^2 , A , R^3 y n tienen los significados manifestados anteriormente, o una sal de adición ácida de aquel, con un compuesto de carbonilo de la fórmula $R^8.CO.R^9$, donde R^8 y R^9 tienen los significados expresados anteriormente, bajo condiciones reductoras.

5.

Condiciones reductoras apropiadas son las provistas por la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio o platino, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo en uno o más

10.

disolventes elegidos entre el agua, el etanol y un exceso del compuesto carbonílico utilizado como material de partida; o por la presencia de un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo el borohidruro sódico, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo en uno o más

15.

disolventes elegidos entre el agua, el etanol, el metanol y un exceso del compuesto carbonílico empleado como material de partida. Deberá comprenderse que cuando en el

20.

material de partida R^3 representa un átomo de halógeno o un radical alquenilo, nitro, alquiltio, alqueniloxi, aralcoxi, acilo o ciano, se prefiere no utilizar hidrógeno y un catalizador de hidrogenación para proveer las condiciones reductoras a fin de evitar que el radical R^3 sea afectado por la hidrogenación catalítica.

25.

El derivado amino utilizado como material de partida en el procedimiento mencionado en último término

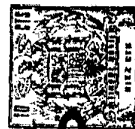


puede ser obtenido mediante la interacción del correspondiente epóxido o halohidrina con amoníaco.

- Deberá tenerse por entendido que un compuesto en el cual R^2 representa un derivado funcional del radical carboxi puede ser convertido a un compuesto diferente en el cual R^2 represente un derivado funcional diferente del radical carboxi. De tal modo, por ejemplo, un compuesto en el cual R^2 representa el radical ciano puede ser hidrolizado al compuesto correspondiente, en el que R^2 represente el radical carbamoilo; o un compuesto en el cual R^2 representa un radical alcoxicarbonilo, por ejemplo el radical etoxicarbonilo, puede ser convertido al compuesto correspondiente en el cual R^2 representará el radical carbamoilo o carbazoilo o un radical alquilcarbamoilo o alquenilocarbamoilo, por ejemplo el radical N-isopropilcarbamoilo, por interacción respectivamente con amoníaco o con hidracina o una amina, por ejemplo isopropilamina. También deberá tenerse por entendido que si el primer procedimiento de la invención se utiliza con un material de partida en el cual R^2 representa un radical alcoxicarbonilo, la amina de la fórmula NH_2R^1 puede reaccionar con dicho radical alcoxicarbonilo de manera de convertir dicho radical al correspondiente radical alquilcarbamoilo durante el procedimiento.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- Asimismo debe comprenderse que un compuesto en el que A represente un radical alquenileno puede ser reducido, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo usando un catalizador de óxido de platino en un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, al co-
- 30.

376788



- respondiente compuesto en el que A representará un radical alquileo. De esta manera, un compuesto donde A, por ejemplo, representa un radical vinileno puede ser convertido al compuesto correspondiente donde A representa un radical etileno.
5. De acuerdo con otra característica de la invención proporcionamos un procedimiento para la fabricación de los ésteres de los derivados de alcanolaminas de la invención, el que comprende la interacción de una sal de adición ácida del correspondiente derivado inesterificado de alcanolamina con un agente acilante.
10. Un agente adecuado de acilación es, por ejemplo, un halogenuro de ácido o un anhídrido de ácido derivado de un ácido carboxílico alifático, por ejemplo un tal ácido de no más de 20 átomos de carbono, o derivado de un ácido carboxílico aromático, por ejemplo un ácido de éstos que no tenga más de 10 átomos de carbono. De este modo es un agente de acilación adecuado, por ejemplo, el anhídrido acético, el cloruro de acetilo o el cloruro de benzoilo. La acilación puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente que, en el caso de que se emplee un anhídrido de ácido como el agente de acilación, puede convenientemente ser el ácido del cual se deriva el anhídrido.
15. De acuerdo con otra característica de la invención, proporcionamos un procedimiento para la fabricación de los derivados de oxazolidina de los derivados de alcanolaminas de la invención, el cual comprende la interacción del correspondiente derivado de alcanolamina, o una sal de adición ácida del mismo, con un aldehido
- 20.
- 25.
- 30.



de la fórmula $R^4.CHO$, en la que R^4 tiene el significado dado precedentemente.

5. La referida interacción puede ser llevada a efecto en un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, o optativamente en presencia de un catalizador, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido acético o yodo, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor. El agua formada durante la reacción puede ser optativamente eliminada por destilación azeotrópica usando un
10. disolvente apropiado, por ejemplo benceno, tolueno o cloroformo, como agente de arrastre, o puede optativamente ser extraída por medio de un agente deshidratante, por ejemplo el carbonato potásico anhidro.

15. Los derivados de alcanolaminas de la invención y los ésteres y los productos de condensación aldehídica de los mismos en forma de base libre pueden ser convertidos a sales de adición ácida de los mismos por interacción con un ácido por medios convencionales.

20. Como se ha expresado anteriormente, los derivados de alcanolaminas de la invención y los ésteres, los productos de condensación aldehídica y las sales de adición ácida de los mismos son de valor en el tratamiento o en la profilaxis de las enfermedades del corazón. Además, algunos de estos compuestos poseen una actividad
25. bloqueante beta-adrenérgica selectiva. Los compuestos que exhiben esta acción selectiva muestran un grado mayor de especificidad en el bloqueo de los beta-receptores cardiacos que los beta-receptores en venas periféricas y músculo bronquial. Por consiguiente, se puede elegir
30. una dosis de dicho compuesto a la cual el compuesto

- 17 -
376788



- bloqueo las acciones cardíacas inotrópicas y cronotrópicas de una catecolamina [por ejemplo, isoprenalina, esto es, 1-(3,4-dihidroxifenil-2-isopropilamino-etanol)], pero no bloquee la relajación del músculo traqueal liso producida por la isoprenalina o la acción vasodilatadora periférica de la isoprenalina. Debido a esta acción selectiva, uno de estos compuestos puede ser ventajosamente utilizado junto con un broncodilatador simpaticomimético, por ejemplo la isoprenalina, la orciprenalina, la adrenalina o la efedrina, en el tratamiento del asma y de otras afecciones obstructoras de las vías respiratorias, por cuanto el compuesto selectivo inhibirá substancialmente los efectos estimulantes indeseados del broncodilatador sobre el corazón, pero no obstaculizará el efecto terapéutico deseable del broncodilatador.
5. Se conocen ya muchos compuestos que poseen actividad bloqueante beta-adrenérgica, siendo muchos de ellos derivados de 1-ariloxi-3-amino-2-propanol y también se sabe que algunos de estos compuestos, especialmente aquéllos
10. en que el radical 1-ariloxi lleva un substituyente acilamino, poseen actividad bloqueante beta-adrenérgica selectiva. Es conveniente, aunque no absolutamente esencial, característica de un agente bloqueante beta-adrenérgico que ha de ser usado clínicamente, que el agente
15. no posea cantidad substancial alguna de actividad simpaticomimética intrínseca. El compuesto con el cual se ha obtenido la mayor parte de la experiencia clínica, el propanolol [el 1-isopropilamino-3-(naft-1-iloxi)-2-propanol, que se describe y reivindica en la patente del Reino Unido Nº 994.918] está totalmente exento de actividad
- 20.
- 25.
- 30.

**POOR
QUALITY**



- simpaticomimética intrínseca. Sin embargo, no se conoce ningún compuesto que posea actividad bloqueante beta-adrenérgica selectiva, conforme a lo definido precedentemente y que esté exento de actividad simpaticomimética intrínseca. En particular, el agente bloqueante beta-adrenérgico selectivo con el cual se ha obtenido la mayor parte de la experiencia clínica, el practolol el 1-(4-acetamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, que se describe y reivindica en la patente del Reino Unido Nº 1.078.852 7 posee una significativa actividad simpaticomimética intrínseca. Hemos descubierto ahora que algunos de los compuestos de la presente invención y especialmente los compuestos 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol y 1-(4-beta-carbamoiletil-2-metoxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, poseen actividad bloqueante beta-adrenérgica selectiva según lo determinado por la inhibición de taquicardia inducida por isoprenalina en gatos y por la libertad de antagonismo de vasodilatación inducida por isoprenalina en gatos o del alivio producido por la isoprenalina del espasmo bronquial inducido por histamina en conejillos de Indias. Estos compuestos empero, están exentos de actividad simpaticomimética intrínseca, conforme a lo demostrado por su falla en aumentar el latir del corazón de ratas de las cuales han sido agotadas las catecolaminas naturales mediante un pretratamiento con sirosingopina.

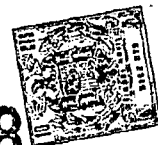
- De acuerdo entonces con otra característica de la invención, proveemos composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo uno o más derivados de alcanolaminas de la invención, o ésteres de los mis-

1376788



mos, o productos de condensación aldehídica de los mismos, o sales de adición ácida de los mismos, en asociación con un diluyente o vehículo, para los mismos, que sea farmacéuticamente aceptable.

5. Como composiciones adecuadas se pueden mencionar, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, soluciones o suspensiones inyectables acuosas o aceitosas; polvos dispersables, rocíos y formulaciones en aerosol.
10. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener, además del derivado de alcanolamina de la invención, una o más drogas elegidas entre los sedantes, como por ejemplo la fenobarbitona, el meprobamato y la clorpromazina; los vasodilatadores, por ejemplo el trinitrato de glicerilo, el tetranitrato de pentaeritritol y el dinitrato de isosorbida; los diuréticos, por ejemplo la clorotiazida; los agentes hipotensores, por ejemplo la reserpina, la betanidina y la guanetidina; los depresivos miocárdicos, por ejemplo la quinidina; los agentes usados en el tratamiento del mal de Parkinson, por ejemplo el benshezol; los agentes cardiotónicos, como ser las preparaciones de digital; y los broncodilatadores simpaticomiméticos, como por ejemplo la isoprenalina, la orciprenalina, la adrenalina y la ofedrina.
25. Se supone que el derivado de alcanolamina sería administrado al ser humano en una dosis oral total de entre 20 miligramos y 600 miligramos diarios, en dosis espaciadas cada 6 a 8 horas, o en dosis intravenosas de 1 mg. a 20 mg. Las formas preferidas de dosificación oral son comprimidos o cápsulas que contengan entre 10 y 100 mg.;
- 30.



y preferiblemente de 10 mg. ó 40 mg., de ingrediente activo. Las formas preferidas de dosificación intravenosa son soluciones acuosas estériles del derivado de alcanolamina o de una sal de adición ácida, no tóxica, del mismo que contenga entre un 0,05 % y 1,0 % peso/volumen de ingrediente activo, y más particularmente con un contenido del 0,1 % p/v. de ingrediente activo.

La invención es ilustrada, pero no limitada, por los ejemplos que siguen:

10. Ejemplo 1

Se calienta en un tubo sellado a 110°C y durante 12 horas una solución de 1 gramo de 1-para-carbamoilmetilfenoxi-2,3-epoxipropeno y 10 mililitros de isopropilamina en 25 mililitros de metanol. La mezcla se evapora hasta la sequedad y la mezcla es repartida entre 50 ml de cloroformo y 50 ml de ácido clorhídrico 2N acuoso. Se separa la capa acuosa ácida, se la vuelve alcalina con carbonato sódico y se la extracta dos veces con 50 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados se secan y evaporan hasta la sequedad y el residuo se cristaliza desde acetato de etilo. Se obtiene de esta manera 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, de punto de fusión entre 146° y 148°C.

25. El 1-para-carbamoilmetilfenoxi-2,3-epoxipropano empleado como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

30. Se calienta a 95-100°C durante 6 horas una mezcla de 3,2 g de para-hidroxifenilacetamida, 25 ml de epiclorhidrina y 6 gotas de piperidina. La mezcla se enfría y filtra y el producto sólido es cristalizado desde meta-



nol. Se obtiene así 1-para-carbamoilmetilfenoxi-2,3-epoxipropano, de p.f. de 158-160°C.

Ejemplo 2

5. En un tubo sellado se calienta a 110°C durante doce horas una solución de 4 g de para-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-fenilacetato de etilo y 15 ml de isopropilamina en 15 ml de metanol. La mezcla se evapora hasta la sequedad y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la capa de acetato de etilo, se la seca y evapora hasta la sequedad y el residuo se cristaliza desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). Se obtiene así 1-para-(N-isopropilcarbamoilmetil)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 132-134°C.

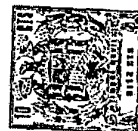
10. El para-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenilacetato de etilo usado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

15. Se calienta a 95-100°C durante 6 horas una mezcla de 2 g de para-hidroxifenilacetato de etilo, 25 ml de epí clorhidrina y 6 gotas de piperidina, y luego se evapora hasta la sequedad. El aceite residual consiste en para-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenilacetato de etilo y se lo utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 3

20. Se calienta una solución de 1,2 g de 1-(4-beta-carbamoiletíl-2-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano y 10 ml de isopropilamina en 20 ml de metanol. El calentamiento se hace bajo reflujo durante 16 horas, se enfría la solución y se la evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza desde una mezcla de

25.



acetato de etilo y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C) y se obtiene de esta manera 1-(4-beta-carbamoiiletil-2-metoxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 108-109°C.

5. El 1-(4-beta-carbamoiiletil-2-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente forma:

10. Una mezcla de 10 g de beta-(4-hidroxi-3-metoxifenoxi)-propionato de etilo y 200 ml de solución acuosa de hidróxido de amonio (de peso específico de 0,880) se mantiene a temperatura normal de interior durante 16 horas, tras lo cual es evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde agua y se obtiene de esta manera beta-(4-hidroxi-3-metoxifenoxi)propionamida, de p.f. de 110-112°C. Se calienta entonces
15. una mezcla de 2 g de esta propionamida, 20 ml de epíclorhidrina y 5 gotas de piperidina a 95-100°C. durante 7 horas, se enfría y evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza desde metanol y se obtiene de este modo 1-(4-beta-carbamoiiletil-2-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano, p.f. de 143-144°C.
- 20.

Ejemplo 4

25. Se calienta a 95-100°C durante 16 horas, se enfría y evapora hasta la sequedad bajo presión reducida una mezcla de 1,18 g de 1-paraformilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, 0,5 g de malonato de metilo e hidrógeno, 15 ml de piridina y 5 gotas de piperidina. El residuo se cristaliza desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C) y así se obtiene 3-isopropilamino-1-para-(beta-metoxicarbonilvinil)fenoxi-2-propanol,
30. p.f. de 90-92°C.



El 1-para-formilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol usado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

- Una mezcla de 5 g de 3-cloro-1-para-formilfenoxi-2-
5. -propanol y 50 ml de solución acuosa de hidróxido sódico N se agita durante 4 horas y se extracta luego dos veces con 100 ml de cloroformo cada vez. Los extractos de cloroformo combinados se secan y evaporan hasta la sequedad bajo presión reducida y el aceite residual, que consiste
10. esencialmente en 2,3-epoxi-1-(para-formilfenoxi)propano, es disuelto inmediatamente en 50 ml de isopropilamina. La solución se calienta bajo reflujo durante 16 horas, se enfría y se evapora hasta la sequedad. El residuo se solidifica lentamente y es luego cristalizado desde una mezcla
15. de benceno y éter de petróleo (p.eb. 60° a 80°C). Se obtiene de este modo 3-isopropilamino-1-para-(N-isopropiliminometil)fenoxi-2-propanol, de p.f. de 81-83°C.

- Una mezcla del susodicho propanol y 150 ml de ácido clorhídrico 6N acuoso se calienta bajo reflujo durante
20. 4 horas y luego se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en agua, la solución se vuelve alcalina con carbonato sódico sólido y la mezcla se extracta con acetato de etilo. El extracto es secado y evaporado hasta la sequedad y el residuo es cristalizado
25. desde una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). Se obtiene de esta manera 1-para-formilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 86-88°C.

Ejemplo 5

- Se calienta a 95-100°C, durante 18 horas una mezcla
30. de 1,18 g de 1-para-formilfenoxi-3-isopropilamino-2-



- propanol, 1,03 g; de monoamida del ácido malónico, 15 ml de piridina y 5 gotas de piperidina. La piridina se elimina por evaporación y el residuo es repartido entre 30 ml de cloroformo y 30 ml de ácido clorhídrico 2N acuoso.
5. Se separa la capa ácida acuosa, se la hace alcalina con carbonato sódico y se extrae dos veces con 30 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados son secados y evaporados hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde acetato de etilo. Se obtiene de esta manera 1-para-(beta-carbamoilvinil)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 135-137°C.
- 10.

Ejemplo 6

- Se agrega 0,05 g de catalizador de óxido de platino a una solución de 0,2 g de 1-para-(beta-carbamoilvinil)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol en 20 ml de etanol y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno hasta que se haya absorbido una proporción molecular de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde acetato de etilo. Se obtiene así 1-para-(beta-carbamoiletil)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 102-104°C.
- 15.
- 20.

Ejemplo 7

- Una mezcla de 1 g de 1-para-carbamoilmetilfenoxi-2,3-epoxipropano, 1 g de 2-aminopropanol y 20 ml de metanol se agita a temperatura normal de interior durante 3 días. La solución se evapora hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde una mezcla de metanol y éter dietílico. Se obtiene así 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-(1-metil-2-hidroxi-etilamino)-2-propanol, p.f. de 134-136°C.
- 25.
- 30.



376788

Ejemplo 8

5. Se calienta bajo reflujo durante 18 horas una solución de 0,5 g de 1-[4-(N-isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrofenoxi]-2,3-epoxipropano en 20 ml de ter-butilamina. El exceso de ter-butilamina se elimina por evaporación y el residuo se cristaliza desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). Se obtiene así 1-[4-(N-isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrofenoxi]-3-ter-butilamino-2-propanol, de p.f. de 117-119°C.
10. El 1-[4-(N-isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrofenoxi]-2,3-epoxipropano utilizado como material de partida puede obtenerse como sigue:
15. Una solución de 1 g de cloruro de (4-hidróxi-3-nitrofenil)-acetilo en 25 ml de benceno se agrega gota a gota a una solución agitada de 5 ml de isopropilamina en 25 ml de benceno y la mezcla se agita durante una hora y luego se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido es extractado con 25 ml de acetato de etilo hirviendo, la mezcla se filtra y el filtrado se
20. concentra a un volumen de 10 ml. Se agrega éter de petróleo (p.eb. 60-80°C) y la mezcla se filtra. El residuo sólido consiste en 4-(N-isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrofenol, p.f. 123-125°C. Una mezcla de 1 g del 4-(N-isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrofenol, 25 ml de epíclorhidrina
25. y 6 gotas de piperidina se calienta a 95-100°C durante seis horas. El excedente de epíclorhidrina se elimina por evaporación y el residuo, que consta de 3-cloro-1-[4-(N-isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrofenoxi]-2-propanol, es agitado con 50 ml de solución acuosa de hidróxido sódico
30. 1N durante 2 horas. La solución alcalina es extractada



- dos veces con 30 ml de cloroformo cada vez y los extractos de cloroformo combinados se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta la sequedad. El residuo es cristalizado desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C) y así se obtiene el 1-4-(N-isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrofenoxi-2,3-epoxipropano, de p.f. de 125-127°C.
- 5.

Ejemplo 9

- Se calienta a 95-100°C durante 2 horas una solución de 0,75 g de 3-isopropilamino-1-para-metoxicarbonilmetilfenoxi-2-propanol en 3 ml de hidrato de hidracina acuoso al 63 por ciento. Se agregan 20 ml de agua y la mezcla es extractada dos veces con 30 ml de cloroformo cada vez. Las soluciones de cloroformo combinadas son secadas y evaporadas hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). De este modo se obtiene 1-para-carbamoiilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 92-93°C.
- 10.
- 15.

20. El 3-isopropilamino-1-para-metoxicarbonilmetilfenoxi-2-propanol usado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

- Una solución de 0,5 g de 1-para-carbamoiilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol en 50 ml de metanol es saturada con cloruro de hidrógeno anhidro y calentada bajo reflujo durante 3 horas. La solución es evaporada hasta la sequedad, el residuo es disuelto en agua y la solución es basificada con carbonato de sodio. La solución básica es extractada dos veces con 30 ml de cloroformo cada vez y los extractos de cloroformo combinados
- 25.
- 30.



- 27 376788

son secados y evaporados hasta la sequedad. El residuo es cristalizado desde éter de petróleo (p.eb. 60 a 80°C), y de este modo se obtiene 3-isopropilamino-1-para-metoxi carbonilmetilfenoxi-2-propanol, de p.f. de 65-67°C.

5. Ejemplo 10

- Se calienta en un tubo sellado a 110°C durante 12 horas una solución de 1 g de 1-(2-bromo-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-cloro-2-propanol y 10 ml de isopropilamina en 15 ml de metanol. La mezcla es evaporada hasta la sequedad y el residuo es repartido entre 40 ml de cloroformo y 40 ml de ácido clorhídrico 2N acuoso. Se separa la capa acuosa ácida, se la vuelve alcalina con carbonato sódico y se la extracta dos veces con 30 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados son secados y evaporados hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). De este modo se obtiene 1-(2-bromo-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol; p.f. 105-107°C.
- 10.
- 15.

- El 1-(2-bromo-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-cloro-2-propanol utilizado como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:
- 20.

- Se calienta bajo reflujo durante 4 horas una solución de 15 g de ácido (3-bromo-4-hidroxifenil)acético en 50 ml de etanol que contiene 1,0 ml de ácido sulfúrico. La solución es evaporada a la mitad de su volumen original y volcada en 250 ml de agua. La suspensión es extraída dos veces con 100 ml de éter cada vez y los extractos etéreos combinados son secados y evaporados hasta la sequedad. El aceite residual es destilado a 134-138°C/0,5 mm y así se obtiene (3-bromo-4-hidroxifenil)acetato de
- 25.
- 30.

POOR
QUALITY



- etilo. El producto destilado es suspendido en 200 ml de solución acuosa de hidróxido sódico (de peso específico de 0,880) y la suspensión se calienta a 110°C durante 6 horas. La solución resultante es evaporada hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo sólido es cristalizado desde agua y luego desde etanol. De este modo se habrá obtenido (3-bromo-4-hidroxifenil)acetamida, de p.f. de 176-178°C. Se calienta una mezcla de 1 g de (3-bromo-4-hidroxifenil)acetamida, 10 ml de epíclorhidrina y 3 gotas de piperidina a 95-100°C por 6 horas y luego se evapora la mezcla hasta la sequedad. El aceite residual consta de 1-(2-bromo-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-cloro-2-propanol y se usa sin ulterior purificación.
5. 10.

Ejemplo 11

15. Una mezcla de 1,33 g de 3-isopropilamino-1-(4-formil-2-metoxifenoxi)-2-propanol, 1,18 g de malonato de metilo o hidrógeno, 15 ml de piridina y 5 gotas de piperidina es calentada a 95-100°C durante 72 horas. La piridina es eliminada por evaporación y el residuo es repartido entre 30 ml de cloroformo y 30 ml de solución acuosa diluida de carbonato potásico. Se separa la capa de cloroformo, se la seca y evapora hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). De esta manera se ha obtenido 3-isopropilamino-1-(2-metoxi-4-beta-metoxicarbonilvinilfenoxi)-2-propanol, de p.f. de 79-80°C.
20. 25.

El 3-isopropilamino-1-(4-formil-2-metoxifenoxi)-2-propanol usado como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

30. Se calienta a 95-100°C por 4 horas una mezcla de



50 g de vainillina, 77 ml de epiclorhidrina y 0,33 g de hidrocloreuro de piperidina. El excedente de epiclorhidrina se elimina por evaporación bajo presión reducida y el residuo es destilado a 178-183°C/0,6-0,7 mm.

5. El producto destilado es agitado rápidamente con 400 ml de solución acuosa de hidróxido sódico N durante 4 horas, y el sólido es extraído de la mezcla con 400 ml de cloroformo. La solución en cloroformo es secada y evaporada hasta la sequedad y de este modo se obtiene como residuo 1-(4-formil-2-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano,
10. un sólido amarillo pálido que se utiliza sin ulterior purificación. Bajo reflujo y durante 18 horas se calienta una solución de 5 g de 1-(4-formil-2-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano y 50 ml de isopropilamina en 50 ml de cloroformo. La mezcla es evaporada hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). De este modo se obtiene 1-[2-metoxi-4-(N-isopropiliminometil)fenoxi]-3-isopropilamino-2-propanol. Se calienta bajo reflujo por 4 horas una mezcla de este compuesto, 75 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado y 75 ml de agua. El ácido clorhídrico acuoso es eliminado por evaporación y el residuo se reparte entre 100 ml de cloroformo y 100 ml de ácido clorhídrico 2N acuoso. La capa acuosa ácida es separada,
15. convertida en alcalina con carbonato sódico y extractada dos veces con 100 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados se secan y evaporan hasta la sequedad. El aceite residual básico es convertido al oxalato del mismo por medios convencionales, y el oxalato es cristalizado desde una mezcla de metanol y agua. El oxalato es reconvertido a la base libre por medios convencionales
- 20.
- 25.
- 30.



y la base es cristalizada desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). De este modo se ha obtenido 3-isopropilamino-1-(4-formil-2-metoxifenoxi)-2-propanol, de p.f. de 56-58°C.

5. Ejemplo 12

En un tubo sellado se calienta a 110°C durante 12 horas una solución de 2,5 gramos de 1-meta-carbamoilmetilfenoxi-3-cloro-2-propanol y 15 ml de isopropilamina en 25 ml de metanol. La mezcla es evaporada hasta la sequedad y el residuo es repartido entre 100 ml de cloroformo y 100 ml de ácido clorhídrico 2N acuoso. La capa acuosa ácida se separa, se la vuelve alcalina con carbonato sódico y se la extrae dos veces con 100 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados se secan y evaporan hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde benceno. Se obtiene de esta manera 1-meta-carbamoilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 82-84°C, que cristaliza con medio molécula de benceno de cristalización.

20. El 1-meta-carbamoilmetilfenoxi-3-cloro-2-propanol usado como material de partida puede prepararse como sigue:

Se calienta a 95-100°C durante 6 horas una mezcla de 2,5 g de meta-hidroxifenilacetamida, 50 ml de epiclorhidrina y 6 gotas de piperidina, y luego se evapora hasta la sequedad. El aceite residual consiste en 1-meta-carbamoilmetilfenoxi-3-cloro-2-propanol y se emplea sin purificación adicional.

Ejemplo 13

30. En un tubo sellado se calienta a 110°C durante 12

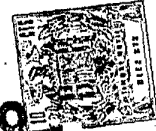


- horas una solución de 1,5 g de 1-(2-alil-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-cloro-2-propanol y 10 ml de isopropilamina en 15 ml de metanol. La mezcla es evaporada hasta la sequedad y el residuo es repartido entre 50 ml de cloroformo y 50 ml de ácido clorhídrico 2N acuoso. Se separa la capa acuosa ácida, se la hace alcalina con carbonato sódico y se la extracta dos veces con 50 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados son secados y evaporados hasta la sequedad y el residuo es convertido al oxalato de hidrógeno del mismo por medios convencionales. El oxalato de hidrógeno es cristalizado desde una mezcla de metanol y éter dietílico y así se obtiene el oxalato de 1-(2-alil-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol e hidrógeno, de p.f. de 101-102°C.

El 1-(2-alil-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-cloro-2-propanol usado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

- Una mezcla de 6 g de 4-hidroxifenilacetamida, 200 ml de acetona, 4,4 g de bromuro de alilo, 2,8 g de carbonato sódico sólido y trazas de yoduro de potasio se agita y calienta bajo reflujo durante 16 horas. Se agregan entonces 200 ml de agua y se elimina la acetona por evaporación bajo presión reducida. La suspensión es extractada dos veces con 200 ml de cloroformo cada vez y los extractos de cloroformo combinados se secan y evaporan hasta la sequedad. El residuo sólido es cristalizado desde metanol y de este modo se obtiene 4-aliloxifenilacetamida, de p.f. de 178-179°C. Bajo reflujo se calienta durante 10 minutos una solución de 4 gramos de

376788



- 4-aliloxifenilacetamida en 50 ml de éter difenílico. La mezcla se enfría, se le agregan 200 ml de cloroformo y la mezcla es extractada dos veces con 100 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2N cada vez. Los extractos combinados se acidifican y la suspensión resultante es extractada dos veces con 100 ml de cloroformo cada vez. Los extractos de cloroformo combinados son secados y evaporados hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde agua caliente. De esta forma se obtiene 3-alil-4-hidroxifenilacetamida, de p.f. de 80-82°C. Una mezcla de 1,5 g de 3-alil-4-hidroxifenilacetamida, 15 ml de epíclorhidrina y 4 gotas de piperidina se calienta a 95-100°C durante 6 horas y luego se evapora hasta la sequedad. El aceite residual consiste en 1-(2-alil-4-carbamoilmetilfenoxi)-3-cloro-2-propanol, el que es usado sin purificación adicional.

Ejemplo 14

- En un tubo sellado se calienta a 110°C durante 12 horas una solución de 1 g de 3-cloro-1-para-(N-metil carbamoilmetil)-fenoxi-2-propanol y 20 ml de icopropilamina en 15 ml de metanol. La mezcla es evaporada hasta la sequedad y el residuo se reparte entre 40 ml de cloroformo y 50 ml de ácido clorhídrico 2N acuoso. Se separa la capa acuosa ácida, se la vuelve alcalina con carbonato sódico y se la extracta dos veces con 30 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados se secan y evaporan hasta la sequedad y el residuo se cristaliza desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). De esta manera se obtiene 3-isopropilamino-1-para-(N-metilcarbamoilmetil)fenoxi-2-propa



376788

nol, de p.f. de 87-89°C.

El 3-cloro-1-para-(N-metilcarbamoilmetil)fenoxi-2-propanol usado como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

5. Se agita durante 24 horas una mezcla de 2 g de (para-hidroxifenil)acetato de etilo y 40 ml de una solución acuosa al 40 % de monometilamina, y luego se evapora hasta la sequedad. El aceite pardo residual se solidifica al dejárselo en reposo y es cristalizado desde acetato de etilo. Lo que así se ha obtenido es
10. para-hidroxifenil-N-metilacetamida, de p.f. de 119-121°C. Una mezcla de 1 g de esta para-hidroxifenil-N-metilacetamida, 10 ml de epíclorhidrina y 3 gotas de piperidina se calienta a 95-100°C por 6 horas y luego se evapora hasta la sequedad. El aceite residual consiste en 3-cloro-1-para-(N-metilcarbamoilmetil)fenoxi-2-propanol y se
15. usa sin purificación ulterior.

Ejemplo 15

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1, con la excepción de que se utiliza ter-butilamina en
20. lugar de isopropilamina. Lo que así se obtiene es 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-ter-butilamino-2-propanol, de p.f. de 119-120°C.

Ejemplo 16

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 3, con la excepción de que se emplea ter-butilamina en
25. lugar de la isopropilamina y de que el producto es aislado por medios convencionales en la forma del oxalato de hidrógeno. De esta manera se obtiene oxalato de 1-(4-beta-carbamoiletil-2-metoxifenoxi)-3-ter-butilamino-2-propanol e hidrógeno; p.f. 148-149°C. (cristalizado desde una
 - 30.



mezcla de metanol y éter).

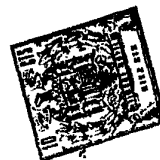
376788

Ejemplo 17

- Gota a gota se agrega una solución de 4,2 g de fosfonoacetato de trietilo en 10 ml de 1,2-dimetoxietano a una suspensión agitada de 1 g de hidruro sódico en 5 ml de 1,2-dimetoxietano y la mezcla se agita hasta que se obtiene una solución clara. A esta solución agitada se agrega gota a gota una solución de 1,4 g de 1-(4-formil-2-metoxifenoxi)-3-isopropilaminopropan-2-ol en 15 ml de dimetoxietano y la mezcla es agitada por 17 horas más. La solución resultante se vierte sobre 50 g de hielo y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 6N acuoso y se la lava dos veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). La solución acuosa es basificada con carbonato sódico sólido y extractada tres veces con cloroformo (50 ml cada vez), y los extractos de cloroformo combinados se secan y evaporan hasta la sequedad. El residuo es disuelto en el volumen mínimo de acetato de etilo y se añaden 100 ml de éter de petróleo (p.eb. 60-80°C). La mezcla se deja en reposo hasta que se separa una solución clara de un precipitado aceitoso y entonces se decanta la solución clara y se la evapora hasta la sequedad. De esta manera se obtiene como residuo 1-(4-beta-etoxicarbonilvinil-2-metoxifenoxi)-3-isopropilaminopropan-2-ol en la forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 18

- Se adiciona 0,25 g de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 % a una solución de 1 g de 1-pa-
ra-carbamoilmetilfenoxi-3-N-bencil-N-isopropilaminopropan-2-ol en 30 ml de etanol y la mezcla es sacudida en una



376788

- atmósfera de hidrógeno hasta que ha sido absorbido un equivalente molecular de hidrógeno. La mezcla es filtrada y el filtrado es evaporado hasta la sequedad. Se obtiene de este modo 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-isopropilaminopropan-2-ol, que es idéntico al material descrito en el ejemplo 1.
- 5.

El 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-N-bencil-N-isopropilaminopropan-2-ol usado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

10. En un tubo sellado se calienta a 110°C durante 12 horas una mezcla de 1 g de 1-para-carbamoilmetilfenoxi-2,3-epoxipropano, 25 ml de metanol y 0,75 g de N-bencilisopropilamina, que luego es evaporada hasta la sequedad. El residuo es repartido entre 50 ml de ácido clorhídrico N acuoso y 50 ml de cloroformo y la solución en ácido clorhídrico es separada, basificada con carbonato de sodio sólido y extractada dos veces con 50 ml de cloroformo cada vez. Los extractos de cloroformo combinados son secados y evaporados hasta la sequedad y de este modo se obtiene como residuo 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-N-bencil-N-isopropilaminopropan-2-ol.
- 15.
- 20.

Ejemplo 19

- Se calienta bajo reflujo durante 15 horas una solución de 1,33 g de 1-(para-carbamoilmetilfenoxi)-3-isopropilaminopropan-2-ol y 2 ml. de formalina acuosa al 37 % p/v. en 20 ml de etanol absoluto. La solución es evaporada entonces hasta la sequedad y el residuo sólido es cristalizado desde etanol. Lo que así se obtiene es 5-(para-carbamoilmetilfenoximetil)-3-isopropiloxazolidina, de p.f. de $170-171^{\circ}\text{C}$.
- 25.
- 30.

POOR
QUALITY



1376788

Ejemplo 20

Se agregan 3,8 g de hidrocioruro de 1-cloro-3-iso propilaminopropan-2-ol a una solución de 4-hidroxifenil-acetamida y 1,6 g de hidróxido sódico en 40 ml de agua y la solución resultante se calienta a 90-95°C por 18 ho-
5. ras. La mezcla es basificada a un pH de 10 y extracta-
da tres veces con 50 ml de cloroformo cada vez. Los ex-
tractos de cloroformo combinados son secados y evapora-
dos hasta la sequedad y el residuo es extractado tres ve-
10. ces con 50 ml de ciclohexano cada vez. El residuo es
disuelto en 10 ml de acetato de etilo y la solución de
acetato de etilo es diluida con 15 ml de éter de petró-
leo (p.eb. 60-80°C), que es agregado en porciones duran-
te varias horas. La mezcla es mantenida a 0°C durante
15. 17 horas y luego filtrada y el residuo semisólido es cris-
talizado desde acetato de etilo. De esta manera se ob-
tiene 1-para-carbamoilmetilmetoxi-3-isopropilaminopro-
pan-2-ol, que es idéntico al material descrito en el
ejemplo 1.

20. Ejemplo 21

Se agrega 0,5 g de un catalizador de paladio so-
bre carbón vegetal al 5 % a una solución de 1,2 g de 1-
para-carbamoilmetilfenoxi-3-aminopropan-2-ol en 50 ml
de acetona y la mezcla es sacudida en una atmósfera de
25. hidrógeno hasta que una proporción molecular de hidróge-
no ha sido absorbida. La mezcla se filtra, el residuo
sólido es extractado dos veces con 100 ml de acetato de
etilo hirviendo cada vez y la solución orgánica combina-
da es evaporada hasta la sequedad. De esta manera se ob-
30. tiene como residuo 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-isopro-



1376788

pilaminopropan-2-ol, que es idéntico al material descrito en el ejemplo 1.

El 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-aminopropan-2-ol empleado como material de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

5.

Se hace burbujear gas amoniacado durante una hora a través de una solución de 1 g de 1-para-carbamoilmetilfenoxi-2,3-epoxipropano en 50 ml de metanol. La solución es mantenida a temperatura normal de interior durante tres días y luego es evaporada hasta la sequedad. Se obtiene en esta forma como residuo 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-aminopropan-2-ol, un sólido cristalino que se utiliza sin purificación ulterior.

10.

Ejemplo 22

15.

Se adiciona suficiente metanol para obtener una solución clara, a una suspensión de 5,2 g de 1-[2-metoxi-4-(3-oxobut-1-enil)fenoxi]-2,3-epoxipropano en 100 ml de ter-butilamina, y la solución se mantiene a temperatura normal de interior durante tres días, tras lo cual se evapora hasta la sequedad. El residuo es cristalizado desde una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.eb. 60-80°C) y se obtiene así 1-[2-metoxi-4-(3-oxobut-1-enil)fenoxi]-3-ter-butilamino-2-propanol, p.f. 62-64°C.

20.

El 1-[2-metoxi-4-(3-oxobut-1-enil)fenoxi]-2,3-epoxipropano utilizado como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

25.

Durante 30 días se mantiene a temperatura normal de interior una mezcla de 12,5 g de vainillina (4-hidroxibenzaldehído), 50 ml de acetona y 40 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 9%. Se agregan

30.



- 38 376788

100 ml de agua, el exceso de acetona se elimina por evaporación bajo presión reducida y el residuo es acidificado con solución acuosa de ácido acético al 20 %. La mezcla se filtra y el producto sólido es cristalizado desde etanol acuoso. De esta manera se obtiene 4-(4-hidroxifenilbut)-3-en-2-ona, de punto de fusión de 119° a 122°C.

- 5.
- Se calienta a 90-95°C durante 6 horas una mezcla de 11,3 g del producto recién citado, 110 ml de epiclorhidrina y 6 gotas de piperidina. El exceso de epiclorhidrina es eliminado por evaporación bajo presión reducida y el residuo es agitado con 200 ml de solución N-acuosa de hidróxido sódico a temperatura normal de interior durante 3 horas. La mezcla se filtra y el producto sólido es cristalizado desde benceno. De este modo se obtiene 1-[2-metoxi-4-(3-oxobut-1-enil)fenoxi]-2,3-epoxipropano, de p.f. de 109-112°C.
- 10.
- 15.

Ejemplo 23

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 22, con la excepción de que se usa 1-[2-metoxi-4-(3-oxobutil)-fenoxi]-2,3-epoxipropano e isopropilamina como materiales de partida. De este modo se obtiene 1-[2-metoxi-4-(3-oxobutil)fenoxi]-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 71-72°C.
- 20.

- 25.
- El 1-[2-metoxi-4-(3-oxobutil)fenoxi]-2,3-epoxipropano (p.eb. 168°C/0,6 mm) empleado como material de partida puede obtenerse por un procedimiento similar al descrito en la última parte del ejemplo 22, excepto que para ello se utiliza como material de partida 4-(4-hidroxifenil)buten-2-ona de p.eb. de 126°C/0,4 mm,
- 30.

1376788



preparada por hidrogenación de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-but-3-en-2-ona en solución etanólica a temperatura normal de interior y presión atmosférica, usando níquel Raney como catalizador 7.

5. Ejemplo 24

Una solución de 0,4 g de 1-(2-alil-4-N-metilcarbamoilmetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol en 50 ml de etanol se sacude junto con 0,2 g de un catalizador de paladio en carbón vegetal al 5 % en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura normal de interior hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra, el filtrado es evaporado hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde acetato de etilo. Lo que así se obtiene es 1-(4-N-metilolcarbamoilmetil-2-n-propilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 125-127 ° C.

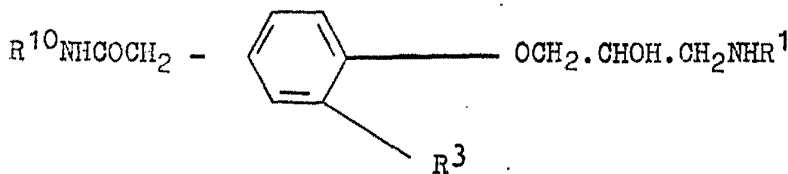
10.

15.

Ejemplo 25

El procedimiento descrito en el ejemplo 10 se repite usando el derivado apropiado de 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-cloro-2-propanol e isopropilamina o ter-butilamina como materiales de partida y de tal manera se obtienen los compuestos descritos en la siguiente tabla:

20.





R ¹⁰	R ³	R ¹	p.f. (°C)
H	metoxi	isopropilo	118-120
H	metoxi	ter-butilo	87-89
H	yodo	isopropilo	126-128
H	metilo	isopropilo	126-127
H	sec-butilo	isopropilo	oxalato de hidrógeno 124-130
H	n-propilo	isopropilo	116-117
n-butilo	H	isopropilo	115-117
n-butilo	H	ter-butilo	oxalato 211-213
alilo	H	isopropilo	112-114
metilo	alilo	isopropilo	106-108
metilo	alilo	ter-butilo	oxalato 187-189
alilo	alilo	isopropilo	94-96

- También se preparan, mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10 y usando los materiales de partida apropiados, oxalato de 1-orto-carbamoilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol e hidrógeno, de p.f. de 146-148°C; 1-(4-carbamoilmetil-3-metilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 132-134°C; oxalato de 1-(4-carbamoilmetil-2,3-dimetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol e hidrógeno, de p.f. de 213-215°C; y 1-(4-carbamoilmetil-2,5-dimetilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, de punto de fusión de 111-113°C.

- Los derivados de 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-cloro-2-propanol utilizados como materiales de partida pueden obtenerse por la reacción de los correspondientes fenoles con epiclorhidrina mediante un procedimiento similar al descrito al final del ejemplo 10. Muchos de los fenoles son de por sí compuestos novedosos y éstos se pueden



- 41 - 376788

obtener por métodos químicos convencionales utilizando materiales de partida conocidos, de la manera siguiente:

- La (3-metoxi-4-hidroxifenil)acetamida, de p.f. de 113-115°C y la (3-yodo-4-hidroxifenil)acetamida, de p.f. de 179-181°C, se obtienen a partir de los correspondientes derivados de ácido acético mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10 para la preparación de la (3-bromo-4-hidroxifenil)acetamida.
- 5.
- La (3-metil-4-hidroxifenil)acetamida, p.f. 138-140°C; la (3-sec-butil-4-hidroxifenil)acetamida, p.f. 110-116°C; la (2-metil-4-hidroxifenil)acetamida, p.f. 164-166°C; la (2,3-dimetil-4-hidroxifenil)acetamida, p.f. 96-98°C y la (2,5-dimetil-4-hidroxifenil)acetamida, p.f. 160-163°C se obtienen asimismo de manera similar de los correspondientes derivados de ácido acético y usándose en el caso del derivado de 3-sec-butilo el metil más bien que el etiléster. El ácido (3-metil-4-hidroxifenil)acético, de p.f. de 98-101°C, es preparado a su vez calentando 3-metil-4-hidroxiacetofenona con azufre y morfolina (la reacción de Willgerodt) e hidrolizando el producto con solución acuosa de hidróxido sódico. El ácido (2-metil-4-hidroxifenil)acético, de p.f. de 147-149°C, es obtenido similarmente a partir de la 2-metil-4-hidroxiacetofenona. El ácido (3-sec-butil-4-hidroxifenil)acético (un aceite) se obtiene de manera similar a partir de la 3-sec-butil-4-hidroxiacetofenona, de p.f. de 128-130°C que a su vez es obtenida haciendo reaccionar 2-sec-butil con anhídrido acético y luego haciendo reaccionar el acetato de 2-sec-butilfenilo así obtenido con cloruro de alu
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

POOR
QUALITY



- minio en solución en nitrobenzeno. El ácido (2,3-dimetil-4-hidroxifenil)acético (p.f. no registrado) y el ácido (2,5-dimetil-4-hidroxifenil)acético, de p.f. de 150-151°C, son similarmente obtenidos respectivamente a
5. partir de 2,3-dimetilfenol y de 2,5-dimetilfenol, pasando respectivamente por el acetato de 2,3-dimetilfenilo y la 2,3-dimetil-4-hidroxiacetofenona, de p.f. de 141-142°C, y por el acetato de 2,5-dimetilfenilo y la 2,5-dimetil-4-hidroxiacetofenona, de p.f. de 128-129°C.
10. La (3-n-propil-4-hidroxifenil)acetamida, de p.f. de 115-115°C, se obtiene mediante la hidrogenación de la (3-alil-4-hidroxifenil)acetamida (ejemplo 13) en solución etanólica con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 %.
15. La 4-hidroxifenil-N-n-butilacetamida, de p.eb. de 204°C./0,5 mm, y la 4-hidroxifenil-N-alilacetamida, p.f. 79-80°C, se obtienen haciendo reaccionar ácido hidroxifenilacético con cloruro de acetilo y luego con cloruro de tionilo, haciendo reaccionar el cloruro de 4-acetoxifenilacetilo así obtenido en solución en benceno con, respectivamente, n-butilamina y alilamina, e hidrolizando rápidamente el derivado 4-acetoxifenilacetamida así obtenido con solución acuosa de hidróxido sódico a temperatura normal de interior.
- 20.
25. La (3-alil-4-hidroxifenil)-N-metilacetamida, de p.f. de 78-80°C, y la (3-alil-4-hidroxifenil)-N-alilacetamida, de p.f. de 75-76°C se obtienen a partir de la 4-hidroxifenil-N-metilacetamida (ejemplo 14) y de la 4-hidroxifenil-N-alilacetamida, respectivamente, mediante un
30. procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13 para



- la preparación de la (3-alil-4-hidroxifenil)acetamida. Los productos intermedios 4-hidroxifenil-N-metilacetamida, de p.f. de 64-66°C, y la 4-aliloxifenil-N-alilacetamida, de p.f. de 78-80°C, tienen las temperaturas de fusión señaladas.
- 5.

Ejemplo 26

- Una suspensión de 1 g de 1-para-etoxicarbonilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol en 75 ml de solución acuosa de amoníaco (peso específico, 0,88) se agita a temperatura normal de interior durante 18 horas y la solución resultante es evaporada entonces hasta la sequedad. Se obtiene de esta manera 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, que es idéntico al material descrito en el ejemplo 1.
- 10.

- El 1-para-etoxicarbonilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente forma:
- 15.

- Se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso durante 6 horas a través de una solución hirviendo de 4,5 g de 1-para-cianometilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol (ejemplo 26) en 150 ml de etanol absoluto y la solución se mantiene a temperatura normal de interior por 16 horas adicionales, tras lo cual es evaporada hasta la sequedad. El residuo es disuelto en 100 ml de agua y la solución se basifica con carbonato sódico sólido y extracta dos veces con 100 ml de cloroformo cada vez. Los extractos de cloroformo combinados se secan y evaporan hasta la sequedad. El residuo es disuelto en la cantidad mínima de acetato de etilo, se adicionan 100 ml de éter de petróleo (p. eb. 60-80°C) y se deja reposar la mezcla
- 20.
- 25.
- 30.



por 30 minutos. El líquido flotante es extraído por decantación y evaporado hasta la sequedad y el residuo es cristalizado desde éter de petróleo (p.eb. 60-80°C).

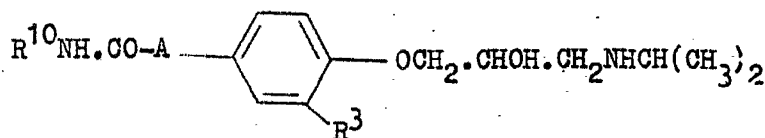
Se obtiene así 1-para-etoxicarbonilmetilfenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, de p.f. de 51° a 52°C.

5.

Ejemplo 27

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 10 utilizando el derivado apropiado de 1-fenoxi-3-cloro-2-propanol e isopropilamina como materiales de partida y de esta manera se obtienen los compuestos que se describen en la siguiente tabla:

10.



R^{10}	A	R^3	p.f. (°C).
H	-CH ₂ CH ₂ -	bromo	102-104
H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	bromo	69-71
H	-CH ₂ CH ₂ -	nitro	130-132
H	-CH(CH ₃)-	H	101-104
H	-CH ₂ CH ₂ -	alilo	93-95
H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	alilo	78-80
isopropilo	-CH ₂ CH ₂ -	nitro	108-110
H	-CH = CH-	metoxi	138-140
isopropilo	-CH = CH-	metoxi	123-125
H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	85-87

15.

Se prepara asimismo, mediante un procedimiento similar al que se describió en el ejemplo 10 pero utilizando los materiales de partida apropiados, el 1-(4-beta-cianovinil-2-metoxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol,



de p.f. de 102 a 104°C.

Los derivados de 1-fenoxi-3-cloro-2-propanol usados como materiales de partida pueden ser obtenidos por la reacción de los correspondientes fenoles con epí-clorhidrina conforme a un procedimiento similar al que se describió al final del ejemplo 10. Muchos de los fenoles son de por sí compuestos novedosos y éstos pueden ser obtenidos por métodos químicos convencionales usando materiales de partida conocidos, de la siguiente forma.

5. La beta-(3-bromo-4-hidroxifenil)propionamida, p.f. de 130-132°C, y la gamma-(3-bromo-4-hidroxifenil)butiramida, p.f. de 48-50°C, se obtienen del correspondiente derivado de ácido propiónico y derivado de ácido butírico, respectivamente, por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10 para la preparación de la (3-bromo-4-hidroxifenil)acetamida. El ácido gamma-(3-bromo-4-hidroxifenil)butírico, de p.f. de 74-76°C, se obtiene a su vez por la bromación del ácido gamma-(4-hidroxifenil)butírico con bromo en cloroformo a temperatura normal de interior.
10. La beta-(3-nitro-4-hidroxifenil)propionamida, de p.f. de 149-151°C; la gamma-(4-hidroxifenil)butiramida, p.f. de 119-121°C y la alfa-(4-hidroxifenil)propionamida [4-hidroxihidratopamida], p.f. de 120-122°C se obtienen por la reacción respectivamente del correspondiente propionato de etilo, butirato de etilo e hidratopato de metilo con solución acuosa de hidróxido de amonio (peso específico, 0,880), a temperatura media de interior durante 18 horas.
15. La beta-(3-alil-4-hidroxi)propionamida y la
- 20.
- 25.
- 30.



- gamma-(3-alil-4-hidroxi)butiramida, ámbas aceites, se obtienen respectivamente de la beta-(4-hidroxifenil)propionamida y de la gamma-(4-hidroxifenil)butiramida mediante un procedimiento similar al que se describió en el ejemplo 13 para la preparación de la (3-alil-4-hidroxifenil)acetamida. Los productos intermedios beta-(4-aliloxifenil)propionamida (p.f. 120-121°C) y gamma-(4-aliloxifenil)butiramida (p.f. 91-93°C) tienen las temperaturas de fusión que se indican.
10. La beta-(3-nitro-4-hidroxifenil)-N-isopropilpropionamida, de p.f. de 90-92°C; 3-metoxi-4-hidroxicinamamida, de p.f. de 147-149°C y N-isopropil-3-metoxi-4-hidroxicinamamida de p.f. de 177-179°C se obtienen haciendo reaccionar los respectivos ácidos carboxílicos con cloruro de acetilo y después con cloruro de tionilo, haciendo reaccionar los derivados de cloruro de 4-acetoxifenilacilo así obtenidos con isopropilamina o con amoniaco gaseoso, según sea apropiado, e hidrolizando rápidamente los derivados de 4-acetoxifenilacilamida así con solución acuosa de hidróxido sódico.
15. Ejemplo 28
- Una solución de 1,5 g de 1-(4-carbamoilmetil-2-fluorfenoxi)-3-cloro-2-propanol y 5 ml de isopropilamina en 10 ml de metanol, se calienta en un tubo sellado a 110°C, durante 12 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se distribuye entre 40 ml de cloroformo y 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N. La capa acuosa acídica se separa, se alcaliniza con carbonato sódico y se extracta 2 veces con 30 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados se secan y se evaporan hasta sequedad
- 20.
- 25.
- 30.

376788



y el residuo se cristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.e. 60-80°C). De este modo, se obtiene 1-(4-carbamoilmetil-2-fluorfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 97-100°C.

5. Se repite el procedimiento antes descrito excepto que en lugar de isopropilamina se emplea t-butilamina. De este modo, se obtiene 1-(4-carbamoilmetil-2-fluorfenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, p.f. 92-95°C.

10. El 1-(4-carbamoilmetil-2-fluorfenoxi)-3-cloro-2-propanol empleado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

15. Se calienta a reflujo durante 4 horas, una mezcla de 3 g de ácido 3-fluor-4-hidroxifenilacético, 30 ml de metanol y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se distribuye entre 50 ml de éter dietílico y 10 ml de agua. La capa etérea se seca y se evapora hasta sequedad. Al aceite residual se añaden 50 ml de una solución acuosa de hidróxido amónico (densidad específica, 0,880) y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristaliza en agua. De este modo se obtiene la 3-fluor-4-hidroxifenilacetamida, p.f. 151-153°C.

25. Una mezcla de 1 g de 3-fluor-4-hidroxifenilacetamida, 10 ml de epiclorhidrina y 2 gotas de piperidina, se calienta a 95-100°C durante 6 horas y se evapora entonces hasta sequedad. El sólido blanco residual consiste en 1-(4-carbamoilmetil-2-fluorfenoxi)-3-cloro-2-propanol y se utiliza sin purificación ulterior.

1376788



Ejemplo 29

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 27 con la excepción de que como materiales de partida se utilizan 1-(4-carbamoilmetil-2-clorofenoxi)-3-cloro-2-propanol e isopropilamina o t-butilamina. De este modo, se obtienen, respectivamente, 1-(4-carbamoilmetil-2-clorofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 101-102°C y 1-(4-carbamoilmetil-2-clorofenoxi-3-t-butilamino-3-propanol, p.f. 100-101°C.

5.

10.

El 1-(4-carbamoilmetil-2-clorofenoxi)-3-cloro-2-propanol usado como material de partida, puede obtenerse a partir de ácido 3-cloro-4-hidroxifenilacético mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 28 para obtener 1-(4-carbamoilmetil-2-fluorfenoxi)-3-cloro-2-propanol a partir de ácido 3-fluor-4-hidroxifenilacético. La 3-cloro-4-hidroxifenilacetamida intermediaria tiene un p.f. de 163-164°C.

15.

Ejemplo 30

Se calienta a 95-100°C, durante 5 horas, una solución de 2,5 g de 1-(2-beta-cianovinilfenoxi)-3-cloro-2-propanol y 25 ml de t-butilamina en 25 ml de n-propanol. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se distribuye entre 50 ml de cloroformo y 100 ml de ácido clorhídrico acuoso al 20 %. La capa acuosa acídica se separa, se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae 3 veces con 50 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados se secan y se evaporan hasta sequedad y el residuo se disuelve en 5 ml de cloroformo. La solución se añade a una columna de cromatografía de 90 cm x 2,5 cm de gel de sílice ("Florisil"; "Florisil")

20.

25.

30.



- es una marca registrada) y la columna se eluye sucesivamente con cloroformo, una mezcla 1:1 v/v de cloroformo y acetato de etilo, acetato de etilo, una mezcla 80:15:5 v/v de acetato de etilo, etanol y trietilamina. La fracción de revelado se evapora hasta sequedad y el residuo se cristaliza en ciclohexano. De este modo se obtiene el
5. 1-(2-beta-cianovinilfenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, p.f. 76-78°C.
- El 1-(2-beta-cianovinilfenoxi)-3-cloro-2-propanol empleado como material de partida, puede obtenerse en la forma siguiente:
10. Una mezcla de 2 g de 2-(beta-cianovinil)fenol, 25 ml de epíclorhidrina y 4 gotas de piperidina, se calienta a 95-100°C durante 4 horas y se evapora entonces hasta sequedad. El aceite residual consiste en el material de partida deseado y se utiliza sin purificación ulterior.
15. Ejemplo 31
- Se calienta a 95-100°C, durante 3 horas, una solución de 4,7 g de 1-(2-formilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, 4,1 g de ácido malonámico y 6 gotas de piperidina en 20 ml de piridina. La mezcla se deja enfriar y se vierte entonces en una mezcla de 10 ml de ácido clorhídrico acuoso y 90 ml de agua. La mezcla acuosa se lava con 50 ml de cloroformo, se basifica con una solución acuosa de hidróxido sódico 2N y se extracta 2 veces con 50 ml de cloroformo cada vez. Los extractos combinados se secan y evaporan hasta sequedad y el residuo semisólido se tritura con acetato de etilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en agua. De este modo
20. se obtiene el 1-(2-beta-carbamoilvinilfenoxi)-3-isopropil
- 25.
- 30.



1376788

amino-2-propanol, p.f. 144-146°C.

El 1-(2-formilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, empleado como material de partida, puede obtenerse en la forma siguiente:

5. Una mezcla de 5 g de 2,3-epoxi-1-(o-formilfenoxi)propano y 100 ml de isopropilamina, se calienta bajo reflujo durante 20 horas y a continuación se enfría y evapora hasta sequedad. El aceite residual, que consiste en 1-o-(isopropiliminometil)-fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, se disuelve en ácido clorhídrico acuoso concentrado (100 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas, tras lo cual se enfría y evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua y la solución se alcaliniza con carbonato sódico y se extrae entonces con cloroformo. El extracto se seca y se evapora hasta sequedad, obteniéndose de este modo el material de partida deseado en forma de un aceite. El aceite puede purificarse mediante la formación de la sal de oxalato ácido del mismo, que tiene un p.f. de 122-125°C, después de la cristalización en acetona.
- 10.
- 15.
- 20.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 dos solicitudes de patente presentadas en Inglaterra, con los números y fechas siguientes: 9445/69 de 21 de febrero de 1969 y 47048/69 de 24 de septiembre de 1969, acogiéndose por lo
- 30.

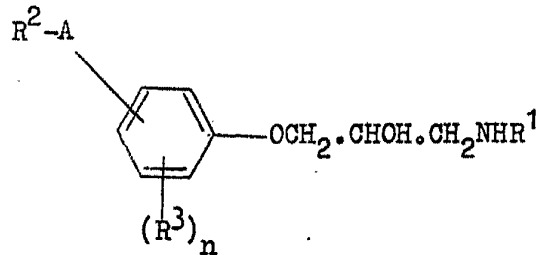


376788

tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO

5. PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ALCANOLAMINA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de alcanolamina, de fórmula general:



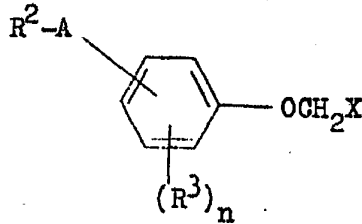
10. en la que R^1 representa un radical elegido del grupo que forman los radicales alquilo e hidroxialquilo; A representa un radical alquilenos y R^2 representa un radical elegido entre acilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquenilcarbamoilo y carbazoilo, ó A es un radical alquenileno
15. y R^2 se elige entre los radicales acilo, ciano, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquenilcarbamoilo y carbazoilo; n representa un entero entre 1 y 2; y R^3 , cuyos valores pueden ser tanto iguales como diferentes cuando n representa 2, es elegido del grupo que componen el hidrógeno y átomos de halógeno y los radicales alquilo, cicloalquilo, alquenilo, nitro, hidroxilo, alquiltio, alcoxi, alqueniloxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halogenoalquilo, acilo, alcoxicarbonilo y ciano; y los ésteres de los mis-
- 20.

1376788

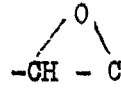


mos; y los productos de condensación aldehídica de los mismos, y las sales de adición ácida de los mismos, caracterizado porque comprende: (a) la reacción de un miembro elegido entre compuestos de la fórmula:

5.

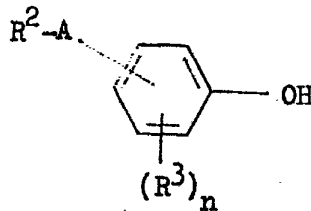


en la que X representa un miembro elegido entre el grupo



$-CH - CH_2$ y el grupo $-CHOH.CH_2Y$, donde Y representa un átomo de halógeno, y mezclas de tales compuestos en los que X tiene ambos significados recién manifestados, con una amina de la fórmula NH_2R^1 ; al igual que (b) la reacción de un miembro elegido entre compuestos de la fórmula:

10.



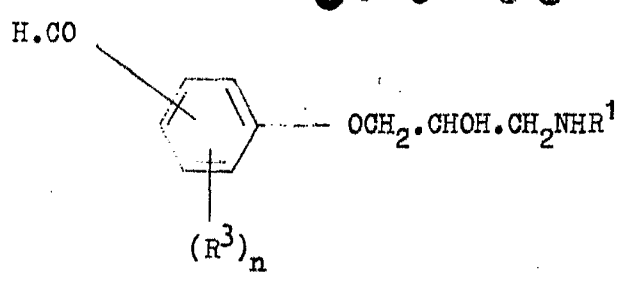
y un derivado de metal alcalino de los mismos, con un compuesto elegido entre los de las fórmulas:

15.

$Y.CH_2.CHOH.CH_2NHR^1$ y $CH_2 - CH(O) - CH_2.NHR^1$; al igual que (c) la reacción, en presencia de una base, de un compuesto de fórmula:



376788

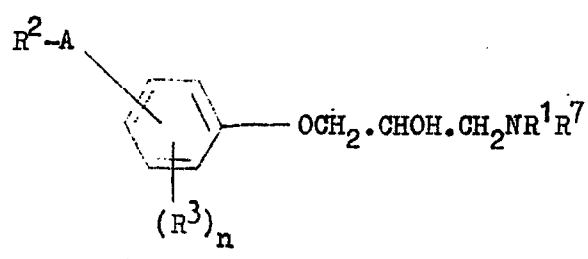


con un compuesto elegido entre los de las fórmulas:



en las que R⁵ representa un miembro elegido entre hidrógeno y el radical carboxi, y R⁶ representa un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono, siendo A en el producto de reacción el radical vinileno; al igual que (d) la hidrogenólisis de un miembro elegido entre compuestos de la fórmula:

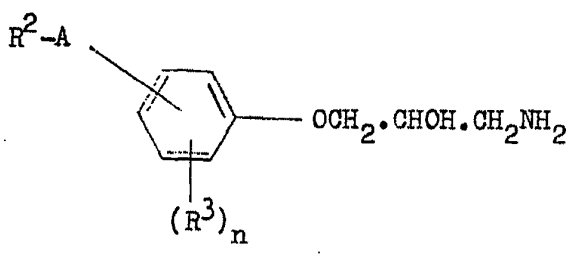
5.



10.

en la que R⁷ representa un radical hidrogenolizable, y sales de adición ácida de los mismos; al igual que (e) la reacción bajo condiciones reductoras de un miembro elegido entre compuestos de la fórmula:

15.



- 37 6788

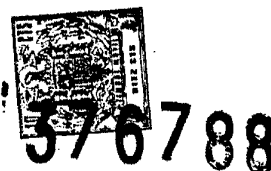


- y las sales de adición ácida de los mismos, con un compuesto carbonílico de la fórmula $R^8 \cdot COR^9$, en la que R^8 representa un radical alquilo y R^9 representa un radical elegido entre alquilo e hidroxialquilo de manera tal que
5. el radical $R^8 R^9 CH-$ tenga el significado expresado para R^1 ; tras lo cual, si se desea; (f) un compuesto en el que R^2 representa un derivado funcional del radical carboxi es convertido a un compuesto diferente en el cual R^2 representa un derivado funcional diferente del radical carboxi;
10. al igual que (g) un compuesto en el cual A representa un radical alquilenilo es reducido al correspondiente compuesto en el cual A representa un radical alquilenilo; al igual que (h) un derivado de alcanolamina es convertido en un éster del mismo por reacción de una sal de adición ácida del derivado de alcanolamina con un agente acilante;
15. al igual que (i) un derivado de alcanolamina es convertido en el correspondiente derivado de oxazolidina por reacción con un aldehído; y tras lo cual si se desea el derivado de alcanolamina tanto como su éster y
20. su producto de condensación aldehídica en forma de base libre, es convertido en una sal de adición ácida del mismo por interacción con un ácido por medios convencionales.

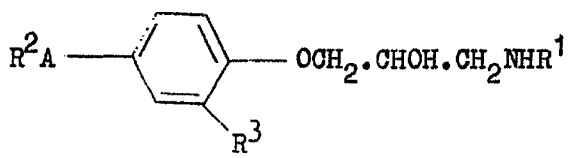
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Y representa un átomo elegido entre el de cloro y el de bromo.

25. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 (c), caracterizado porque se lo lleva a efecto bajo condiciones adecuadas para la reacción de Knoevenagel o de Perkin.

30. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R^6 representa el radical etilo.



- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 4, caracterizado porque se lo lleva a efecto bajo condiciones adecuadas para la reacción de Wittig.
- 5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R⁷ representa el radical bencilo.
- 7.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 6, caracterizado porque la hidrogenólisis se lleva a la práctica en un diluyente o disolvente mediante el empleo de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio.
- 10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R⁸ y R⁹ representan ambos a radicales metilo.
- 9.- Procedimiento según la reivindicación 1 u 8, caracterizado porque las condiciones reductoras son provistas tanto por hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación cuanto por un borohidruro de metal alcalino.
- 15. 10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se obtienen compuestos de fórmula:
- 20.



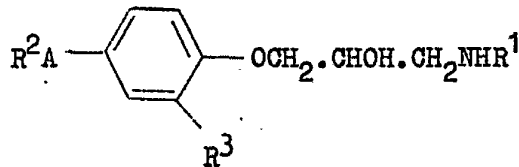
25. en la que R¹ representa un radical elegido entre el isopropilo y el ter-butilo, R² representa un radical elegido entre el radical carbamoilo y un radical alquilcarbamoilo en el que la parte alquilo contiene hasta 3 átomos de car-



bono, A representa el radical metileno y R³ representa un miembro elegido del grupo que forman, hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, alqueno y alcoxi, de hasta 4 átomos de carbono cualquiera de ellos y las sales de adición ácida de los mismos.

5.

11.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se obtienen compuestos de fórmula:



10. en la que R¹ representa un radical elegido entre el isopropilo y el ter-butilo, R² representa un radical elegido entre acetilo y carbamoilo, A representa un radical elegido entre etileno y vinileno y R³ representa un radical alcoxi de hasta 4 átomos de carbono, y las sales de adición ácida de los mismos.

15.

12.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 6 a 9, caracterizado porque se obtiene el compuesto 1-para-carbamoilmetilfenoxi-3-isopropil-amino-2-propanol y las sales de adición ácida del mismo.

20.

13.- Procedimiento para la preparación de derivados de alcanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.