

388245

SECCION TECNICA
CLASIFICACION L.E.O.
CLASE <u>607</u> <u>AG1</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

ICI Case N^o PH 22519



Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparaci3n de derivados
de alcanolamina.

Solicitante

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

--O-O-C-O-C-O--

El presente invento se refiere a un proce-
dimiento para la fabricaci3n de nuevos derivados de
alcanolamina que poseen actividad bloqueante beta-
adrenérgica y que son por lo tanto útiles en el
tratamiento o profilaxia de enfermedades cardíacas,

5



átomos de carbono, que se encuentra preferentemente ramificado en el átomo de carbono alfa, y que está substituido por un radical fenilo que puede llevar uno o más, particularmente uno o dos, substituyentes alquilo o alcoxi inferior o substituyentes halógeno. Un valor particular para R^1 cuando significa un radical aralquilo es, por ejemplo, el radical 1-metil-3-fenilpropilo o 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilo.

Un valor apropiado para R^1 cuando significa un radical cicloalquilo es, por ejemplo un radical cicloalquilo de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

Un valor apropiado para R^2 es, por ejemplo, un radical alcanilo o alquencilo cada uno de hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo el radical formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, hexanoilo, heptanoilo, acrililo, o crotonilo, o un radical aralcanoilo, o aralquencilo cada uno de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo los radicales benzilo, p-toluenilo, p-blorobenzoilo, fenilacetilo o cinamoilo.

Un valor apropiado para R^3 cuando significa un átomo de halógeno es, por ejemplo, el átomo de fluoro, cloro, bromo o iodo.

Un valor apropiado para R^3 cuando significa un radical alquilo o alquencilo es, por ejemplo, un radical alquilo o alquencilo cada uno de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo los radicales metilo, n-propilo, s-butilo o alilo.

Un valor apropiado para R^3 cuando significa un radical alquiltio, alcoxi o alquenciloxi es, por ejemplo, un radical alquiltio, alcoxi o alquenciloxi cada uno de hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo los radicales metiltio, metoxi, etoxi, isopropoxi o aliloxi.



Un valor apropiado para R^3 cuando significa un radical aralcoxi es, por ejemplo, un radical aralcoxi de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical benziloxi.

5 Un valor apropiado para R^3 cuando significa un radical acilo es, por ejemplo, un radical acilo de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo los radicales acetilo o propionilo.

Un valor apropiado para R^3 cuando significa un radical acilamino es, por ejemplo, un radical de la fórmula R^2-NH- , en la cual R^2 tiene significado anteriormente expresado, por ejemplo los radicales acetamido o propionanido.

10

Un valor apropiado para A es, por ejemplo, un radical alquileo de cadena recta o ramificada y de hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical metileno o etileno.

Los ésteres apropiados de los derivados de alcanolamina que se obtienen por medio de este invento son, por ejemplo ésteres derivados de un ácido carboxílico alifático de hasta 20 átomos de carbono, por ejemplo los ácidos acético, palmítico, esteárico u oleico, los ésteres derivados de un ácido carboxílico aromático de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el ácido benzoico, y las sales de adición ácida de los mismos.

15

20

Los productos de condensación aldehídica apropiado del derivado de alcanolamina obtenidos mediante este invento, son por ejemplo, los derivados de la 5-ariloximetil-3-alquiloxazolidina obtenidos mediante la condensación de una aldehído de la fórmula $R^4 \cdot CHO$, en la cual R^4 significa hidrógeno o un radical alquilo o arilo, con los mencionados de alcanolamina, y las sales de adición ácida de los mismos.

25

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

30



Un valor apropiado para R⁴ cuando significa un radical arilo es, por ejemplo, un radical arilo de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical fenilo.

5

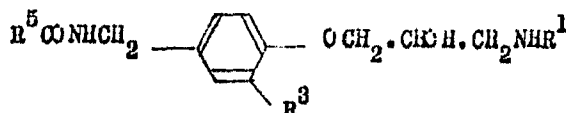
Las sales de adición ácidas apropiadas de los derivados de alcanolamina obtenidos mediante este invento, o los ésteres de los mismos, o los productos de condensación aldéhdica son, por ejemplo, las sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como hidroccloruros, hidrobromuros, fosfatos o sulfatos, o sales derivadas de ácidos orgánicos tales como oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, salicilatos, citratos, benzostatos, beta-naftoatos, adipatos o 1,1-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoatos), o sales derivadas de resinas sintéticas ácidas, por ejemplo resinas de polistireno sulfonadas, por ejemplo "Zeo-Karb" 225 ("Zeo-Karb" es una marca registrada).

10

15

Un grupo preferido de los derivados de alcanolamina obtenidos mediante el presente invento comprende a los compuestos de la fórmula;

20



25

en la cual R¹ significa el radical isopropilo o t-butilo, en la cual R³ significa hidrógeno, o un átomo de halógeno, así como un radical alquilo, alquenoilo o alcoxi cada uno de hasta 3 átomos de carbono, R⁵ significa un radical alquilo de hasta 5 átomos de carbono o un radical fenilo o p-clorofenilo; y las sales de adición ácida de los mismos. El substituyente R⁵ es, de preferencia, un radical metilo o etilo.

30

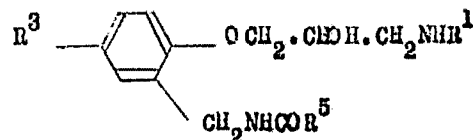
Un segundo grupo de los derivados de alcanolamina obtenidos por medio de este invento, comprende a los compuestos de la fórmula:

388245

-6 MAYO 1971



-5-



5 en la cual R^1 significa un radical isopropilo o t-butilo,
 R^3 significa hidrógeno o un radical alquilo de hasta 3 áto-
 mos de carbono y R^5 tiene el significado anteriormente ex-
 presado; y las sales de adición ácida de los mismos.

10 Los derivados de alcanolamina específicos que
 se obtienen por medio de este invento son aquellos que se
 describen más adelante en los ejemplos, y entre éstos los
 compuestos particularmente preferidos son aquellos de la se-
 gunda fórmula expresada en la cual

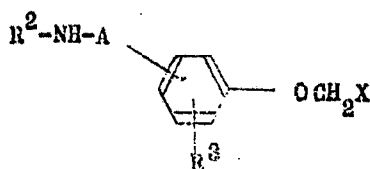
15 a) R^1 significa el radical isopropilo o t-butí-
 lo, R^5 es un radical metilo y R^3 significa hidrógeno o el
 átomo de cloro o bromo, así como el radical metoxi o alilo; o

b) R^1 significa el radical isopropilo o t-butilo,
 R^5 es el radical etilo y R^3 significa el átomo de bromo; o

20 c) R^1 significa el radical isopropilo, R^5 signifi-
 ca el radical etilo y R^3 significa el radical n-propilo o
 alilo; o

d) R^1 significa el radical isopropilo, R^5 significa
 el radical metilo y R^3 significa el radical n-propilo; y las
 sales de adición ácida de los mismos.

25 Conforme al invento, el procedimiento para la fabri-
 cación de los derivados de alcanolamina comprende la interac-
 ción de un compuesto de la fórmula:



30

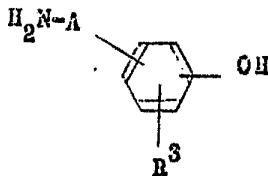


5 en la cual R^2 , R^3 y A tienen los significados anteriormente expresados, y en donde X significa el grupo $\text{-CH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{CH}_2 \end{array}$ o el grupo $\text{-CHCH}_2\text{Y}$, en la cual Y significa un radical desplazable, o las mezclas de dichos compuestos en donde X tiene ambos significados expresados, con una amina de la fórmula NH_2R^1 , donde R^1 tiene el significado anteriormente expresado.

10 Un valor apropiado para Y es, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como el átomo de cloro o bromo, o un radical sulfoniloxi tal como un radical alcanosulfoniloxi de hasta 6 átomos de carbono o un radical arenosulfoniloxi de hasta 10 átomos de carbono, tal como el metano-sulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o tolueno-p-sulfoniloxi. La interacción puede realizarse a temperatura ambiente o puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor, por ejemplo calentando a una temperatura de 90-110° C.; puede realizarse a presión atmosférica o superatmosférica, por ejemplo calentando en un recipiente cerrado; y puede ser llevada a cabo en un solvente o diluyente inerte, por ejemplo metanol
15 o etanol, o un exceso de la amina de la fórmula NH_2R^1 , en la cual R^1 tiene el significado anteriormente expresado, puede emplearse como diluyente o solvente.

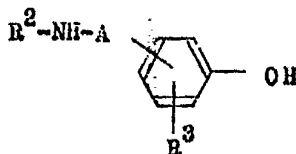
20 El material de partida empleado en el anterior procedimiento y que consiste en un epóxido o en donde Y significa un átomo de halógeno, puede ser obtenido por interacción del correspondiente fenol con una epihalohidrina, por ejemplo epicloridrina. Dicho material de partida puede ser aislado o puede prepararse y emplearse in situ sin aislación. El mencionado fenol puede obtenerse por acilación del correspondiente aminostilfenol de la fórmula:
25
30

- 6 MAYO 1971



5 en la cual R^3 y A tienen los significados anteriormente expresados, con un agente acilante derivado de un ácido de la fórmula R^2-OH , en la cual R^2 tiene los significados expresados. El aminometilfenol puede ser en sí obtenido tanto por reducción del correspondiente hidroxibenzonitrilo, por ejemplo con hidruro de aluminio litio, cuanto por reducción de la oxima del correspondiente hidroxibenzaldehído, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de paladio. Debe entenderse que la reducción del nitrilo u oxima y la acilación del aminometilfenol obtenido de esta manera, puede realizarse opcionalmente en el mismo recipiente de reacción, hallándose presente el agente acilante mientras se realiza la reducción.

15 Conforme a una característica ulterior del invento, el procedimiento para la fabricación de los derivados de la canolamina comprende la interacción de un fenol de la fórmula:



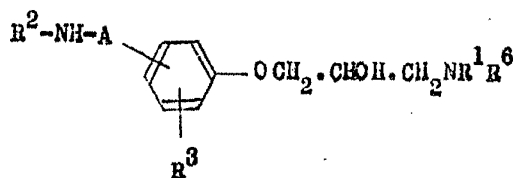
20 en la cual R^2 , R^3 y A tiene los significados anteriormente expresados, con un compuesto de la fórmula XCH_2NHR^1 , en la cual R^1 y X tienen los significados expresados.

25 Esta última interacción puede convenientemente realizarse en presencia de un agente de contemplación ácida tal como el 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 interacción puede realizarse en un diluyente o solvente, por ejemplo metanol o etanol, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor, por ejemplo por calentamiento al punto de ebullición del diluyente o solvente.

Conforme a una característica ulterior del invento, el procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina comprende la hidrogenólisis de un compuesto de la fórmula:



en la cual R^1 , R^2 , R^3 y A tienen los significados anteriormente expresados y R^6 significa un radical hidrogenizable, o una sal de adición ácida de los mismos.

Un valor apropiado para R^6 es, por ejemplo, un radical alfa-arilo-alquilo, por ejemplo el radical bencilo. La hidrogenólisis puede realizarse, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, tal como por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón, y en un diluyente o solvente inerte tal como el etanol o el etanol acuoso. El proceso puede acelerarse o completarse mediante la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorídico u oxálico.

El material de partida empleado en este último procedimiento puede obtenerse mediante un proceso similar a cualquiera de los mencionados anteriormente, con la excep

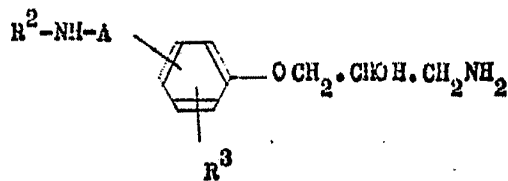


ción de que la amina de la fórmula NHR^1R^6 , se emplea en vez de una amina de la fórmula NH_2R^1 , o se emplea un compuesto que contenga al grupo $-NR^1R^6$ en lugar del correspondiente compuesto que contiene al grupo $-NHR^1$.

5

De acuerdo con una característica ulterior del invento, el procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina comprende la interacción de un derivado amino de la fórmula;

10



15

20

25

en la cual R^2 , R^3 y A tiene los significados anteriormente expresados, o de una sal de adición ácida de los mismos, tanto con un compuesto de la fórmula R^1Z , en la cual R^1Z significa un éster reactivo derivado de un alcohol de la fórmula R^1OH , en donde R^1 tiene los significados expresados; o para la manufactura de aquellos derivados de alcanolamina en los cuales R^1 significa un radical de la fórmula $-CHR^7R^8$, en la cual R^7 significa un radical alquilo R^8 es un radical alquilo, aralquilo o hidroxialquilo, o en la cual R^7 y R^8 se encuentran unidos con átomo de carbono adyacente para formar un radical cicloalquilo, con un compuesto carbonilo de la fórmula $R^7.CO.R^8$, en la cual R^7 y R^8 tienen los significados expresados bajo condiciones reductoras.

30

Un valor apropiado para Z es, por ejemplo, el átomo de cloro, bromo o iodo, el radical tolueno-*p*-sulfonilo o un radical de la fórmula $-OSO_2OR^1$, en la cual R^1 tiene el significado expresado. Un compuesto particularmente apropiado de la fórmula R^1Z es el bromuro de isopropilo.

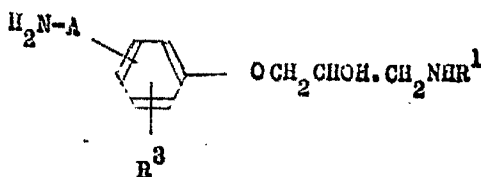


La interacción que comprende un compuesto de la fórmula R^1Z puede ser convenientemente realizada en presencia de una base, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, en un diluyente o solvente tal como el etanol o isopropanol, a una temperatura elevada como puede ser el punto de ebullición del diluyente o solvente.

Las condiciones reductoras apropiadas son aquellas provistas mediante la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio o platino, en un solvente o diluyente inerte, como en uno o más elegidos entre agua, etanol y un exceso del compuesto carbonilo empleado como material de partida; o mediante la presencia de un borohidruro, alcalino metálico, por ejemplo borohidruro de sodio en un solvente o diluyente inerte tal como en uno o más solventes elegidos entre agua, etanol, metanol y un exceso del compuesto carbonilo empleado como material de partida. De entenderse que cuando en el material de partida R^3 significa un átomo de halógeno o un radical alquenilo, nitro, alquiltio, alqueniloxi, aralcoxi, acilo o ciano preferentemente no se emplea al hidrógeno y catalizador de hidrogenación para proveer las condiciones reductoras, a fin de impedir que el radical R^3 sea afectado por la hidrogenación catalítica.

El derivado amino empleado como material de partida en este último procedimiento, puede obtenerse por interacción del correspondiente epóxido o halodrina con amoníaco.

De acuerdo con una característica ulterior del invento, el procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamina comprende la acilación de un compuesto de la fórmula:



5 en la cual R^1 , R^3 y A tienen los significados anteriormente expresados, con un agente acilante derivado de un ácido de la fórmula $R^2\text{-OH}$, en la cual R^2 tiene los significados expresados, bajo condiciones tales que el radical hidroxilo y el radical amino secundario de la cadena lateral alcanolamida resultan acilados.

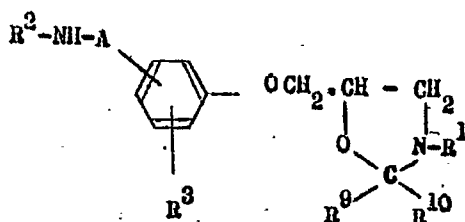
10

Un agente acilante apropiado es, por ejemplo, un cloruro o anhídrido de acilo derivado del ácido de la fórmula $R^2\text{-OH}$ o del ácido de la fórmula $R^2\text{-OH}$ mismo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo una carbodiimida, tal como N,N-diciclohexilcarbodi-imida.

15

De acuerdo con otra característica del invento, el procedimiento para la fabricación de los derivados de alcanolamida comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula:

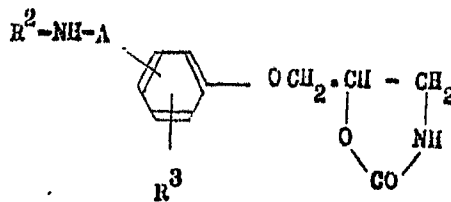
20



25 en la cual tanto R^9 cuanto R^{10} junto con el átomo de carbono adyacente forman el radical carbonilo (>C=O), o en donde R^9 significa hidrógeno y R^{10} tiene el mismo significado de aquel que se indica para R^4 .

La hidrólisis de un compuesto en el cual R^9 , R^{10} y el átomo de carbono adyacente forman el radical carbonilo (es decir, un derivado de oxazolidinona) puede realizarse mediante una base, por ejemplo un hidróxido alcalino metálico, en un diluyente o solvente tal como agua, metanol, etanol o una mezcla de los mismos. El derivado de oxazolidinona empleado como material de partida puede obtenerse por interacción de correspondiente derivado de oxazolidinona de la fórmula:

10



15

en la cual R^2 , R^3 y A tienen los significados expresados, con un compuesto de la fórmula R^1Z , en la cual R^1 y Z tienen los significados anteriormente expresados.

20

La hidrólisis de un compuesto en el cual R^9 significa hidrógeno y R^{10} tiene el significado que se ha expresado anteriormente para R^4 (es decir, un derivado de oxazolidina) puede ser realizada mediante un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico acuoso, y puede ser llevada a cabo a una temperatura elevada de hasta 100°C . por ejemplo, el derivado de oxazolidina empleado como material de partida constituye de por sí una característica del invento, y puede obtenerse de la manera que se describe adelante.

25

Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los ésteres de los derivados de alcanolamina, y que com

30

388245



prende la interacción de una sal de adición ácida del correspondiente derivado de alcanolamina no esterificado con un agente acilante.

5 Un agente acilante adecuado es, por ejemplo, un haluro o anhídrido ácido derivado de un ácido carboxílico alifático, tal que no incluya más de 20 átomos de carbono, o derivado de un ácido carboxílico aromático, tal que no comprenda más de 10 átomos de carbono. De tal manera, un agente acilante apropiado es, por ejemplo, el anhídrido acético, cloruro de acetilo o cloruro de benzoílo. La acilación puede realizarse en un diluyente o solvente, el cual cuando se emplea un anhídrido ácido como agente acilante, puede convenientemente ser el ácido a partir del cual deriva el anhídrido.

15 Conforme a otra característica del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los productos de condensación aldehídica (derivados de oxazolidina) y que comprende la interacción del correspondiente derivado de alcanolamina, o una sal de adición ácida del mismo, con un aldehído de la fórmula $R^4.CHO$, en la cual R^4 tiene los significados anteriormente expresados.

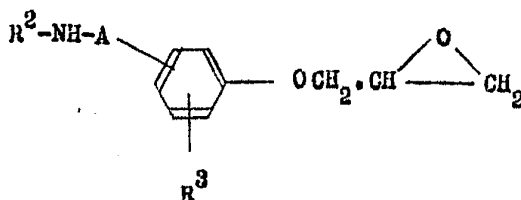
20 Dicha interacción puede realizarse en un diluyente o solvente, por ejemplo etanol, opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como ácido clorhídrico, ácido acético o iodo, y puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor. El agua que se forma durante la reacción puede opcionalmente eliminarse por destilación azeotrópica empleando un solvente adecuado, por ejemplo benceno, tolueno o cloroformo, como agente de arrastre, o puede opcionalmente eliminarse mediante un agente deshi



dratador; por ejemplo carbonato de potasio anhidro.

Conforme a otra característica más del invento, el procedimiento para la fabricación de los derivados de oxazolidina comprende la interacción de un epóxido de la fórmula:

5



10

en la cual R^2 , R^3 y A tienen los significados anteriormente expresados, con una base Schiff de la fórmula $R^1N=CHR^4$, en la cual R^1 y R^4 tienen los significados anteriormente expresados.

15

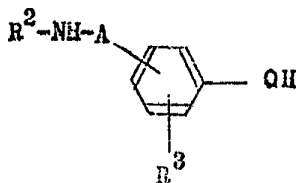
Esta interacción puede realizarse en presencia de un ácido Lewis, por ejemplo cloruro estánico, trifluoruro de boro o cloruro de zinc, y puede ser llevada a cabo en un diluyente o solvente, tal como el tetracloruro de carbono, a temperatura baja por ejemplo comprendida entre 10 y 20° C. La base Schiff empleada como material de partida puede obtenerse por interacción de una amina de la fórmula R^1NH_2 en la cual R^1 tiene el significado anteriormente expresado, con un aldehído de la fórmula R^4CHO , donde R^4 tiene el significado expresado.

20

25

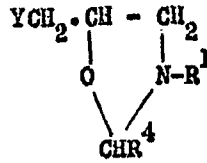
De acuerdo con otra característica más del invento, el procedimiento para la fabricación de los derivados de oxazolidina comprende la interacción de un fenol de la fórmula:

30





en la cual R², R³ y A tienen los significados expresados anteriormente, con una oxazolidina de la fórmula:



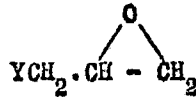
5

en donde R¹, R⁴ e Y tienen los significados anteriormente expresados.

Esta interacción puede realizarse en un diluyente o solvente, por ejemplo el metanol, a una temperatura elevada que puede ser el punto de ebullición del diluyente o solvente, y puede llevarse a cabo en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido alcalino metálico, tal como hidróxido de sodio. El material de partida oxazolidina puede obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula:

10

15



en la cual Y tiene el significado anteriormente expresado, por ejemplo epícloridrina, con base Schiff de la fórmula R¹N=CHR⁴, en la cual R¹ y R⁴ tienen los significados anteriormente expresados, en la presencia de un ácido Lewis.

20

Los derivados de alcanolamina obtenidos por medio de este invento, y los ésteres y productos de condensación aldehídicas de los mismos bajo la forma de base libre, pueden ser convertidos en la correspondientes sales de adición ácida por interacción por un ácido y por medios convencionales.

25

Como se ha expresado anteriormente, los derivados de alcanolamina y los ésteres, productos de condensación aldehídica y sales de adición ácida de los mismos, resultan valiosos en el tratamiento o profilaxis de en

30



5 fermedades cardíacas. Además, algunos de estos compuestos poseen actividad bloqueante beta-adrenergética selectiva. Los compuestos que muestran esta acción selectiva tienen un mayor grado específico en bloquear los receptores cardíacos beta que los receptores beta en los vasos sanguíneos periféricos y músculos bronquiales. De tal manera, puede seleccionarse una dosis de tal compuesto con la cual el mismo bloquea las acciones cronotrópicas e inotrópicas de una catecolamina (por ejemplo isoprenalina, es decir, 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol) pero no bloquea el relajamiento del músculo liso traqueal y producido por la isoprenalina o la acción vasodilatadora periférica de la isoprenalina. Debido a esta acción selectiva, uno de estos compuestos puede ser empleado ventajosamente junto con un broncodilatador simpato-
10 mimético, por ejemplo isoprenalina, orciprenalina, adrenalina o efedrina, en el tratamiento del asma y otras enfermedades obstructoras de los conductos de aire, pues el compuesto selectivo ha de inhibir substancialmente los efectos estimulato-
15 rios indeseados del broncodilatador sobre el corazón pero no ha de perturbar el efecto terapéutico deseable en dicho broncodilatador.

25 Se conocen muchos compuestos que poseen actividad bloqueante beta-adrenergética, muchos de estos siendo derivados del 1-ariloxi-3-amino-2-propanol, y también se sabe que algunos de estos compuestos, especialmente aquellos en donde el radical 1-ariloxi lleva un substituyente acilamino, poseen actividad bloqueante beta-adrenergética selectiva. Constituye una característica deseable, aún cuando no esencial, de un agente bloqueante beta-adrenergético que debe emplearse clínicamente, que dicho agente no posea ninguna actividad simpato-
30



tomimética intrínseca substancial. El compuesto con el cual se ha obtenido la mayor cantidad de experiencia clínica es el propanolol o sea 1-isopropilamino-3-(naft-1-iloxi)-2-propanol, y se encuentra totalmente desprovisto de actividad simpatomimética intrínseca. No obstante, resulta desconocido el compuesto que posea actividad bloqueante beta-adrenergética selectiva como definida anteriormente y que se halle desprovisto de actividad simpatomimética intrínseca. En particular, el agente bloqueante beta-adrenergético selectivo con el cual se ha obtenido mayor experiencia es el practolol o sea 1-(4-acetamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, y que posee actividad simpatomimética intrínseca significativa.

Se ha encontrado ahora que algunos de los compuestos obtenidos por medio del presente invento, y especialmente los compuestos 1-(2-bromo-4-propionamidometilfenoxi)-3-isopropilamino- y 3-t-tutilamino-2-propanol, poseen actividad bloqueante beta-adrenergética selectiva que ha sido determinada por la inhibición de la taquicardia producida por la isoprenalina en los gatos, y por ausencia de antagonismo en la vasodilatación inducida por isoprenalina en los gatos o en el desahogo producido por la isoprenalina en el broncoespasmo inducido por istamina en los conejillos de india. Estos compuestos son, no obstante, carentes de actividad simpatomimética intrínseca como se demuestra por el hecho de que no aumentan el régimen cardíaco en ratas de las cuales se han agotado la catecolamina naturales mediante un tratamiento previo con sirosingopina.

Con los productos obtenidos mediante este invento, es posible proveer composiciones farmacéuticas que comprende como ingrediente activo uno o más derivados de alcanolamina, ésteres de los mismos, productos de condensación aldehídica o sales de



adición ácida de los mismos, asociados con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5

Como composiciones apropiadas pueden mencionarse, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones o suspensiones inyectables acuosas u oleosas, polvos dispersables, formulaciones de aerosol y de aspersión.

10

Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además los derivados de alcanolamina, una o más drogas elegidas entre sedativos, por ejemplo fenobarbitona, meprobamato, clorpramazina y drogas sedativas del tipo benzodiazepina, tales como clordiazepóxido, y diazepam; vasodilatadores tales como trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritriol y trinitrato de isosorbido; diuréticos, tales como clorotiazida; agentes hipotensivos, tales como reserpina, teanidina y guanetidina; depresivos miocárdicos, por ejemplo quinidina; agentes empleados en el tratamiento del mal de Parkinson's, por ejemplo bencezol; agentes cardiotónicos, por ejemplo preparaciones de digital; y broncodilatadores simpatomiméticos, tales como la isoprenalina, orciprenalina, adrenalina y efedrina.

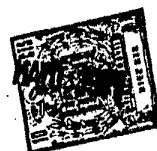
15

20

25

30

Se considera que un derivado de alcanolamina ha de proporcionarse al hombre en una dosis oral total comprendida entre 20 mg. y 600 mg. por día, en dosis espaciadas con intervalos de 6-8 horas, o con una dosis intravenosa comprendida entre 1 mg. y 20 mg. Las formas para dosis orales preferidas son las tabletas o cápsulas que contienen entre 10 mg. y 100 mg., preferentemente 10 mg. o 40 mg. del ingrediente activo. Las formas de dosificación intravenosa preferidas son las soluciones acuosas estériles del derivado de alcanolamina o de una sal de adición ácida no tóxica del mismo, conteniendo



entre 0,05 por ciento y 1% p/v de ingrediente activo y más particularmente conteniendo 0,1% p/v de ingrediente activo.

El invento queda ilustrado pero no limitado en los siguientes ejemplos;

5 Ejemplo 1

Una mezcla de 2 g. de 1-(2-bromo-4-propionamido metil-fenoxi)-2,3-epoxipropano y 20 ml. de isopropilamina, se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evapora a sequedad o presión reducida y el residuo se agi
10 ta con 25 ml. de ácido clorhídrico acuoso 2N y 25 ml. de éter. La fase acídica acuosa es separada y basificada con solución de hidróxido de sodio acuosa 18N y la mezcla se extrae dos veces con 50 ml. de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se
15 evaporan a sequedad bajo presión reducida, y el residuo es cristalizado desde acetato de etilo. Se obtiene así 1-(2-bromo-4-propionamidometilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 116° C.

El 1-(2-bromo-4-propionamidometilfenoxi)2,3-epoxi
20 propano empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

Una solución de 5 g. de 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo se agrega a una solución agitada de 1,17 g. de hidruro de aluminio litio y 3,32 g. de cloruro de aluminio en 40 ml. de
25 éter, que se mantiene a temperatura ambiente. La mezcla es agitada durante una hora y se agrega luego sucesivamente y por gotas 10 ml. de agua y 50 ml. de solución acuosa al 30% de hidróxido de potasio. La mezcla se filtra y el filtrado se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico acuoso 11N. Se agregan 60 ml. de anhidrido propiónico y la mezcla se calienta a 60° C. durante
30



4 horas, se enfría y se ajusta a pH 7 con bicarbonato de sodio. La mezcla se extrae dos veces con 50 ml. 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 es calentado con 50 ml. de solución de hidróxido de sodio acuoso durante 30 minutos. La mezcla se enfría, acidifica con ácido clorhídrico acuoso 11N y se extrae con 50 ml. de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo es secado sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporado a sequedad bajo presión de 2,5 g. del aceite residual y 1,2 g. de hidróxido de sodio en 20 ml. de agua, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es extraída dos veces con 50 ml de cloroformo cada vez y los extractos combinados son secados sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporados a sequedad bajo presión reducida. El residuo consiste en 1-(2-bromo-4-propionamido metilfenoxi)-2,3-epoxipropano y se emplea sin purificación.

Ejemplo 2

Una mezcla de 4 g. de 2,3-epoxi-1-(2-metoxi-4-propionamidometilfenoxi) propano, 25,ml. de isopropilamina y 25 ml. de metanol se calienta bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla es evaporada a sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristaliza desde acetato de etilo. Se obtiene así 3-isopropilamino-1-(2-metoxi-4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol, P.f. 108° C.

Se repite el proceso descrito anteriormente, con la excepción de que se emplean 25 ml. de t-butilamina en vez de los 25 ml. de isopropilamina. Se obtiene así 1-(2-metoxi-4-propionamidometilfenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, p.f. 112° C.

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

Una mezcla de 15,2 g. de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, 7,7 g. de hidrocloreuro de hidroxilamina, 100 ml. de etanol, 8 g. de hidróxido de sodio y 20 ml de agua, se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es enfriada, acidificada con ácido clorhídrico acuoso 11N y filtrada, y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 25 ml. de agua, el pH de la solución se ajusta a 6,2 con bicarbonato de sodio y la mezcla se extrae dos veces con 50 ml. de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporan a sequedad o presión reducida y el residuo es cristalizado desde benceno. Se obtiene así oxima de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, p.f. 114-118°C.

Una mezcla de 12 g. de esta oxima, 60 ml. de etanol, 40 ml. de anhídrido propiónico y 1,2 g. de un catalizador al 5% de paladio sobre carbón, se agitan con hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que no existe más absorción de hidrógeno. La mezcla es filtrada y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde una mezcla de volúmenes iguales de acetato de etilo y éter de petróleo (p.e. 60-80°C) obteniéndose así 2-metoxi-4-propionamidometilfenol, p.f. 106-108°C.

Una solución de 7,2 g. de 2-metoxi-4-propionamidometilfenol, 4,8 g. de hidróxido de sodio, 100 ml. de agua y 9,36 ml. de epíclorhidrina se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es filtrada y el residuo sólido se lava con agua. Se obtiene así 2,3-epoxi-1-(2-metoxi-4-propionamidometilfenoxi)propano, p.f. 108-110°C.

Ejemplo

Una mezcla de 2,1 g. de 2,3-epoxi-1-(4-propionamidometilfenoxi)propano y 20 ml. de isopropilamina se mantiene a temperatu



ra ambiente durante 18 horas. La mezcla es evaporada a sequedad bajo presión reducida y el residuo es cristalizado desde acetato de etilo. Se obtiene así 3-isopropilamino-1-(4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol, p.f. 108° C.

5 El 2,3-epoxi-1-(4-propionamidometilfenoxi) propano em pleado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

10 Una mezcla de 5,48 g. de oxima de 4-hidroxibenzaldehído, 100 ml. de etanol, 20 ml. de anhídrido propiónico y 0,5 g. de un catalizador al 5% de paladio sobre carbón, se agita con hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrador se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde una mezcla de dos volúmenes de acetato de etilo y 1 volumen de éter de petróleo, (p.e. 60-80° C.) y se obtiene así 4-propionamidometilfeno, p.f. 96-98° C.

20 Una solución de 4,0 g. de 4-propionamidometilfenol, 2,4 g. de hidróxido de sodio, 50 ml. de agua y 7,8 ml. de epíclorhidrina, es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con agua. Se obtiene así 2,3-epoxi-1-(4-propionamidometilfenoxi) propano, p.v. 70-76° C.

Ejemplo 4 -

25 Una solución de 2,1 g. de 2,3-epoxi-1-(4-propionamido metilfenoxi) propano, 20 ml. de t-butilamina y 20 ml. de metanol, se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con 20 ml. de solución acuosa 2N ácido acético y 20 ml. de éter. La fase acídica acuosa es separada, basificada con solución acuosa 11N de hidróxido de sodio y extraída 2 veces con 50 ml. de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato



de magnesio anhidro y evaporan a sequedad bajo presión reducida.

El residuo es cristalizado desde acetato de etilo y se obtiene así 1-(4-propionamidometilfenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, p.f. 98-100° C.

5 Ejemplo 5

Una mezcla de 4 g. de 1-(3-acetamidometilfenoxi)-2,3-epoxi-
xipropano y 25 ml. de isopropilamina, se mantiene a temperatura
ambiente durante 18 horas. La mezcla es evaporada a sequedad ba-
jo presión reducida y el residuo se agita con 25 ml. de ácido clor-
hídrico acuoso 2N y 25 ml. de éter. La fase acídica acuosa es sepa-
rada, basificada con solución de hidróxido de sodio 11N y extraí-
da 2 veces con 50 ml. de acetato de etilo cada vez. Los extractos
combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporan
a sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde
acetato de etilo obteniéndose así 1-(3-acetamidometilfenoxi)-3-iso-
propilamino-2-propanol, p.f. 138° C.

10

15

El 1-(3-acetamidometilfenoxi)-2,3-epoxipropano empleado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

20

Una mezcla de 18 g. de oxima de 3-hidroxibenzaldehído, 100 ml. de etanol y 5 g. de un catalizador al 5% de paladio sobre carbón, se agita con hidrógeno a una presión de 100 atmósferas y temperatura ambiente hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde etanol obteniéndose así 3-aminometilfenol, p.f. 170° C.

25

Una mezcla de 3 g. de 3-aminometilfenol y 12 ml. de anhidrido acético se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se enfría y filtra y el residuo sólido es cristalizado desde acetato de etilo. Se obtiene así 3-acetamidometilfenol, p.f. 98° C.

30

Una mezcla de 3,7 g. de 3-acetamidometilfenol, 1,1 g. de

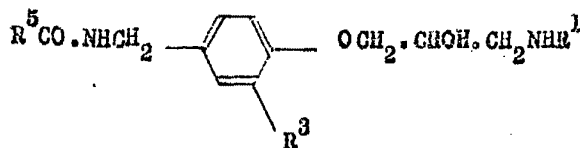


5 hidróxido de sodio, 25 ml. de agua y 5,25 ml. de epíclorhidri
na es agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mez
cla se extrae dos veces con 50 ml. de cloroformo cada vez y los
extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro
y evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo consig
te en 1-(3-acetamidometilfenoxi)-2,3-epoxipropano y se emplea
sin purificación ulterior.

Ejemplo 6

10 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2, con
la excepción que el 2,3-poxi-1-acilaminometilfenoxi-propano
apropiado y la amina apropiada se emplean como materiales de
partida. Se obtienen así los compuestos descritos en la si
guiente Tabla:

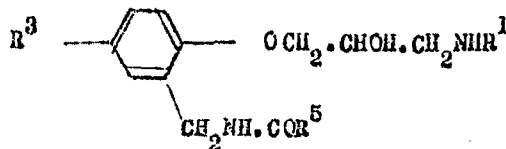
15



20

R ¹	R ³	R ⁵	p.f. (°C.)
Isopropilo	metoxi	metilo	112-114
t-butilo	metoxi	metilo	102-104
t-butilo	metoxi	n-propilo	90-92
isopropilo	metoxi	isopropilo	106
25 t-butilo	metoxi	n-hexilo	94-96

30



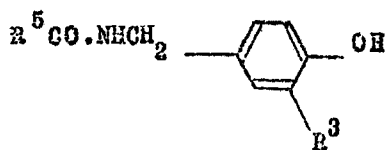


R ¹	R ³	R ⁵	p.f. (°C.)
	H	etilo	88
5	t-butilo	H	acetato 102-104
	H	isopropilo	112
	H	n-hexilo	78-80
	H	p-clorofenilo	84-86
10	isopropilo	metilo	oil

Todos los hidratos y las bases libres fueron cr-
zados desde acetato de etilo (excepto desde una mezcla de
to de etilo y éter de petróleo con h.e. 60-80° C.), y tod
sales acetato fueron cristalizadas desde acetona (excepto
acetato de etilo).

Los diversos derivados de 2,3-epoxi-1-acil-amini-
fenoxypropano empleados como materiales de partida pueden
obtenidos por reacción del correspondiente acilaminometil
con epiclorhidrina mediante un proceso similar al descripi-
el último párrafo de cualquiera de los Ejemplos 2,3 y 5.

Los diversos fenoles empleados como intermediari-
dan ser obtenidos tanto por acilación del correspondiente
metilfenol cuanto por la acilación reductora del correspo-
oximinometilfenol mediante procesos similares a aquellos
tos en los Ejemplos 1,2,3 y 5. Aquellos fenoles que han si-
racterizados se encuentran descriptos en la siguiente Tabl





	R ³	R ⁵	p.f. (°C.)
5	metoxi	isopropilo	118-120
	etoxi	etilo	124-126
	cloro	metilo	150
	cloro	etilo	106
	cloro	n-hexilo	88
10	bromo	metilo	174-176
	alilo	metilo	78-82
	alilo	etilo	86-88
	n-propilo	metilo	112-114
15	n-propilo	etilo	117-118

Los compuestos donde R³ significa el radical ali
 lo pueden ser obtenidos mediante rearrreglo Claisen, calentando durante 40 minutos a 220° C., los correspondientes alil
 4-acilaminometilfenil éteres. Estos éteres pueden ser obteni
 dos calentando los correspondientes 4-acilaminometilfenoles
 con bromuro de alilo en solución de acetona y en la presencia
 de carbonato de potasio. El alil 4-acetamidometilfenil éter
 tiene p.f. 80-84° C., y el alil 4-propionamidometilfenil éter
 tiene p.f. 80-82° C.

Los compuestos en donde R³ significa el radical
 n-propilo pueden obtenerse mediante la hidrogenación en solu
 ción de etanol de los correspondientes compuestos donde R³ sig
 nifica el radical alilo, por medio de hidrógeno y en la presen



cia de un catalizador al 5% de paladio sobre carbón.

Oxima de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído tiene p.f. 92-94° C. La oxima de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído tiene p.f. 140° C. El 2-cloro-4-aminometilfenol (hidrocloruro p.f. 246-248° C.) puede también obtenerse por colración del hidrocloruro de 4-aminometilfenol con gas cloro en solución de ácido acético a 10° C. durante 10 minutos. La oxima del hidrocloruro de 2-hidroxibenzaldehído tiene p.f. 148-152° C.

Ejemplo 7

10 Una mezcla de 3,4 g. de l-p-(2-acetamidoetil) fenoxi-2,3-epoxipropano, 25 ml. de t-butilamina y 25 ml. de agua se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita con 25 ml. de ácido clorhídrico acuoso 2N y 25 ml. de éter. 15 La fase acídica acuosa es separada y basificada con solución acuosa de hidróxido de sodio 18N y la mezcla se extrae dos veces con 50 ml. de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporan a sequedad bajo presión reducida, y el residuo es disuelto en acetato de etilo. Un exceso de una mezcla al 1:5 v/v de ácido acético y éter se agrega y la mezcla es filtrada. El producto sólido se cristaliza desde acetato de etilo obteniéndose así acetato de l-p-(2-acetamidoetil) fenoxi-3-t-butilamino-2-propanol, p.f. 20 126° C.

25 El l-p-(2-acetamidoetil)fenoxi-2,3-epoxipropano empleado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

Una mezcla de 8,65 g. de hidrocloruro de tiramina (hidrocloruro de p-2-aminoetilfenol), 2 g. de hidróxido de sodio y 30 50 ml. de agua se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos.



agregándose luego 20,4 g. de anhídrido acético. La mezcla se caliente a 90° C. durante 4 horas y luego se evapora a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en 50 ml. de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N la solución es acidificada con ácido clorhídrico acuoso 11N y la mezcla es filtrada. El residuo sólido se cristaliza desde agua obteniéndose así p-(2-acetamidoetil)fenol, p.f. 128° C.

Una solución de 8,25 g. de este fenol, 6 g. de hidróxido de sodio, 100 ml. de agua y 11,7 ml. de epoclorohidrina se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es extraída dos veces con 50 ml. de cloroformo cada vez y los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo consiste en 1-p-(2-acetamidoetil)fenoxi-2,3-epoxipropano que se emplea sin purificación ulterior.

El proceso descrito anteriormente se repite, con la excepción que la isopropilamina y el 1-p-(2-propionamidoetil)fenoxi-2,3-epoxipropano se emplean como materiales de partida, obteniéndose así 1-p-(2-propionamidoetil)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 112° C. (cristalizado desde acetato de etilo).

Ejemplo 8

Una mezcla de 3,4 g. de 3-cloro-1-(4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol, 25 ml. de isopropilamina y 25 ml. de n-propanol se caliente bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida, el residuo es disuelto en 25 ml. de ácido clorhídrico 2N y la solución se extrae dos veces con 25 ml. de éter cada vez. La fase acídica acuosa de hidróxido de sodio 16N y la mezcla se extrae dos veces con 50 ml. de acetato de etilo son secados sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporados a sequedad bajo presión reducida, y el residuo es cristalizado

- 6 MAYO



lizado desde acetato de etilo. Se obtiene así 3-isopropilamino-1-(4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol, p.f. 106-108°C.

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

5

Una mezcla de 4,5 g. de 4-propionamidometilfenol, 30 ml. de epiclorhidrina y 0,1 ml. de piperidina se calienta a 90°C. durante 6 horas, y la mezcla es evaporada a sequedad bajo presión. El residuo consiste en 3-cloro-1-(4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol que es empleado sin purificación ulterior.

10

Se repite el proceso descrito en el primer párrafo anterior con la excepción de que se emplean 3-cloro-1-(4-acetamidometilfenoxi)-2-propanol y tanto isopropilamina como t-butilamina como materiales de partida. Se obtiene así 1-(4-acetamidometilfenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 90-92°C. (cristalizado desde acetato de etilo) y 1-(4-acetamidometilfenoxi)-3-t-butilamino-2-propanol, (acetato, p.f. 146°C. luego de cristalización desde una mezcla de acetato de etilo y etanol).

15

20

El 3-cloro-1-(4-acetamidometilfenoxi)-2-propanol empleado como material de partida puede obtenerse mediante un proceso similar a aquel descrito anteriormente, excepto que se emplea 4-acetamidometilfenol en vez de 4-propionamidometilfenol. El 4-acetamidometilfenol, p.f. 132-134°C. luego de cristalización desde acetato de etilo, puede ser obtenido mediante un proceso similar al descrito en la segunda parte del ejemplo 3, excepto que se emplea anhídrido acético en vez de anhídrido propiónico.

25

Ejemplo 9

Una mezcla de 4,3 g. de 3-(N-bencil-N-isopropilamino)-1-(4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol, 50 ml. de etanol, 5 ml.

30

388245



de ácido clorhídrico acuoso 11 N y 0,5 g. de un catalizador al 5% de paladio sobre carbón, es agitada con hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla es filtrada y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde acetato de etilo obteniéndose así 3-isopropilamino-1-(4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol, p.f. 106-108° C.

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

Una mezcla de 4,3 g. de 3-cloro-1-(4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol, 3,8 g. de N-bencil-N-isopropilamina y 50 ml. de n-propanol, es calentada bajo reflujo durante 18 horas y la mezcla es luego evaporada a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 25 ml. de ácido clorhídrico acuoso 2N y la solución se extrae dos veces con 25 ml. de éter. La capa ácida acuosa es basificada con solución acuosa de hidróxido de sodio 18N 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. El residuo consiste en 3-(N-bencil-N-isopropilamino)-1-(4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol que se emplea sin purificación ulterior.

Ejemplo 10

Una solución de 0,8 g. de hidróxido de sodio en una mezcla de 4 ml. de agua y 20 ml. de etanol es agregada a una solución agitada de 1,79 g. de 4-propionamidometilfenol, 25 ml. de etanol y 1,34 g. de hidrocloreuro de 1-cloro-3-isopropilamino-2-propanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 3 horas y luego se filtra y evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo es

388245

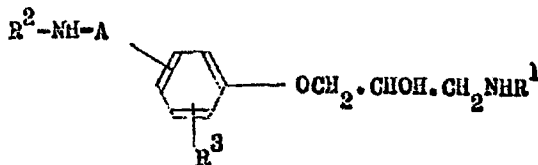


agitado con 25 ml. de agua y 25 ml. de acetato de etilo, y la fase acetato de etilo es separada, secada sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporada a sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde acetato de etilio obteniéndose así 8-isopropilamino-1-(4-propionamidometilfenoxi)-2-propanol, p.f. 106-108 °C.

NOTA

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 nº 7104/70 de fecha 13 de Febrero de 1970, accogiéndose 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 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ALCANOLAMINAS, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la fabricación de derivados de alcanclaminas, sus ésteres y productos de condensación aldehídica, de la fórmula:



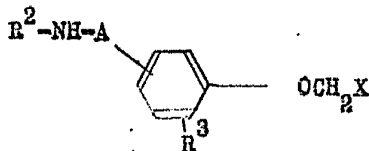
en la cual R_1 está elegido entre un radical alquilo, hidroxialquilo, aralquilo y cicloalquilo, R^2 es un radical acilo, R^3 significa tanto hidrógeno, cuanto halógeno así como los radicales alquilo, alquenoilo, nitro, hidroxilo, alquiltio, alcoxi, alqueni-oxi, aralcoxi, acilo, amino, acilamino y ciano, y A significa

14



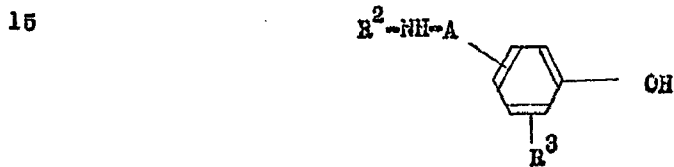
un radical alquileo; y los productos de condensación de los mismos con un aldehído de la fórmula $R^4 \cdot CHO$, donde R^4 está elegido entre hidrógeno, radicales alquilo de hasta 4 átomos de carbono y arilo de hasta 10 átomos de carbono; caracteriza

5 do porque comprende: (a) la interacción de un compuesto de la fórmula:



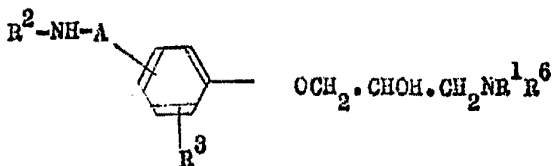
10 en la cual X significa el grupo $-CH-CH_2$ así como el grupo $-CHOH \cdot CH_2Y$, en donde Y significa un radical desplazable así como mezclas de sales compuestas donde X tiene ambos significados expresados, con una amina de la fórmula NH_2R^1 ; (b) la

interacción de un fenol de la fórmula:

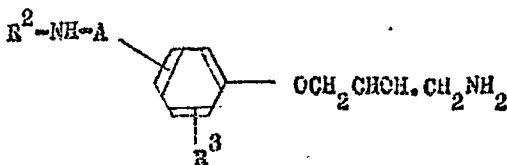


con un compuesto de la fórmula $XCH_2 \cdot NHR^1$, en la cual X tiene el significado anteriormente expresado; (c) la hidrogenólisis

20 de un compuesto de la fórmula:



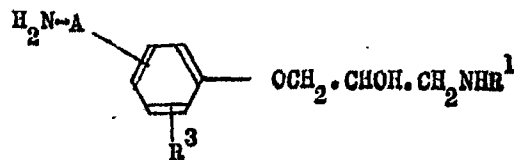
25 en la cual R^6 significa un radical hidrogenolizable, así como una sal de adición ácida de los mismos; (d) la interacción de un derivado amino de la fórmula:



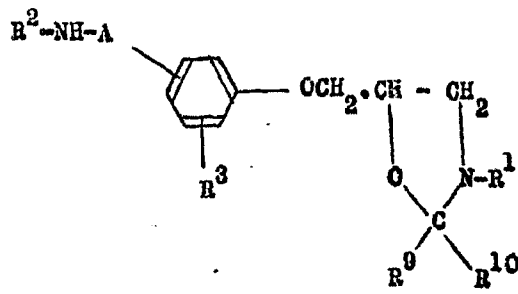
Handwritten signature or mark.



así como de una sal de adición ácida del mismo, tanto con un compuesto de la fórmula R^1Z , en la cual R^1Z significa un éster reactivo derivado de un alcohol de la fórmula R^1OH , así como para la fabricación de aquellos derivados de alcanolamina en donde R^1 significa un radical de la fórmula $-CHR^7R^8$, en donde R^7 significa un radical alquilo y R^8 está elegido entre radicales alquilo, aralquilo e hidroxialquilo, así como cuando R^7 y R^8 se encuentran unidos al átomo de carbono adyacente para formar un radical cicloalquilo, con un compuesto carbonilo de la fórmula $R^7.CO.R^8$, bajo condiciones reductoras; (e) la acilación de un compuesto de la fórmula:



con un agente acilante derivado de un ácido de la fórmula R^2-OH , bajo condiciones tales que no resultan acilados los radicales hidroxilo ni el radical amino secundario de la cadena lateral al alcanolamina; (f) La hidrólisis de un compuesto de la fórmula:



en la cual tanto R^9 cuanto R^{10} juntamente con el átomo de carbono adyacente forman el radical carbonilo, así como donde R^9 significa hidrógeno y R^{10} tiene el mismo significado que el de R^4 expresado; (g) para la fabricación de ésteres, la interacción de una sal de adición ácida del correspondiente derivado de alcanolamina no es terificado con un agente acilante; (h) Para la fabricación de productos de condensación aldehídica (oxazolidina), la interacción del

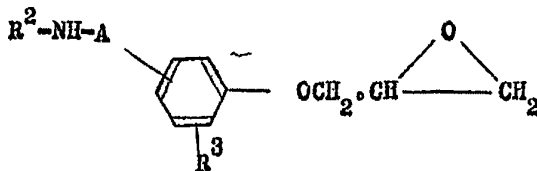
Handwritten signature or initials at the bottom left of the page.

388245



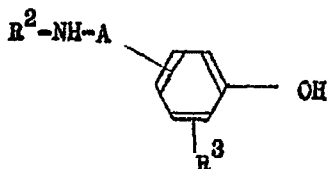
correspondiente derivado de alcanolamina, así como de una sal de adición ácida del mismo, con un aldehído de la fórmula R⁴. CHO; (i) para la fabricación de oxazolidina, la interacción de un epóxido de la fórmula:

5



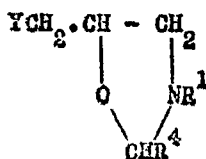
con una base Schiff de la fórmula R¹-CHR⁴; (j) para la fabricación de oxazolidina, la interacción de un fenol de la fórmula:

10



15

con una oxazolidina de la fórmula:



20

luego de lo cual tanto el derivado de alcanolamina cuanto su éster y producto de condensación aldehídica bajo la forma de base libre pueden convertirse en una sal de adición ácida mediante interacción con un ácido por medios convencionales.

25

2.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque Y significa tanto un átomo de halógeno cuanto los radicales alcanosulfonilo de hasta 6 átomos de carbono y arenosulfonilo de hasta 10 átomos de carbono.

3.- Procedimiento conforme a la reivindicación 2, caracterizado porque Y significa un átomo de cloro.

30

4.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones



1 (a), 1 (b), 2 y 3, caracterizado porque tanto se acelera cuanto completa mediante aplicación de calor.

5 5.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1(a), 1 (b), 2, 3 y 4, caracterizado porque se lleva a cabo tanto en un solvente cuanto en un diluyente elegido entre metanol y etanol.

10 6.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1 (b), 2, 3, 4 y 5, caracterizado porque se realiza tanto en la presencia de un agente de condensación ácida, cuanto empleando un derivado alcalinometálico del fenol reactivo como material de partida.

7.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1 (c), caracterizado porque R^6 significa el radical bencilo.

15 8.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1 (c), y 7, caracterizado porque la hidrogenólisis se realiza mediante hidrogenación catalítica tanto en un diluyente cuanto solvente inerte.

20 9.- Procedimiento conforme a la reivindicación 8, caracterizado porque la hidrogenólisis se realiza por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón y también en presencia de etanol.

10.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1(c), 7, 8, y 9, caracterizado porque se encuentra presente un catalizador acético.

25 11.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1(d), caracterizado porque Z está elegido entre átomos de cloro, bromo o iodo, el radical tolueno-p-sulfoniloxi y el radical de la fórmula $-OSO_2OR^1$.

30 12.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1 (d) y 11, caracterizado porque se realiza en la presencia de

Rep.

388245

- 6 MAYO



una base.

13.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1(d),
caracterizado porque las condiciones reductoras están provistas
por la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación
tanto en un diluyente cuanto solvente inerte.

14.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1(d),
caracterizado porque las condiciones reductoras se encuentran
provistas por la presencia de un borohidruro alcalino metálico
tanto en un diluyente tanto solvente inerte.

15.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1(e),
caracterizado porque el agente acilante está elegido entre un
haluro ácido y el anhídrido ácido derivado de un ácido de la
fórmula R^2OH .

16.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1(e),
caracterizado porque el agente acilante es el ácido de la fórmu
la R^2OH en presencia de una carbodi-imida como agente de conden
sación.

17.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1(f),
caracterizado porque la hidrólisis del derivado de oxazolidina se
realiza mediante una base tanto en un diluyente cuanto en un sol
vente.

18.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1(f),
caracterizado porque la hidrólisis del derivado oxazolidina se
realiza por medio de un ácido mineral.

19.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1(g),
para la fabricación de ésteres, caracterizado porque el agente
acilante está elegido entre cloruros y anhídridos ácidos.

20.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1(h),
para la fabricación de productos de condensación aldéhdica (de
derivados de oxazolidina), caracterizado porque se realiza en etanol.

h.

388245

- 6 MAYO



- 21.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1 (i),
Para la fabricación de derivados de oxazolidina, caracterizado porque se realiza en la presencia de un ácido Lewis en una solución de tetracloruro de carbono y a baja temperatura.
- 5 22.- Procedimiento conforme a la reivindicación 1 (j),
para la fabricación de derivados de oxazolidina, caracterizado porque se realiza tanto en presencia de un diluyente cuanto solvente, así como en presencia de una base.
- 10 23.- Procedimiento para la preparación de derivados de alcanolaminas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria Descriptiva consta de treinta y ocho folios mecanografiados a una sola cara.

Madrid,

- 6 MAYO 1971

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ ACESO Y MODEY
Firmados: F. Hernández Rola

1/27