

402471

17 JUN. 1972



P.- 50.911
K-15 (CH)/HO.YE
Nº 72-C37

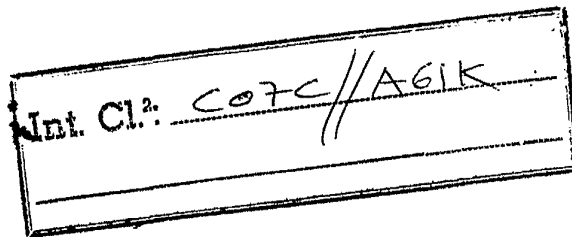
MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.

entidad japonesa



establecida en 5-1, 2-chome, Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE

1-ARILOXI-3-AMINO-PROPANOL"

(Clase Internacional C07c, C07d)

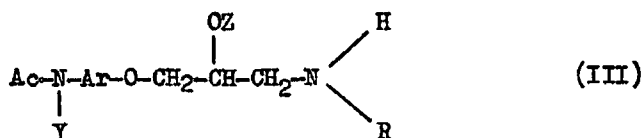
402471

17 JUN 1962



Esta invención se refiere a derivados de 1-(acilamino-
no-ariloxi)-3-amino-propanol y a un procedimiento para la prepara-
ción de los mismos a partir de derivados de azetidino terciarios.

Más específicamente, esta invención se refiere a un
5 procedimiento para la preparación de derivados de 1-(acilamino-
-ariloxi)-3-amino sustituido-propanol expresados por la fórmula
general (III) siguiente



10

en la cual Ar representa un anillo de benceno o
naftaleno, sustituido o no sustituido, Ac indica
un resto de ácido orgánico, Y representa un átomo
de hidrógeno, un radical hidrocarbonado mono-
15 valente que tenga hasta 12 átomos de carbono o
un resto de ácido orgánico, o bien Y puede estar
unido al grupo Ac para formar un grupo diacilo,
Z es un átomo de hidrógeno o un grupo protector
unido al átomo de oxígeno por un enlace éter ali-
20 fático, y R representa un grupo alcohol o aralco-
hilo,

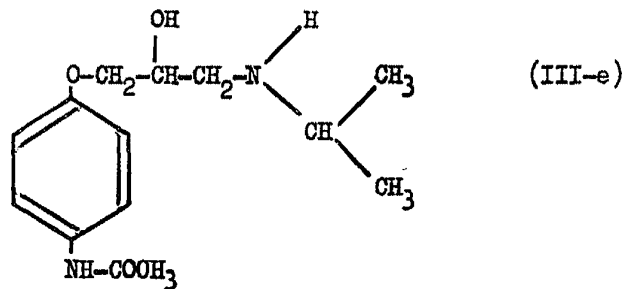
11.6.72
FC



o sus sales por adición de ácido no tóxicas.

Los compuestos de la fórmula general (III) arriba indicada obtenidos por el procedimiento de esta invención tienen una estructura específica caracterizada por el hecho de que un grupo acilamino está unido adicionalmente al grupo arilo del derivado de 1-ariloxi-3-amino sustituido-propanol.

Hasta ahora, era un hecho conocido que los compuestos de la fórmula general (III) arriba indicada poseen una propiedad bloqueante β -adrenérgica. En especial, el 1-(4'-acetoamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, que tiene la estructura siguiente:



posee una alta selectividad de órgano, a saber, este compuesto actúa selectivamente sobre el músculo cardíaco de modo exclusivo, y por consiguiente, se ha conocido el compuesto como un excelente agente bloqueante β -adrenérgico que se puede adminis-

402471

17 JUN 1972



trar incluso a pacientes que padecen insuficiencia cardiaca.

No obstante, los procedimientos conocidos para la preparación de derivados de 1-(acilamino-ariloxi)-3-amino sustituido-propanol expresados por las fórmulas (III) 5 ó (III-e) arriba indicadas incluyen inevitablemente un gran número de etapas complicadas. Por esta razón, las operaciones de reacción son engorrosas e implican diversas dificultades en estos procedimientos conocidos. Además, como la incorporación de impurezas formadas por reacciones secundarias no se 10 puede evitar, dando lugar a una disminución del rendimiento del producto final, es muy costosa la obtención del producto final pretendido en condiciones de alta pureza de acuerdo con estos procedimientos conocidos.

Por ejemplo, el procedimiento convencional para preparar 1-(4'-acetoamidofenoxi)-3-isopropilamino-15 -2-propanol de la fórmula (III-e) arriba indicada requiere tantas etapas como se expresa por el esquema de reacción A siguiente (véase Chemical Abstracts, 65, 7099 (1966)):

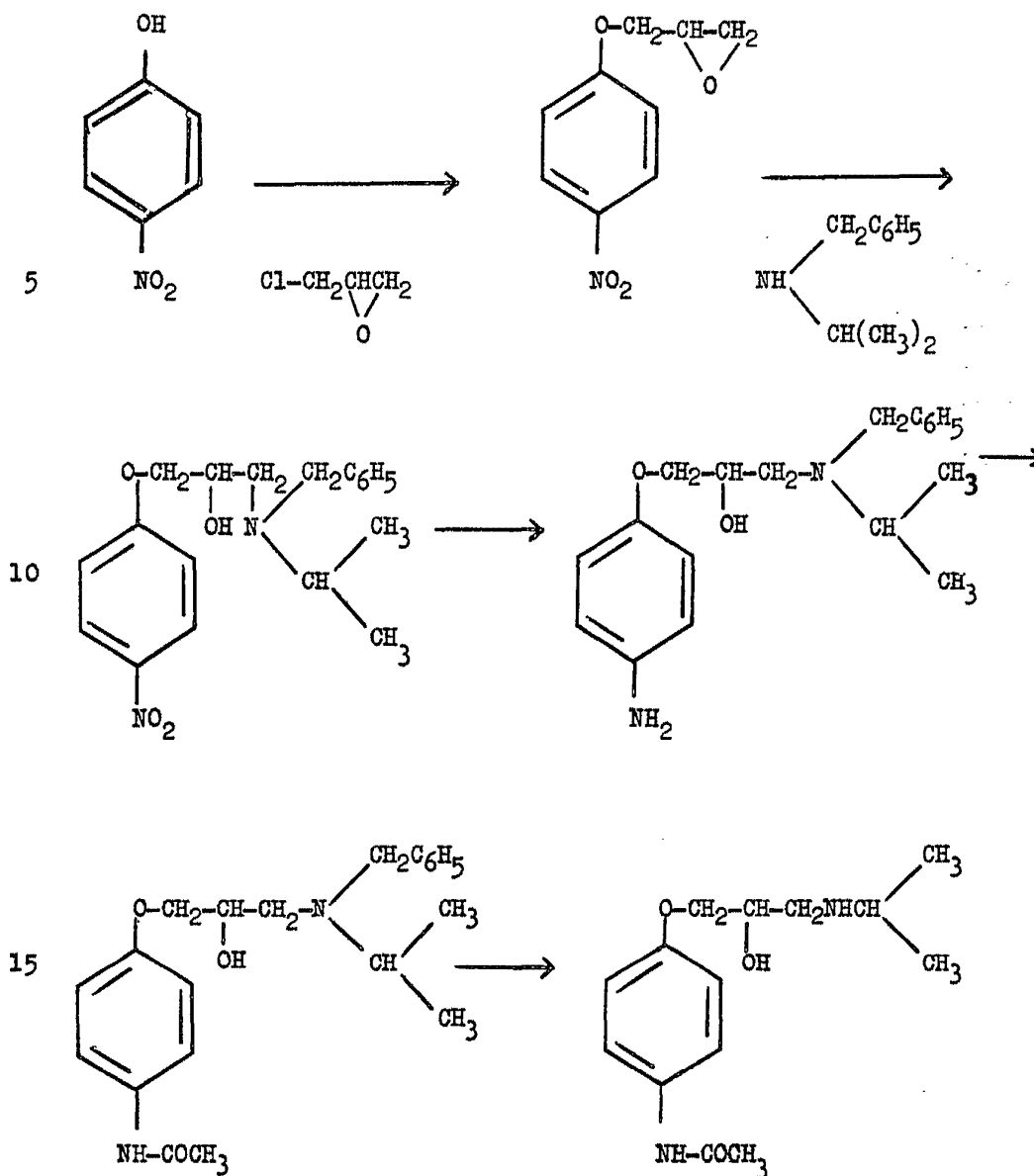
11.6.72
FC

402471

17



Esquema de Reacción A



11.6.72
FC

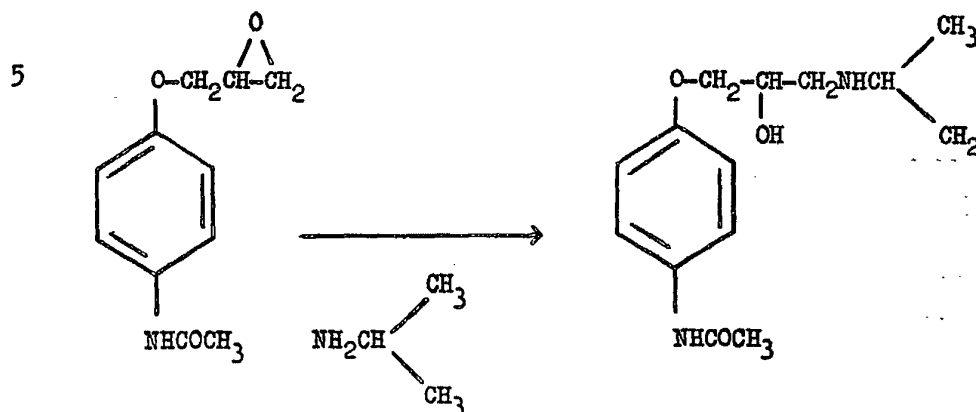
402471

17



Se ha dado a conocer otro procedimiento, expresado por el esquema de reacción B siguiente (Chemical Abstracts, 65, 7099 (1966)):

Esquema de Reacción B



En el procedimiento expresado por el esquema de reacción B anterior, con objeto de hacer reaccionar el 1-(4'-
 10 -acetamidofenoxi)-2,3-epoxipropano con una cantidad equimolar de isopropilamina, es necesario emplear la isopropilamina en gran exceso. Adicionalmente, como la basicidad de la isopropilamina es mayor que la de una amina aromática, en el procedimiento arriba
 15 indicado el grupo acetilo se desdobla por la reacción de amonólisis y, por consiguiente, se forma como subproducto 1-(4'-amino fenoxi)-2,3-epoxipropano o su producto sustituido con isopropilamino, el cual reacciona ulteriormente con el anillo epoxídico. Como resultado de ello, se reduce el rendimiento del producto (III-e)
 20 pretendido y no se puede evitar la incorporación de subproductos en el producto pretendido. Estos son defectos inevitables del



procedimiento conocido expresado por el esquema de reacción B anterior.

Se ha encontrado ahora que cuando, de acuerdo con el procedimiento de esta invención, se hace reaccionar un 3-azetidino sustituido en la posición 1 ó su derivado protegido expresado por la fórmula siguiente



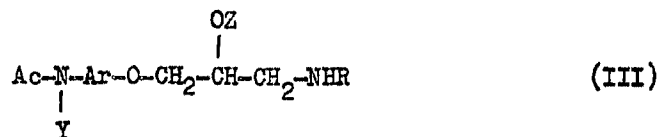
con un derivado de acilamino-fenol o acilamino-naftol expresado por la fórmula siguiente



se puede obtener un derivado de 1-(acilamino-ariloxi)-3-amino sustituido-propanol expresado por la fórmula general (III) siguiente

402471

17



en condiciones de pureza elevada y con un rendimiento alto en
 5 una sola etapa. En el procedimiento de esta invención arriba
 mencionado, si el compuesto de fórmula (III) resultante tiene
 un grupo protector como Z, el grupo protector se desdobla fá-
 cilmente por un método conocido y el radical -OZ se convierte
 fácilmente en el grupo hidroxilo, -OH. En las fórmulas genera-
 10 les (I), (II) y (III) anteriores, cada uno de Ac, Ar, Y, R y
 Z son como se han definido al comienzo de la presente memoria
 descriptiva con respecto a la fórmula (III).

Como se ve de la reacción anterior entre
 los compuestos expresados por las fórmulas (I) y (II) arriba
 15 indicadas, el procedimiento de esta invención se caracteriza
 por el hecho de que la reacción directa de un derivado de fe-
 nol o naftol de fórmula (II) que tiene un grupo acilamino sus-
 tituido o no sustituido con un derivado de 3-azetidinol de
 fórmula (I) que contiene un átomo de nitrógeno terciario da
 20 como resultado la apertura del anillo del derivado de 3-azetidinol
 de fórmula (I), y el derivado pretendido de 1-(acilamino-ari-
 loxi)-3-amino sustituido-propanol de fórmula (III) se puede



formar en una sola etapa en tanto que el grupo acilamino del derivado de fenol o naftol no es atacado en absoluto por la reacción sino que se puede retener estable y firmemente. Debido a tales rasgos característicos, por el procedimiento de esta
5 invención se consiguen inesperadamente grandes ventajas.

A continuación se ilustrará con mayor detalle esta invención.

Derivado de Azetidino Terciario de Fórmula General (I)

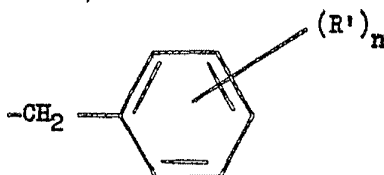
En el derivado de azetidino terciario
10 de la fórmula general (I) arriba indicada, se prefiere que el grupo R sea un grupo alcoholilo que tenga hasta 12 átomos de carbono, en especial hasta 5 átomos de carbono, o un grupo aralcoholilo que tenga de 7 a 9 átomos de carbono. El grupo alcoholilo puede ser, o bien un grupo alcoholilo de cadena recta, o
15 bien un grupo alcoholilo de cadena ramificada, si bien se prefiere un grupo alcoholilo de cadena ramificada.

Es especialmente preferido que Z sea un átomo de hidrógeno (H) o un grupo protector (Za) y que R sea un grupo alcoholilo de cadena ramificada de hasta 5 átomos de carbono tal como, por ejemplo, los grupos isopropilo, tero-butilo, isobutilo y sec-butilo. Es especialmente ventajoso el caso en el que R es un grupo isopropilo. Cuando Z representa un grupo protector, puede ser cualquiera de los grupos conocidos como grupos protectores del grupo hidroxilo. Ejemplos preferibles
25 del grupo protector Za incluyen los expresados por la fórmula

402471 17 J

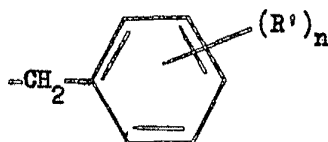


siguiente



5

en la cual R' es uno cualquiera de los grupos que tienen la propiedad de que el grupo



como un todo se puede

10

desdoblar en las condiciones de reducción; más específicamente, R' representa preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxilo que tenga hasta 3 átomos de carbono, tal como los grupos metoxi, etoxi y propoxi, un grupo alcoholilo que tenga hasta 3 átomos de carbono, tal como los grupos metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, un átomo de halógeno tal como cloro y bromo, un grupo alcoholilo halogenado tal como un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo convertible en un grupo amino tal como un grupo nitro, u otro donante de

15

11.6.72
FC



electrones, y n es un número entero comprendido entre 1 y 3, preferiblemente 1, siendo especialmente preferido que el sustituyente $-(R')_n$ esté unido a la posición 4 del anillo de benceno,

5 y grupos protectores alcoxiálcoholo tales como los grupos metoximetilo, etoximetilo y benciloximetilo.

Entre los derivados de azetidinol terciarios expresados por la fórmula general (I) arriba indicada, se emplean preferiblemente compuestos expresados por la fórmula (I-a) siguiente



15 en la cual R' es un grupo alcoholo de cadena recta o cadena ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y Z representa un átomo de hidrógeno (H) ó un grupo protector (Z_a) unido al átomo de oxígeno por un enlace éter alifático.

20 Desde el punto de vista de la actividad farmacéutica, los com-

402471

17

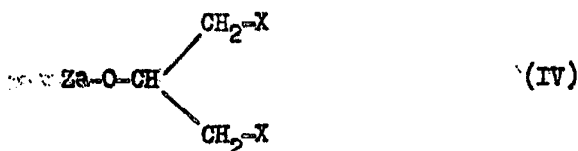


puestos que tienen un grupo isopropilo, sec-butilo, isobutilo o tero-butilo como grupo R y un átomo de hidrógeno como Z son especialmente preferidos entre los compuestos expresados por la fórmula (I-a) arriba indicada.

5 Procedimiento para la Preparación del Derivado de Azetidino Terciario de Fórmula (I)

Los 3-azetidinos sustituidos en la posición 1 y los derivados de los mismos que tienen el grupo hidroxilo protegido de la fórmula general (I) arriba indicada que se han de utilizar como sustancias de partida en el procedimiento de esta invención son compuestos nuevos con exclusión de unas pocas excepciones. Estos compuestos se pueden preparar, por ejemplo, por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto expresado por la fórmula siguiente:

15



20

en la cual X representa un átomo de halógeno o un resto éster reactivo, y Za es como se ha definido arriba con respecto al grupo protector Z,

con una amina primaria expresada por la fórmula siguiente

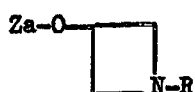
402471

 H_2N-R

(v)

en la cual R es como se ha definido arriba,
para formar un derivado de azetidino sustituido en la posición
1 de la fórmula siguiente, cuya posición 3 está protegida,

5



(I-b)

y, si se desea, desdoblar el grupo protector Za del derivado
de azetidino así formado de la fórmula (I-b) arriba indicada
por un método de por sí conocido, por ejemplo, por reducción
10 con hidrógeno, para convertirlo así en un derivado de azetidino
expresado por la fórmula siguiente



(I-c)

en la cual R es como se ha definido arriba.

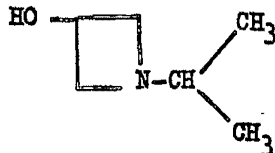
15

Por ejemplo, el 1-isopropil-azetidino de
la fórmula siguiente

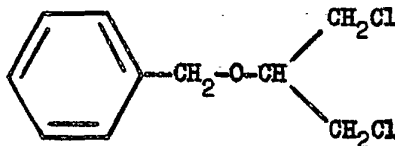
11.6.72
FG

402471

17

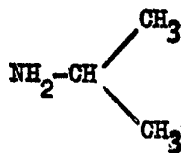


- 5 que es el compuesto de partida a utilizar para la preparación del compuesto de la fórmula (III-e) arriba indicada, es decir, el compuesto pretendido más deseado en el procedimiento de esta invención, se puede preparar fácilmente por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto expresado por la fórmula siguiente
- 10



con un compuesto expresado por la fórmula siguiente

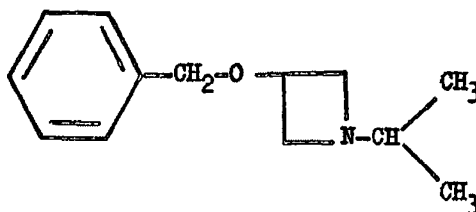
15



11.6.72
FC



y reducir el compuesto resultante de la fórmula siguiente



5 con hidrógeno en presencia de un catalizador de reducción conocido tal como, por ejemplo, un catalizador de níquel Raney.

Aun cuando la reacción anterior entre el compuesto de fórmula (IV) y la amina de fórmula (V) se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente, con objeto de inhibir la formación de diaminas o polímeros como subproductos y
10 obtener un derivado de azetidinol de la fórmula (I-b) anterior con un rendimiento elevado, es preferible conducir la reacción en presencia de un medio líquido inerte apropiado. Como tal medio líquido inerte es sumamente deseable el alcohol bencílico, pero se pueden utilizar también otros disolventes orgánicos, por ejemplo, disolventes orgánicos de alto punto de
15 ebullición, tales como xileno, mesitileno y decalina.

La amina primaria de la fórmula (V) anterior se puede añadir al sistema de reacción en forma de una solución
20 acuosa, y es posible llevar a cabo la reacción en tales condi-

402471

17 JUN



ciones que se mantenga el estado en que el compuesto de la fórmula (IV) anterior esté dispersado en la solución acuosa de la amina primaria de fórmula (V). En general, se prefiere que la amina primaria se utilice en una cantidad que exceda de la cantidad estequiométrica, por ejemplo, en una cantidad de 2 a 5 moles por mol del compuesto de fórmula (IV). Incluso si la amina primaria se utiliza en tal exceso molar, la formación de diaminas como subproducto es apenas observada.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 100°C o superior. Con objeto de acortar el tiempo de reacción, es deseable llevar a cabo la reacción a 120-160°C. En tal caso, la reacción tiene lugar usualmente en un periodo de tiempo comprendido entre 10 y 50 horas.

La reducción con hidrógeno del compuesto de la fórmula (I-b) arriba indicada puede realizarse a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C a una presión de hidrógeno de 1 a 100 atmósferas, empleando un catalizador metálico tal como, por ejemplo, níquel Raney, cobalto Raney, níquel Urushibara, paladio y platino.

20 Derivado de Fenol o Naftol de Fórmula (II)

En esta invención se emplea cualquier miembro opcional seleccionado de entre los acilaminofenoles y los acilaminonaftoles expresados por la fórmula siguiente



en la cual Ac, Ar e Y son como se han definido arriba.

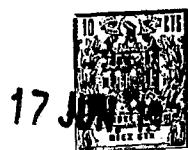
5 En los compuestos de la fórmula general (II) anterior, los grupos Ac-N- y -OH pueden estar unidos al grupo fenileno -Ar- en cual-

$$\begin{array}{c} \text{Ac-N-} \\ | \\ \text{Y} \end{array}$$

quiera de las posiciones orto-, meta- y para-, pero se prefiere que estén unidos en la posición para-. En el caso de que el grupo -Ar- sea un grupo naftileno, los dos grupos arriba indicados
 10 pueden estar unidos al grupo naftileno en cualquiera de las posiciones 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7- y 1,8-, si bien se prefiere que estén unidos en las posiciones 1,4-, 1,5- ó 1,8-.

Como se ha descrito anteriormente en esta memoria, el grupo -Ac en la fórmula general (II) arriba indicada
 15 representa un resto de un ácido orgánico. Como tal resto de ácido orgánico pueden citarse, a título de ejemplos, grupos acilo tales como los grupos formilo, acetilo, propionilo, benzofilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-metoxi-
 20 benciloxicarbonilo y tero-butíloxycarbonilo; grupos sulfonilo orgánicos tales como los grupos mesilo, bencilsulfonilo y tosililo; grupos sulfinilo orgánicos tales como los grupos bencenosulfinilo y toluensulfinilo; grupos sulfenilo orgánicos tales

402471



como los grupos o-nitrofenilsulfenilo y p-nitrofenilsulfenilo;
y grupos fosfonilo orgánicos tales como los grupos benceno-
fosfonilo y metanofosfonilo. Además de ello, como excepción,
se utiliza un grupo trifenilmetilo como equivalente a los res-
5 tos de ácido orgánico arriba citados. Por tanto, este grupo
trifenilmetilo excepcional está incluido en el resto de ácido
orgánico en la presente memoria descriptiva y sus reivindica-
ciones. Entre estos restos de ácido orgánico son preferibles
los restos de ácidos mono- o di-carboxílicos que tengan de 1
10 a 8 átomos de carbono.

En el caso de que el grupo Y sea un grupo
hidrocarbonado, los ejemplos preferibles del grupo Y son gru-
pos alcoholilo que tienen hasta 3 átomos de carbono, tales como
los grupos metilo y etilo. Los grupos Ac e Y pueden estar uni-
15 dos uno al otro para formar un grupo diacilo tal como los gru-
pos etilenodicarbonilo, maleilo, ftalilo y naftalilo. En el
caso de que Ac sea un resto de ácido dicarboxílico, los gru-
pos Ac e Y en la fórmula (II) están unidos entre sí y enla-
zados al átomo de nitrógeno.

20 El grupo fenileno o naftileno expresado
como -Ar- en la fórmula (II) anterior puede tener de 1 a 3
sustituyentes (R_1 , R_2 ó R_3). Estos sustituyentes R_1 , R_2 y R_3
pueden ser iguales o diferentes y representar un grupo alcohil-
lo o alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi-
25 de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o un grupo

402471

17



amino. R_1 y R_2 pueden estar unidos uno al otro para formar un grupo alcohileno o cetoalcohileno o para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros por mediación de un heteroátomo.

El grupo -Y de la fórmula general (II) anterior representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado monovalente que tenga hasta 12 átomos de carbono o un resto de un ácido orgánico, y adicionalmente, los grupos Ac- e Y- pueden estar unidos uno al otro para formar un grupo diacilo tal como se ha ilustrado arriba.

Entre los fenoles y naftoles expresados por la fórmula (II) anterior, los representados por la fórmula siguiente



en la cual Ar' representa un grupo fenilo o naftilo, preferiblemente de modo especial un grupo fenilo.

son ventajosos por lo que se refiere a los efectos farmacéuticos, y por consiguiente son muy preferidos.

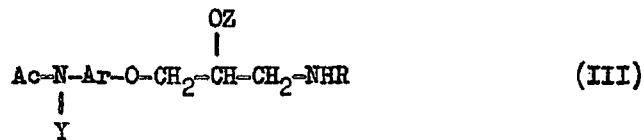
Condiciones de Reacción

De acuerdo con esta invención, se forman los derivados de 1-(acilamino-ariloxi)-3-amino sustituido-2-propanol (productos pretendidos) expresados por la fórmula siguiente (III)

11.6.72
FC

402471

17



en la cual Ac, Ar, Y, Z y R son como se han de-
 5 finido arriba, haciendo reaccionar un derivado de azetidíol
 terciario expresado por la fórmula anterior (I) con un fenol
 o naftol expresado por la fórmula anterior (II), más especí-
 ficamente un fenol o naftol sustituido por un grupo acilamino
 sustituido o insustituido en presencia o ausencia de un di-
 10 solvente orgánico que no tiene relación (es decir, es inerte)
 con la reacción.

La reacción se puede llevar a cabo en ausencia
 de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte, pre-
 feriblemente un disolvente orgánico no polar, tal como, por
 15 ejemplo, benceno, xileno, éter, alcohol bencílico, decalina
 y dioxano. En general, se deja que la reacción de esta inven-
 ción transcurra a temperaturas elevadas que van desde 130 a
 250°C, preferiblemente de 150 a 180°C, pero el intervalo
 de temperatura no es particularmente crítico en esta inven-
 20 ción. La reacción se puede llevar a cabo a la presión atmos-
 férica o a presiones elevadas.

La reacción de esta invención puede transcurrir
 fácilmente incluso en ausencia de un catalizador pero, si se

402471

17



desea, es posible emplear un catalizador básico tal como hidróxido potásico sólido, hidróxido sódico sólido o trietilamina, o un catalizador ácido tal como ácido trifluoroacético o una resina de intercambio de cationes fuertemente ácida.

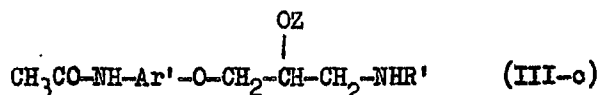
5 De acuerdo con una realización preferible de esta invención, se hace reaccionar un derivado de azetidínol terciario de la fórmula (I) anterior con un derivado de fenol o naftol expresado por la fórmula (II) anterior en estado fundido o en presencia de un disolvente orgánico que no
10 interviene en la reacción, tal como alcohol bencílico y xileno, en presencia de un álcali cáustico sólido en una cantidad de 1/100 a 1/10 moles por cada mol del fenol o naftol. En esta realización es ventajoso emplear el fenol o naftol en una
15 cantidad ligeramente en exceso con respecto al derivado de azetidínol terciario, por ejemplo, en una cantidad de al menos 1,1 moles, preferiblemente de al menos aproximadamente 1,2 moles, por cada mol del derivado de azetidínol terciario.

Por la reacción arriba mencionada se
20 forman los productos expresados por la fórmula general (III) anterior. De acuerdo con ello, en esta invención, si, por ejemplo, se hace reaccionar un derivado de azetidínol expresado por la fórmula (I-a) arriba mencionada con un fenol o naftol expresado por la fórmula (II-a) arriba indicada
25 en condiciones de reacción tales como las que se han indicado

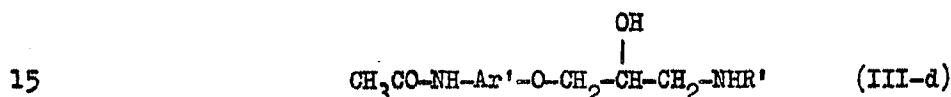
402471 17



arriba, se forma un derivado de 1-(acilamino-ariloxi)-3-amino
sustituido-2-propanol expresado por la fórmula siguiente



5 en la cual Ar', Z y R' son como se han defi-
nido arriba. En el caso de que Z en la fórmula (III-c) anterior
sea un grupo protector (Za), el compuesto resultante se somete
a la reacción de hidrogenación conocida, por ejemplo, en pre-
sencia de un catalizador de reducción tal como los que se han
10 mencionado anteriormente, para desdoblar de este modo el grupo
protector (Za) y formar un derivado de 1-(acilamino-ariloxi)-
-3-amino sustituido-2-propanol expresado por la fórmula siguien-
te



en la cual Ar' y R' son como se han definido
arriba.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacéuticos,
aquellos productos en los cuales Z en la fórmula general (III)
20 anterior representa un átomo de hidrógeno, es decir aquellos pro-
ductos en los que se ha desdoblado el grupo protector (Za), se

402471

17



preferen entre los productos obtenidos de acuerdo con el procedimiento de esta invención.

Los productos expresados por las fórmulas (III) ó (III-c) anteriores, en especial los productos en los cuales el grupo protector (Za) se ha desdoblado (por ejemplo, los productos expresados por la fórmula (III-d)), se pueden recuperar en la forma de bases libres. Es también posible convertir las bases libres en sus sales por adición de ácido. Como tales sales por adición de ácido se pueden citar, a título ilustrativo, sales de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos tales, por ejemplo, como clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, succinatos, tartratos y salicilatos.

Sales no tóxicas por adición de ácido de los compuestos expresados por la fórmula general (III) anterior se pueden formar también directamente haciendo reaccionar una sal por adición de un derivado de azetidinol terciario de la fórmula (I) anterior con un ácido no tóxico tal como los que se han mencionado arriba, con un fenol o naftol expresado por la fórmula general (II) anterior. De acuerdo con ello, se pueden formar directamente sales no tóxicas por adición de ácido de los derivados de 1-(acilamino-ariloxi)-3-amino sustituido-2-propanol expresados por la fórmula general (III-c) ó (III-d) anterior, por la reacción entre sales no tóxicas por adición de ácido de compuestos de fórmula (I-a) y compuestos de fórmula (II-a).

402471 17 JUN 1952



En la reacción para la formación directa de tales sales no tóxicas por adición de ácido de los compuestos expresados por la fórmula (III), (III-c) ó (III-d), se pueden emplear las mismas condiciones de reacción que se han indicado anteriormente en esta memoria con respecto a la síntesis de bases libres. En el caso de que la reacción arriba indicada se lleve a cabo en presencia de un disolvente, es preferible emplear disolventes orgánicos capaces de disolver al menos en parte las sales por adición de ácido de los compuestos de fórmulas (I) ó (I-a).

10 Como tal disolvente se pueden utilizar ventajosamente disolventes polares tales como, por ejemplo, alcohol bencílico, alcohol fenético y dioxano. Se prefiere que tales disolventes polares tengan una basicidad no mayor que la de la anilina, y es especialmente preferible y ventajoso el empleo de disolventes polares

15 no básicos.

Para mejor ilustración, se citan a continuación compuestos típicos preparados por el procedimiento de esta invención, pero la invención no se limita aen modo alguno a dichos compuestos.

- 20 ^{##} 1-terc-butilamino-3-(4'-acetilamino-2',3'-dimetil-fenoxi)-2-propanol,
- ^{*} 1-isopropilamino-3-(4'-acetilamino-fenoxi)-2-propanol,
- ^{**} 1-terc-butilamino-3-(4'-acetilamino-fenoxi)-2-propanol,
- 25

402471



- 5 ^{III} 1-isopropilamino-3-(2'-acetilamino-fenoxi)-2-propanol,
^{III} 1-terc-butilamino-3-(2'-acetilamino-fenoxi)-2-propanol,
^{III} 1-(4'-acetilamino-1'-naftiloxi)-3-(terc-butilamino)-2-propanol,
^{III} 1-isopropilamino-3-(4'-acetilamino-fenoxil)-2-benciloxipropano, y
10 ^{III} 1-terc-butilamino-3-(4'-acetilamino-2',3'-dimetilfenoxi)-2-benciloxipropano.

Los productos de fórmula (III) en los que Z representa un átomo de hidrógeno que están representados por los compuestos arriba citados, poseen una excelente propiedad bloqueante β -adrenérgica y son muy eficaces para el remedio y la prevención de las enfermedades coronarias tales como ataques cardíacos y arritmias.

Entre los productos de fórmula (III) ó (III-c) preparados por el procedimiento de esta invención, los productos que tienen un grupo protector (Za) son compuestos nuevos y son útiles no sólo como compuestos intermedios para la síntesis de los productos exentos del grupo protector (Za), es decir de aquellos productos en los que Z representa un átomo de hidrógeno, sino también como agentes anti-ulcerantes para el estómago y el duodeno, debido a que tienen actividad para controlar la secreción de jugo gástrico.

11.6.72
FC

402471

17



Esta invención se ilustrará a continuación de manera más detallada, haciendo referencia a ejemplos.

Ejemplo 1

En corriente de nitrógeno, se disolvieron 11,6
5 partes de p-acetamidofenol y 8,1 partes de 1-isopropil-3-azeti-
dinol en 50 partes de alcohol bencílico, y en este estado se
añadieron a la solución 0,3 partes de hidróxido potásico. Se
calentó la solución a 140°C durante 6 horas, con agitación.
Después que se hubo enfriado la mezcla, se la extrajo con ácido
10 clorhídrico 2N, y se alcalinizó el extracto para obtener una
sustancia oleosa, que se extrajo después con cloroformo. Se con-
centró el extracto a sequedad y se recristalizó el residuo
en acetato de n-butilo para obtener 13,3 partes de 1-(4'-ace-
tamido-fenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, que fundió a 133-
15 134°C. El rendimiento fue 69%.

El clorhidrato de 1-(4'-acetamido-fenoxi)-3-
-isopropilamino-2-propanol tenía un punto de fusión de 139-
142°C.

Ejemplo 2

20 Una mezcla de 16,6 partes de p-acetamidofenol
y 20,5 partes de 1-(isopropil)-3-benciloxi-azetidina se calen-
tó en corriente de nitrógeno gaseoso a 170°C durante 8 horas,
con agitación. La mezcla de reacción se enfrió después y se
disolvió en 100 partes de éter. La solución se lavó con 50 par-
25 tes de agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se separó

402471

17 JUN



por destilación el éter y se sometió el residuo a destilación para obtener 20,5 partes de 1-(p-acetamido-fenoxi)-2-benciloxi-3-(isopropilamino)-propano, que hervía a 193-196°C a una presión de 0,5 mm de Hg.

5 Ejemplo 3

A 3,6 partes de 1-(p-acetamidofenoxi)-2-benciloxi-3-(isopropilamino)-propano se añadieron 10 partes de etanol. Después de ello, se añadieron a la mezcla en un autoclave 4 partes de etanol que contenía níquel Raney, y se llevó a cabo la hidrogenación a 40°C durante 5 horas mientras que la presión de hidrógeno en el autoclave se mantuvo a 40 kg/cm². Se enfrió la mezcla de reacción y se separó el catalizador por filtración. Cuando se concentró el filtrado, se obtuvieron 2,4 partes de 1-(p-acetamidofenoxi)-3-(isopropilamino)-2-propano, que tenía un punto de fusión de 132-134°C.

15 Ejemplo 4

Una mezcla de 16,6 partes de p-acetamidofenol y 11,5 partes de 1-(isopropil)-3-azetidíol en decalina se calentó en corriente de nitrógeno a 150°C durante 5 horas, con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción y se disolvió en éter. Se lavó la solución con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se separó por destilación el éter, y el residuo obtenido estaba constituido por 18,9 partes de 1-(p-acetamidofenoxi)-3-(isopropilamino)-2-propanol, que tenía un punto de fusión de 133-135°C.

402471



Ejemplo 5

Se disolvieron en 50 partes de alcohol bencílico 19,7 partes de 4-acetamido-2,3-xilenol y 12,9 partes de 1-terc-butil-3-azetidinol, y se añadieron a la solución 0,5 partes de hidróxido potásico mientras que se calentaba a 100°C en corriente de nitrógeno. Se calentó luego la mezcla a 140°C durante 8 horas, con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadieron a la misma 100 partes de ácido clorhídrico 2N. La solución acuosa ácida resultante se lavó dos veces con 50 partes de acetato de etilo. Se alcalinizó la capa acuosa por adición de 8 partes de NaOH 4N y se extrajo tres veces con 50 partes de acetato de etilo. Se lavó la capa en acetato de etilo con 50 partes de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró seguidamente. Cuando el concentrado se dejó en reposo en la oscuridad, precipitaron cristales. La recristalización en acetato de etilo dió 12,4 partes de 1-(4'-acetamido-2',3'-xiloxi)-3-terc-butilamino-2-propanol, que tenía un punto de fusión de 107-108°C. En rendimiento fue del 52%.

Se sintetizó el 4-acetamido-2,3-xilenol de la manera siguiente.

En corriente de nitrógeno, se mezclaron cuidadosamente 5,3 partes de clorhidrato de 4-amino-2,3-xilenol finamente molido con 3 partes de acetato sódico anhidro finamente molido. Se añadió a la mezcla anterior una mezcla de 3 partes de ácido acético anhidro y 6 partes de ácido acético glacial, y la mez-

402471

17



cla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y el sólido resultante se disolvió en 50 partes de agua caliente. Cuando se enfrió la solución, se precipitaron cristales. La recristalización en agua dió 4,5 partes de 4-acetamido-2,3-xilenol, que tenía un punto de fusión de 180-181°C. El rendimiento fue del 83%.

Ejemplo 6

Se disolvieron 20,6 partes de 4-metanosulfonamidofenol, 11,5 partes de 1-isopropil-3-azetidinol y 0,5 partes de hidróxido potásico en 50 partes de alcohol benfílico, y la solución se calentó a 130°C durante 20 horas, con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción y se trató de la misma manera que en el Ejemplo 4. La solución en acetato de etilo resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, y cuando se añadió éter de petróleo al concentrado, se formaron cristales. La recristalización en acetato de etilo y éter de petróleo dió 14,4 partes de 1-(4'-metanosulfonamido-fenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, que fundía a 125-127°C. El rendimiento fue del 48%.

20 Ejemplo 7

Se sintetizaron los compuestos siguientes por los métodos ilustrados en los ejemplos anteriores.

402471

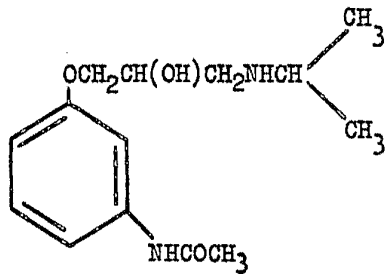
17



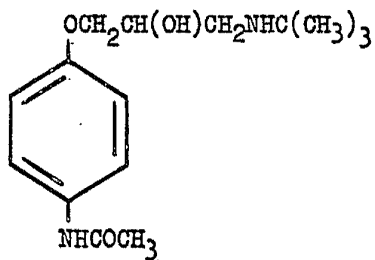
Estructura Química

Punto de Fusión

5

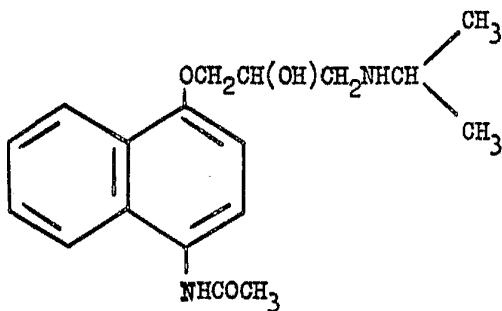


98 - 101°C.



123 - 125°C

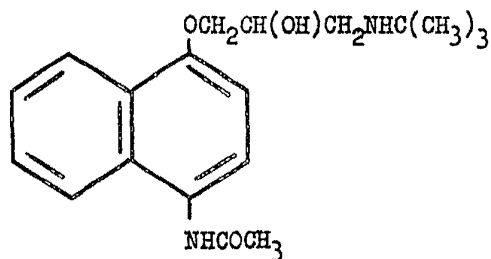
10



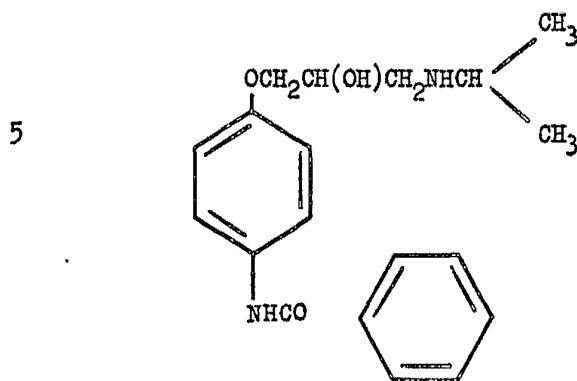
175 - 177°C

402471

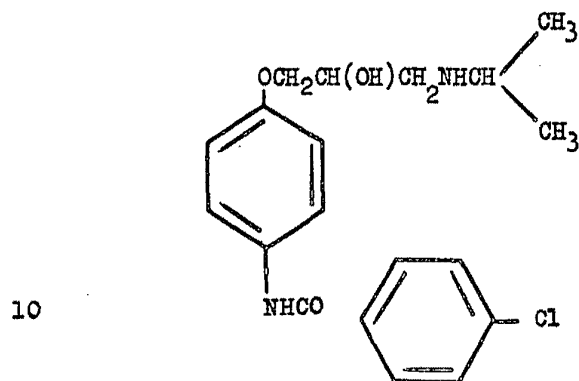
17 JUN 1974



120 - 122°C



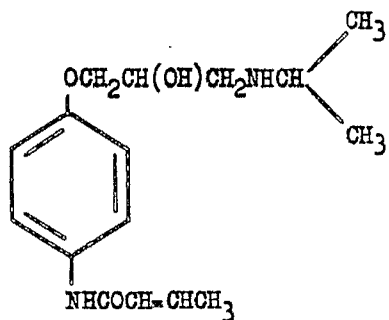
171 - 173°C



177 - 180°C

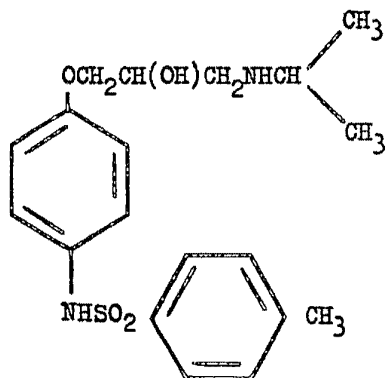
11.6.72
FC

40247 117 JUN 1972



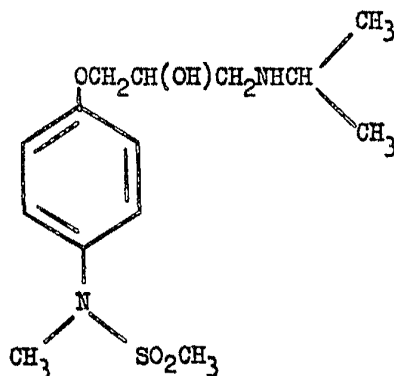
126 - 127°C

5



89 - 80°C

10



97 - 98°C

11.6.72
FC

402471

17



Ejemplo 8

Se introdujeron en un autoclave 21,9 partes de 2-benciloxi-1,3-dicloro-propano, 59,1 partes de isopropilamina y 59,1 partes de agua, y se calentó la mezcla durante 48 horas, con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción y se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1, seguido por destilación a presión reducida. Se obtuvieron así 17,4 partes de 3-benciloxi-1-(isopropil)-azetidina, que hervía a 105-107°C a una presión de 2 mm de Hg. El rendimiento fue del 85%.

10 Ejemplo 9

Se introdujeron en un autoclave 21,9 partes de 2-benciloxi-1,3-dicloro-propano, 71,3 partes de tero-butilamina y 50 partes de agua, y se calentó la mezcla a 90°C durante 48 horas, con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción y se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1, seguido por destilación a presión reducida. Se obtuvieron de este modo 17,5 partes de 3-benciloxi-1-(tero-butil)-azetidina, que hervía a 94-96°C a una presión de 2 mm de Hg. El rendimiento fue del 80%.

Ejemplo 10

20 Se introdujo en un autoclave una solución de 4,1 partes de 3-benciloxi-1-(isopropil)-azetidina en 30 partes de etanol, junto con 2 partes de níquel Raney como catalizador, y bajo una presión de hidrógeno gaseoso de 100 atmósferas, se agitó la mezcla a 40°C durante 15 horas para llevar a cabo la 25 reducción. Se separó el catalizador por filtración, y la solución

11.6.72
FC

402471

197 JUN



en etanol restante se concentró a sequedad. La sustancia oleosa resultante se sometió a destilación a presión reducida, o se disolvió en n-hexano y se enfrió. Se obtuvieron de este modo 1,9 partes de 1-(isopropil)-3-azetidinol en forma de cristales blancos. El producto tenía un punto de fusión de 56-57°C y un punto de ebullición de 75-76°C a una presión de 3 mm de Hg. El rendimiento fue del 82%.

Ejemplo 11

Se introdujo en un autoclave una solución de 4,4 partes de 3-benciloxi-1-(terc-butil)-azetidina en 30 partes de etanol, junto con 2 partes de níquel Raney como catalizador. Bajo una presión de hidrógeno gaseoso de 100 atmósferas, se agitó la mezcla a 40°C durante 15 horas para llevar a cabo la reducción. Se separó el catalizador por filtración, y la solución etanólica restante se concentró a sequedad. La sustancia oleosa resultante se disolvió en n-hexano y se enfrió. Se obtuvieron de este modo 2,0 partes de 1-(terc-butil)-3-azetidinol que fundía a 42-43°C. El rendimiento fue del 76%.

Ejemplo 12

En corriente de nitrógeno, se disolvieron 11,6 partes de p-acetamidofenol y 16,0 partes de clorhidrato de 1-isopropil-3-azetidinol en 50 partes de alcohol bencílico, y se calentó la solución a 140°C durante 6 horas, con agitación. Una vez que se hubo evaporado la mezcla de reacción, se recristalizó el residuo en metanol-acetato de etilo para obtener 14,2

402471

17



partes de clorhidrato de 1-(4'-acetamido-fenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, que fundía a 140-142°C.

Ejemplo 13

En corriente de nitrógeno, se añadieron 19,7
5 partes de 4-acetamido-2,3-xilenol y 17,1 partes de clorhidrato de 1-terc-butil-azetidinol a 50 partes de alcohol benéfico, y la mezcla se calentó a 150°C durante 6 horas, con agitación. Después que se hubo evaporado la mezcla de reacción, se recristalizó el residuo en metanol-acetato de etilo para obtener 13 partes de clorhidrato de 1-(4'-acetamido-2',3'-xiloxi)-3-isopropilamino-2-propanol, que fundía a 129-131°C.
10

Ejemplo 14

En corriente de nitrógeno, se mezclaron 11,6 partes de p-acetamidofenol y 15,3 partes de clorhidrato de 1-isopropil-3-azetidinol, y la mezcla se calentó a 145°C durante 5 horas. La mezcla de reacción resultante se recristalizó en metanol-acetato de etilo para obtener 11,7 partes de clorhidrato de 1-(4'-acetamido-fenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol, que fundía a 139-141°C.
15

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el 7 de Mayo de 1.971, bajo el número 29864/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

11.6.72
FC

402471



31 AGO. 1974

5

- REIVINDICACIONES -

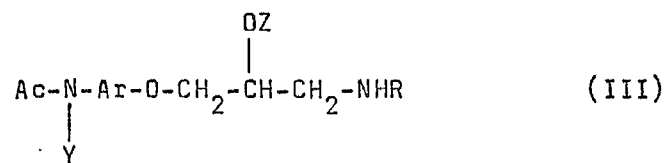
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de 1-ariloxi-3-amino-propanol expresados por la fórmula general siguiente

20



25

en la cual Ar representa un anillo de benceno o de nftaleno sustituido o no sustituido, Ac indica un resto de ácido orgánico, Y representa un átomo de hidrógeno, un

mCe

402471



31 AGO. 1974

nocido del compuesto obtenido de fórmula general (III) en la que Z es el grupo protector anteriormente mencionado.

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1-ARILOXI-3-AMINO-PROPANOL.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,
P.A.

31 AGO. 1974

15

Affirmo de Elizauru
Por Eliza

20

ME

25

28.8.74

- 38 -

EAS.-