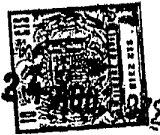


2775



PATENTE DE INVENCION
ICI CASE IH.23859 - SPAIN.
=====

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

402478

Memoria Descriptiva
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ALCANOLAMINA
=====

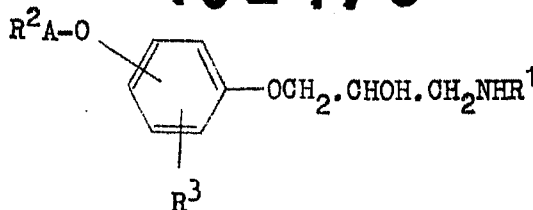
Solicitante IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, S.W.1., Inglaterra.
=====

Int. Cl.: <i>C07C//A61K</i>

Esta invención se relaciona con un procedimien-
to para preparar nuevos derivados de alcanolamina que po-
seen actividad bloqueante β -adrenérgica.

De acuerdo con la invención, se proporciona un
nuevo derivado de alcanolamina de fórmula:

402478



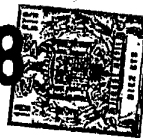
5. en la que R^1 representa un radical alquilo, hidroxialquilo o cicloalquilo cada uno de ellos con hasta 6 átomos de carbono; R^2 representa el radical ciano o un radical acilo con hasta 6 átomos de carbono; R^3 representa hidrógeno o un átomo de halógeno o un radical alquilo, alquenilo, alcoxi o alqueniloxi cada uno de ellos con hasta 6 átomos de carbono; y A representa un radical alquilenos con hasta 6 átomos de carbono; o una sal de adición de ácido del mismo.

10. Debe observarse que el derivado de alcanolamina obtenido mediante el proceso de la invención, posee un átomo de carbono asimétrico, en especial el átomo de carbono del grupo $-CHOH-$ en la cadena lateral de alcanolamina y que, por lo tanto, puede resolverse en las formas enantiomórficas ópticamente activas. Por lo menos una, y posiblemente ambas,

15. de estas formas enantiomórficas poseerán actividad bloqueante β -adrenérgica. Por lo tanto, puede observarse que esta invención avanza tanto a la forma racémica del derivado de alcanolamina como a cualquier forma enantiomórfica que posea actividad bloqueante β -adrenérgica. Debe observarse que la actividad bloqueante β -adrenérgica predomina normalmente en aquella forma enantiomórfica que tiene la configuración absoluta "S" del citado grupo $-CHOH-$.

20. Preferiblemente, el radical alquilo o hidroxialquilo R^1 contiene 3 ó 4 átomos de carbono y está ramifi-

25.



cado en el átomo de carbono α . R^1 puede ser, por ejemplo, el radical isopropilo, s-butilo, t-butilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, ciclopropilo, ciclo-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5. Un valor adecuado para R^2 cuando éste representa un radical acilo, es, por ejemplo, el radical acetilo o propionilo.

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

Un valor adecuado para R^3 cuando éste representa un radical alquilo, alquenilo, alcoxi o alqueniloxi, es, por ejemplo, el radical metilo, etilo, n-propilo, alilo, metoxi, isopropoxi o aliloxi.

15. El radical alquilenno A puede tener de 1 a 4 átomos de carbono. Un valor adecuado para A es, por ejemplo, el radical metileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno o etilideno (-CH-).



20. Una sal de adición de ácido adecuada de un derivado de alcanolamina de la invención, es, por ejemplo, una sal derivada de un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o una sal derivada de un ácido orgánico, por ejemplo, un oxalato, lactato, tartrato, acetato, salicilato, citrato, benzoato, β -naftoato, adipato ó 1,1-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato), o una sal derivada de una resina sintética acídica, por ejemplo, una resina de poliestireno sulfonada, por ejemplo, "Zeo-Karb" 225 ("Zeo-Karb" es una marca registrada).

30. Un grupo preferido de derivados de alcanolamina

402478

- 4 -



de la invención, comprende compuestos de la fórmula antes dada en la que R^1 representa el radical isopropilo ó t-butilo, R^2 representa el radical ciano, R^3 representa hidrógeno y A representa un radical alquileo de cadena recta de 3 a 5 átomos de carbono, y las sales de adición de ácido de los mismos.

Los derivados de alcanolamina específicos de la invención, son aquellos más adelante descritos en los ejemplos. Entre éstos, los compuestos preferidos en virtud de su elevada actividad bloqueante β -adrenérgica son: 1-o-(3-cianopropoxi)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol; 1-m-(3-cianopropoxi)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol y 1-p-(3-cianopropoxi)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol y las sales de adición de ácido de los mismos.

El derivado de alcanolamina de la invención, puede prepararse mediante cualquier proceso químico conocido para la manufactura de compuestos químicamente análogos.

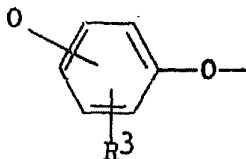
Según la presente invención, el procedimiento para preparar dichos derivados de alcanolamina, comprende ensamblar en secuencia, mediante síntesis químicas, los cinco radicales:

(i) un radical alquileo de fórmula:



en la que R^2 y A se definen como anteriormente;

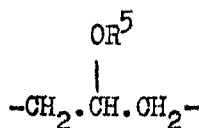
(ii) un radical fenoxi de fórmula:



en la que R^3 se define como anteriormente;



(iii) un radical oxigenado de tres carbonos, de fórmula:



en la que R^5 representa hidrógeno o un grupo protector.

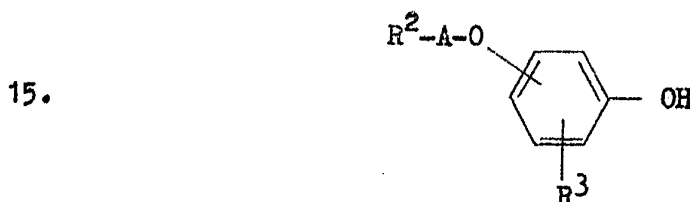
5. (iv) un radical imino de fórmula $-\text{NR}^6-$, en donde R^6 representa hidrógeno o un grupo protector; y

(v) un radical de fórmula $-\text{R}^1$, en donde R^1 se define como anteriormente;

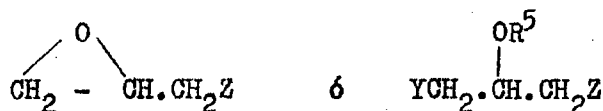
10. tras lo cual en el caso de que uno o ambos radicales R^5 y R^6 represente un grupo protector, se separa uno o los dos grupos protectores.

Las diversas etapas del ensamblaje pueden realizarse en cualquier orden posible. Así, por ejemplo:

(a) un fenol de fórmula:



en la que R^2 , R^3 y A se definen como anteriormente, puede hacerse reaccionar primeramente con un derivado oxigenado de tres carbonos, por ejemplo, un compuesto de fórmula:



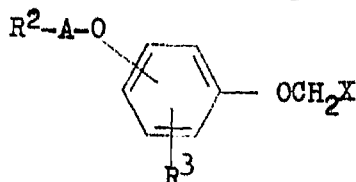
20. en donde R^5 se define como anteriormente, Y representa un radical desplazable y Z representa el radical hidroxilo o un radical desplazable. En el caso de que Z sea un radical hidroxilo, el compuesto intermediario obtenido se hace reaccionar adicionalmente con un reactivo que desplace al radical

402478

- 6 -



hidroxi primario Z con un radical desplazable Y. El producto resultante, el cual es un compuesto de fórmula:



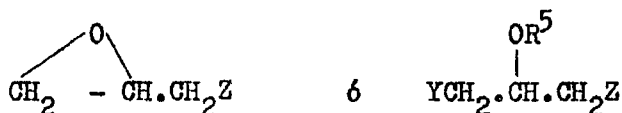
en la que R^2 , R^3 y A se definen como anteriormente y X representa el grupo $-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2$, ó el grupo

5.

$$\begin{array}{c}
 \text{OR}^5 \\
 | \\
 -\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{Y}
 \end{array}$$
 en donde R^5 e Y se definen como anteriormente, o que es, cuando R^5 representa hidrógeno, una mezcla de dichos compuestos en donde X tiene ambos significados anteriormente dados, se hace reaccionar entonces con una amina de fórmula $\text{R}^1\text{R}^6\text{NH}$, en donde R^1 y R^6 se definen como anteriormente, o con un precursor de dicha amina.

10.

(b) Un derivado oxigenado de tres carbonos, por ejemplo, un compuesto de fórmula:



15.

en donde R^5 , Y y Z se definen como anteriormente, se hace reaccionar con una amina de fórmula $\text{R}^1\text{R}^6\text{NH}$, en donde R^1 y R^6 se definen como anteriormente, o con un precursor de dicha amina. Si Z representa el radical hidroxi, el compuesto intermedio obtenido se hace reaccionar entonces con un

20.

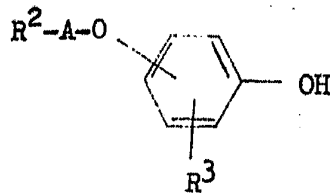
reactivo que desplazará al radical hidroxi primario Z con un radical desplazable Y. El producto resultante, el cual es un compuesto de fórmula $\text{XCH}_2\cdot\text{NR}^1\text{R}^6$, en donde R^1 , R^6 y X se definen como anteriormente, o que es, cuando R^5 representa hidrógeno, una mezcla de dichos compuestos en donde

25.

X tiene ambos significados anteriormente dados, se hace reaccionar entonces con un fenol de fórmula:

20778

402478 - 7 -



en la que R^2 , R^3 y A se definen como anteriormente.

5. Un valor adecuado para Y, o para Z cuando ésta representa un radical desplazable, es, por ejemplo, un átomo de halógeno, por ejemplo, el átomo de cloro o de bromo, o un radical sulfonyloxi, por ejemplo, un radical alcanosulfonyloxi de hasta 6 átomos de carbono o un radical arenosulfonyloxi de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metanosulfonyloxi, bencenosulfonyloxi o tolueno-p-sulfonyloxi.
- 10.

- Un reactivo adecuado que desplazará al radical hidroxilo primario Z con un radical desplazable Y, es, por ejemplo, un agente de halogenación, por ejemplo, un haluro de tionilo, por ejemplo, cloruro o bromuro de tionilo, o un agente de sulfonylación, por ejemplo, un haluro de alcanosulfonylo o un haluro de arenosulfonylo, por ejemplo, cloruro de metanosulfonylo, cloruro de bencenosulfonylo o cloruro de tolueno-p-sulfonylo.
- 15.

- La reacción que comprende un reactante de fenol puede realizarse en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico, o una base orgánica, por ejemplo, piperidina. Alternativamente, puede emplearse como material de partida un derivado de metal alcalino del reactante fenol, por ejemplo, el derivado sódico o potásico. La reacción puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo, metanol o etanol, y puede acelerarse o completarse.
- 20.
- 25.

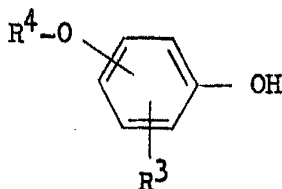


se mediante la aplicación de calor, por ejemplo, calentando hasta el punto de ebullición del diluyente o disolvente.

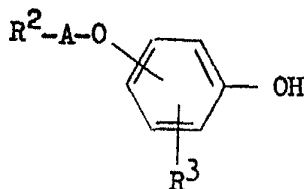
- La reacción que implica una amina de fórmula R^1R^6NH puede realizarse a temperatura ambiente o puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor, por ejemplo, calentando a una temperatura de 90-110°C; puede realizarse a presión atmosférica o a una presión elevada, por ejemplo, calentando en un recipiente sellado; y puede realizarse en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo, metanol o etanol, o un exceso de la amina de fórmula R^1R^6NH , en donde R^1 y R^6 se definen como anteriormente, puede utilizarse como diluyente o disolvente.

- Un precursor adecuado de la amina de fórmula R^1R^6NH es, por ejemplo, una urea de fórmula $R^1R^6N.CO.NR^1R^6$, en donde R^1 y R^6 se definen como anteriormente. La reacción que implica una urea puede realizarse en un diluyente o disolvente de elevado punto de ebullición, por ejemplo, tetralina, decalina o benzonitrilo, y puede realizarse a una temperatura comprendida entre 150 y 220°C.

- (c) La serie de reacciones descritas bajo (a) o (b) anteriores, pueden realizarse con la excepción de que un fenol de fórmula:

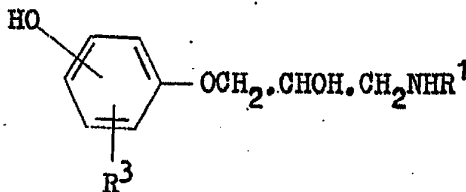


- en la que R^3 se define como anteriormente y R^4 significa hidrógeno o un grupo protector, se utiliza en lugar del fenol de fórmula:

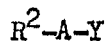




El grupo protector R^4 , si está presente, se separa y el producto resultante, que es un compuesto fenólico de fórmula:



5. en la que R^1 y R^3 se definen como anteriormente, o una sal metálica del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:

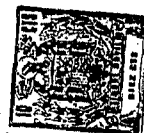


en la que R^2 , A e Y se definen como anteriormente.

10. Una sal metálica adecuada del material de partida es, por ejemplo, una sal de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica o la sal de talio. Si no se emplea una sal metálica, la reacción puede efectuarse en presencia de un agente aceptor de ácido. La reacción puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo, etanol o dimetilformamida, y puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor, por ejemplo, calentando a una temperatura de hasta 150°C .

15. (d) La serie de reacciones descritas bajo (a) ó (b) ó (c) anteriores, puede realizarse con la excepción de que una amina de fórmula $R^6\text{NH}_2$ se utiliza en lugar de una amina de fórmula $R^1R^6\text{NH}$, observándose que cuando R^6 representa hidrógeno, la amina es amoníaco. El radical R^1 puede insertarse entonces como una etapa separada, por ejemplo, mediante la reacción del producto final de la serie de reacciones descritas bajo (a) ó (b) ó (c) anteriores, con un compuesto de fórmula R^1Y , en donde R^1 e Y se definen como

25.



- anteriormente, o, cuando R^6 representa hidrógeno, mediante la reacción bajo condiciones reductoras del producto final de la serie de reacciones descritas bajo (a) ó (b) ó (c) anteriores, con un compuesto carbonílico de fórmula $R^7.CO.R^8$, en donde R^7 representa un radical alquilo y R^8 un radical alquilo o alquilo sustituido, o en donde R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono adyacente, forman un radical cicloalquilo, de modo que el radical $-CHR^7R^8$ tiene el mismo significado que el establecido anteriormente para R^1 .
5. Un compuesto particularmente adecuado de fórmula R^1Y es el bromuro de isopropilo. La reacción que implica un compuesto de fórmula R^1Y puede realizarse convenientemente en presencia de una base, por ejemplo, carbonato sódico o potásico, en un diluyente o disolvente, por ejemplo, etanol o isopropanol, a una temperatura elevada, por ejemplo, al punto de ebullición del diluyente o disolvente.
10. Las condiciones reductoras adecuadas para la reacción que implica al compuesto carbonílico, son aquellas proporcionadas por la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio o platino, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo, en uno o más disolventes seleccionados entre agua, etanol y un exceso del compuesto carbonílico empleado como material de partida, o mediante la presencia de un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo, borohidruro sódico o cianoborohidruro de litio, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo, en uno o más disolventes seleccionados entre agua, etanol, metanol y un exceso del compuesto carbonílico empleado como material de partida. Debe entenderse que cuando en el material de partida R^2 representa el radical ciano, o R^3 re-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- presenta un átomo de halógeno o un radical alquenoilo o alquenoiloxi, no se utilizan preferiblemente hidrógeno y un catalizador de hidrogenación para proporcionar las condiciones reductoras, con el fin de evitar que el radical R^2 ó R^3 sea afectado por la hidrogenación catalítica.
5. (e) Un compuesto en donde uno o ambos radicales R^5 y R^6 representan un grupo protector, pueden prepararse mediante la serie de reacciones descritas bajo (a) ó (b) ó (c) ó (d) anteriores. Alternativamente, puede introducirse un grupo protector adecuado, por medios convencionales, en un compuesto intermedio en cualquiera de las etapas anteriores a la etapa final.
10. Un valor adecuado para R^4 cuando éste representa un grupo protector es, por ejemplo, un radical hidrogenolizable, por ejemplo, un radical α -arilalquilo, α -arilalcoxi-carbonilo ó α -arilalcoxi-metilo, por ejemplo, el radical bencilo, benciloxycarbonilo o benciloximetilo.
15. Un valor adecuado para R^5 cuando éste representa un grupo protector, es, por ejemplo, un radical hidrogenolizable, como se ha definido para R^4 , o un radical acilo, por ejemplo, un radical alcanilo de hasta 20 átomos de carbono o un radical aroilo de hasta 10 átomos de carbono, o un radical α -alcoxilalquilo (es decir, un radical que forma con el radical oxigenado de tres carbonos un radical acetal), por ejemplo, el radical tetrahidropiraniilo.
20. Un valor adecuado para R^6 cuando éste representa un grupo protector es, por ejemplo, un radical hidrogenolizable como se ha definido para R^4 , o un radical acilo como se ha definido para R^5 , o un radical carbamoilo, por ejemplo, un radical de fórmula $-\text{CONHR}^1-$ en donde R^1 se define
- 25.
- 30.

402478

- 12 -



como anteriormente.

- Alternativamente, R^5 y R^6 pueden unirse conjuntamente de forma que uno de los grupos protectores sirva para proteger tanto al átomo de oxígeno como al de nitrógeno. Dicho grupo protector puede ser, por ejemplo, el radical carbonilo (-CO-), de modo que forme, junto con los átomos de oxígeno y nitrógeno adyacentes y los dos átomos de carbono del radical de tres carbonos, un núcleo oxazolidinona, o puede ser un radical de fórmula $-CHR^9-$, en donde R^9 es hidrógeno o un radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono o un radical arilo de hasta 10 átomos de carbono, de modo que forma, junto con los átomos de oxígeno y nitrógeno adyacentes y dos átomos de carbono del radical de tres carbonos, un núcleo oxazolidina.
5. El grupo protector hidrogenolizable R^4 ó R^5 ó R^6 , puede separarse, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo, etanol o etanol acuoso.
10. El proceso puede acelerarse o completarse mediante la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico u oxálico.
15. El grupo protector acilo R^5 ó R^6 , o el grupo protector carbamoilo R^6 , o el grupo protector carbonilo formado por R^5 y R^6 conjuntamente, puede separarse mediante hidrólisis en presencia de una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, en un diluyente o disolvente, por ejemplo, agua, metanol, etanol o una mezcla de los mismos.
20. El grupo protector α -alcoxiálquilo R^5 ó R^6 , o
- 25.
- 30.



ópticamente activo adecuado es, por ejemplo, ácido (+)-6 (-)-0,0-di-p-toluitartárico.

- El proceso de resolución puede facilitarse mediante tratamiento del derivado de alcanolamina parcialmente resuelto en forma de la base libre obtenida después de una simple cristalización fraccionada de la mezcla diastereoisomérica de sales, con un agente solubilizante, por ejemplo, una amina primaria, por ejemplo, alilamina, en un diluyente o disolvente relativamente no polar, por ejemplo, éter de petróleo.
- 5.
- 10.

El derivado de alcanolamina de la invención, en forma de la base libre, puede convertirse en una sal de adición de ácido del mismo, mediante reacción con un ácido, por medios convencionales.

- 15.
- 20.
- 25.
- Como anteriormente se ha establecido, el derivado de alcanolamina de la invención, y sus sales de adición de ácido, poseen actividad bloqueante β -adrenérgica. Esta actividad puede determinarse mediante la reversión de la taquicardia inducida por isoprenalina en ratas o gatos, un ensayo standard para la determinación de la actividad bloqueante β -adrenérgica. Los derivados de alcanolamina preferidos de la invención son de 2 a 5 veces más activos como agentes bloqueantes β -adrenérgicos que el practolol. A dosis de un derivado de alcanolamina de la invención que producen un bloqueo β -adrenérgico eficaz en ratas o gatos, no son aparentes síntomas de toxicidad.

- 30.
- En adición, algunos de los derivados de alcanolamina de la invención poseen actividad bloqueante β -adrenérgica selectiva, tal como se demuestra mediante la liberación relativa del antagonismo de la vasodilatación induci-



- da por isoprenalina en gatos o de la liberación producida por isoprenalina de broncoespasmos inducidos por histamina en los cobayos. Los compuestos que exhiben esta acción selectiva muestran un grado superior de selectividad en el bloqueo de los β -receptores cardiacos que los β -receptores en los recipientes sanguíneos periféricos y en el músculo bronquial. De este modo, puede seleccionarse una dosis para uno de tales compuestos, en la cual el compuesto bloquea las acciones inotrópicas y cronotrópicas cardiacas de una catecolamina (por ejemplo, isoprenalina, es decir, 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol) pero no bloquea la relajación del músculo liso traqueal producida por la isoprenalina o la acción vasodilatadora periférica de la isoprenalina. Debido a esta acción selectiva, uno de estos compuestos puede emplearse convenientemente junto con un broncodilatador simpatomimético, por ejemplo, isoprenalina, orciprenalina, adrenalina o efedrina, en el tratamiento del asma y de otras enfermedades que obstruccionan las vías respiratorias, tanto más cuanto que el compuesto selectivo inhibirá sustancialmente los efectos estimulatorios indeseados del broncodilatador sobre el corazón pero no impedirá el efecto terapéutico deseable del broncodilatador.
5. 10. 15. 20.

El derivado de alcanolamina de la invención puede administrarse a animales de sangre caliente, incluyendo el hombre, en forma de una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, por lo menos un derivado de alcanolamina de la invención, o una sal de adición de ácido del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para el mismo.

25. 30. Una composición adecuada es, por ejemplo, una ta-



bleta, cápsula, solución o suspensión acuosa u oleosa, emulsión, solución o suspensión acuosa u oleosa inyectable, polvo dispersable, formulación en spray o en aerosol.

- La composición farmacéutica puede contener, además
5. del derivado de alcanolamina de la invención, una o más drogas seleccionadas entre los sedantes, por ejemplo, fenobarbitona, meprobamato, clorpromazina y las drogas sedantes de benzodiazepina, por ejemplo, clordiazepóxido y diazepam;
 10. vasodilatadores, por ejemplo, trinitrato de glicerilo, ts-tranitrato de pentaeritritol y dinitrato de isosórbido; diuréticos, por ejemplo, clorotiazida; agentes hipotensivos, por ejemplo, reserpina, betanidina y guanatidina; depresivos miocardiales, por ejemplo, quinidina; agentes empleados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, bezhexol; agentes cardiotónicos, por ejemplo, preparaciones digitales; y broncodilatadores simpatomiméticos, por ejemplo, isoprenalina, orciprenalina, adrenalina y efefrina.
 - 15.

- Cuando se utilizan para el tratamiento de enfermedades del corazón, por ejemplo, angina de pecho y arritmias cardíacas, o para el tratamiento de la hipertensión, en el hombre, el derivado de alcanolamina deberá ser administrado al hombre en una dosis oral total comprendida entre 20 y 600 mg. por día, en dosis espaciadas en intervalos de 6 - 8 horas, o en una dosis intravenosa comprendida entre 1 y 20 mg. Las formas de dosificación oral preferidas son las tabletas o cápsulas que contienen entre 10 y 100 mg, preferiblemente 10 mg. ó 40 mg, de ingrediente activo. Las formas de dosificación intravenosa preferidas, son las soluciones acuosas estériles del derivado de alcanolamina o de una sal de adición de ácido no tóxica del mismo, que contiene entre
- 20.
 - 25.
 - 30.



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

La invención se ilustra pero no se limita por los siguientes ejemplos:

5.

EJEMPLO 1

Se agita, a temperatura de laboratorio, durante 24 horas, una mezcla de cianuro de 3-(p-hidroxifenoxi)propilo (1,3 g), agua (50 ml), hidróxido sódico (0,35 g) y epíclorhidrina. Se añade cloroformo (20 ml) y la capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad.

10.

Una mezcla del epóxido así obtenido (1,0 g) e isopropilamina (40 ml), se calienta a 95-100°C, durante 24 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se distribuye entre cloroformo (40 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2N (40 ml). La capa acuosa acídica se separa y se alcaliniza con carbonato sódico sólido y la mezcla se extrae dos veces con cloroformo (40 ml cada vez). Los extractos combinados se secan y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida, y la base libre oleosa residual se convierte en el oxalato de la misma por reacción con ácido oxálico en solución etérea. La sal se cristaliza en acetona, obteniéndose el hidrógeno oxalato de 1-p-(3-cianopropoxi)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 91-94°C.

15.

20.

25.

EJEMPLO 2

Se repite el procedimiento del ejemplo 1 excepto que se emplea 1-(p-hidroxifenoxi)acetona en lugar de cianuro de 3-(p-hidroxifenoxi)propilo y se emplea t-butilamina en lugar de isopropilamina, y la mezcla de epóxido y t-butilamina se mantiene a la temperatura de laboratorio durante

30.

402478 - 18 -



60 horas. Se obtiene el oxalato de 1-p-(2-oxopropoxi)fenoxi-3-t-butilamino-2-propanol, p.f. 199-202°C (cristalizado en etanol).

EJEMPLO 3

5. Una mezcla de cianuro de 4-(p-hidroxifenoxi)butilo (1,65 g), epiclorhidrina (10 ml) y una traza de piperidina, se calienta bajo reflujo durante 17 horas, y la piperidina y el exceso de epiclorhidrina se separan por evaporación bajo presión reducida. El residuo oleoso, que consiste en una mezcla de 1,2-epoxi-3-p-(4-cianobutoxi)fenoxipropano y 1-cloro-3-p-(4-cianobutoxi)fenoxi-2-propanol, se disuelve en una mezcla de n-propanol (25 ml) e isopropilamina (10 ml) y la solución se calienta bajo reflujo, durante 17 horas, y luego se evapora hasta sequedad. El residuo se extracta con ácido clorhídrico acuoso caliente 2N (50 ml) y el extracto se lava dos veces con cloruro de metileno (100 ml cada vez), se basifica con una solución acuosa de hidróxido sódico 2N y se extracta tres veces con cloruro de metileno (100 ml cada vez). Los extractos combinados se secan y evaporan hasta sequedad y el residuo se disuelve en acetato de etilo. Se añade una solución de ácido oxálico en acetato de etilo, la mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en etanol. De este modo, se obtiene el oxalato de 1-p-(4-cianobutoxi)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 160-161°C.

EJEMPLO 4

30. Se repite el procedimiento del ejemplo 3, excepto que se emplea la amina apropiada en lugar de isopropilamina, obteniéndose el oxalato de 1-p-(4-cianobutoxi)fenoxi-3-t-butilamino-2-propanol, p.f. 191-193°C; oxalato de 1-p-



(4-cianobutoxi)fenoxi-3-ciclopropilamino-2-propanol, p.f. 120-122°C; y oxalato de 1-p-(4-cianobutoxi)fenoxi-3-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)amino-2-propanol, p.f. 110-112°C.

EJEMPLO 5

5. Se repite el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se emplea el fenol apropiado en lugar de cianuro de 3-(p-hidroxifenoxi)propilo, obteniéndose hidrógeno oxalato de 1-p-(5-cianopentiloxi)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 139-141°C; 1- $\sqrt{4}$ -(3-cianopropoxi)-2-metoxifenoxi- $\sqrt{7}$ -3-isopropilamino-2-propanol (un aceite a partir del cual no se obtiene ninguna sal cristalina, pero su estructura es confirmada por espectroscopia de resonancia magnética protónica y por espectroscopia de masa); y oxalato de 1- $\sqrt{2}$ -bromo-4-(4-cianobutoxi)fenoxi- $\sqrt{7}$ -3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 97-100°C.
- 10.
- 15.

Los diversos fenoles empleados como materiales de partida, pueden obtenerse en la forma siguiente:

Cianuro de 5-(p-hidroxifenoxi)pentilo

- Una mezcla de p-benciloxifenol, cianuro de 5-bromopentilo y etóxido sódico, se calienta bajo reflujo en solución en etanol, durante tres horas. Se obtiene el cianuro de 5-(p-benciloxifenoxi)pentilo, p.f. 72-75°C. Una solución de este compuesto en etanol se sacude con hidrógeno, en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5 %, a la temperatura de laboratorio y presión atmosférica. Se obtiene así el cianuro de 5-(p-hidroxifenoxi)pentilo, p.f. 62-63°C, después de la cristalización en tolueno.
- 20.
- 25.

Cianuro de 3-(4-hidroxi-3-metoxifenoxi)propilo

- Este compuesto, p.f. 59-60°C después de la cristalización en una mezcla de tolueno y petróleo ligero,
- 30.

402478-20 -



puede obtenerse a partir de 3-metoxi-4-benciloxifenol y cianuro de 3-bromopropilo, en forma análoga a la descrita en el párrafo anterior. El cianuro de 3-(4-benciloxi-3-metoxifenoxi)propilo intermedio tiene un p.f. de 69-70°C

5. después de la cristalización en etanol.

Cianuro de 4-(3-bromo-4-hidroxifenoxi)butilo

Se broma el cianuro de 4-(p-hidroxifenoxi)butilo con bromo, en una solución de cloruro de metileno, a la temperatura de laboratorio. Se obtiene así el cianuro de 4-(3-bromo-4-hidroxifenoxi)butilo, p.f. 66°C, después de la cristalización en etanol.

10.

EJEMPLO 6

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1 excepto que se emplea cianuro de 3-(o-hidroxifenoxi)propilo en lugar de cianuro de 3-(p-hidroxifenoxi)propilo. Se obtiene así 1-o-(3-cianopropoxi)fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 86-87°C, después de la cristalización en etanol.

15.

El cianuro de 3-(o-hidroxifenoxi)propilo (p.f. 68-70°C después de la cristalización en etanol) empleado como material de partida, puede obtenerse a partir de o-benciloxifenol y cianuro de 3-bromopropilo, seguido por hidrogenolisis del compuesto intermedio obtenido, mediante un procedimiento similar al descrito en la segunda parte del ejemplo 5.

20.

25.

EJEMPLO 7

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que se emplea cianuro de 3-(m-hidroxifenoxi)propilo en lugar de cianuro de 3-(p-hidroxifenoxi)propilo.

30.

Se obtiene así el hidrógeno oxalato de 1-m-(3-cianopropoxi)-



fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol, p.f. 131-132°C después de la cristalización en etanol.

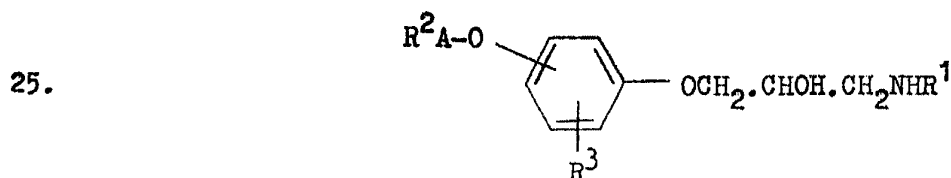
5. El cianuro de 3-(m-hidroxifenoxi)propilo (p.f. 73-74°C después de la cristalización en agua) empleado como material de partida, puede obtenerse mediante la reacción de resorcinol con cianuro de 3-bromopropilo, en una solución en acetona, en presencia de carbonato potásico anhidro y una traza de yoduro potásico.

N O T A

=====

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace
15. constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 13720/71 de 7 de mayo de 1971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que
20. se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ALCANOLAMINA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de alcanolamina, de fórmula:



en la que R¹ representa alquilo, hidroxialquilo o ciclo-

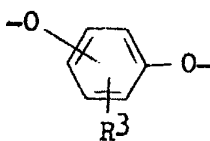
402478

- 22 -

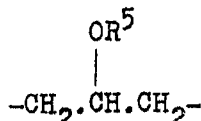


alquilo conteniendo cada uno hasta 6 átomos de carbono;
 R^2 representa el radical ciano o un radical acilo de hasta 6 átomos de carbono; R^3 representa hidrógeno o un átomo de halógeno o un radical alquilo, alqueniilo, alcoxi o alqueniiloxi conteniendo cada uno hasta 6 átomos de carbono;
5. y A representa un radical alquilenilo de hasta 6 átomos de carbono; y las sales de adición de ácido de los mismos; caracterizado porque comprende ensamblar en secuencia, mediante síntesis químicas los cinco radicales:

10. (1) un radical alquilenilo de fórmula R^2-A-
(2) un radical fenoxi de fórmula:



- (3) un radical oxigenado de 3 carbonos de fórmula:



15. en la que R^5 representa hidrógeno o un grupo protector,
(4) un radical imino de fórmula $-\text{NR}^6-$, en donde R^6 es hidrógeno o un grupo protector, y
(5) un radical de fórmula $-\text{R}^1$,
en cuyas fórmulas R^1 , R^2 , R^3 y A se definen como anteriormente;
20. tras lo cual se separan uno o dos grupos protectores en el caso de que uno o ambos radicales R^5 y R^6 representen un grupo protector; tras lo cual, puede resolverse un derivado de alcanolamina racémico en los enantiomorfos ópticamente activos del mismo; y/o tras lo cual puede convertirse el producto, en el caso de que se encuentre en
25. forma de la base libre, en una sal de adición de ácido del

