



408190

Int. Cl.² C07D // A61K

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de EGYT Gyógyszervegyés-
zeti Gyár, de nacionalidad húngara, con domicilio en 30, Keresz-
turi ut, Budapest X., (Hungria), y que ha de recaer sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-ISOPROPILAMINO-3-(4LACETAMIDO-
FENOXI)-2-PROPANOL"

5

=====
Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el
territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de pre-
paración de 1-isopropilamino-3-(4acetamidofenoxi)-2-propanol,
comforme se describe a continuación.

10



408190

Esta invención se relaciona con un nuevo procedimiento de preparación de 1-isopropilamino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol y de sus sales de adición ácidas.

5 Recientemente han adquirido una particular importancia las sustancias de actividad influenciadora de la circulación que contienen una estructura básica fenoxipropanolamina. Se atribuyen unas propiedades farmacológicas particularmente ventajosas a los derivados N-isopropílicos, así como a los compuestos que tienen 10 diferantes sustitutivos (frecuentemente electronegativos) en el anillo aromático. El 1-isopropilamino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol, compuesto preparado mediante el procedimiento según la invención, se caracteriza también por dichos aspectos estructurales.

15 Se han descrito hasta ahora varios métodos para la preparación del anterior compuesto y de sus análogos estructurales (Memoria belga nº 746.107, Memorias británicas Nos. 1.185.044, 1.185.046 y 1.078.852), pero sólo podría emplearse uno de ellos en la industria con resultados aceptables. Este procedimiento, descrito en la Memoria británica nº 1.078.852, conduce a un producto de limitado grado de pureza, que ha de someterse a varias 20 operaciones de purificación a fin de obtener una sustancia utilizable para fines médicos. De acuerdo con este procedimiento conocido, el 1-isopropilamino-3-4'-acetamidofenoxi-2-propanol se obtiene mediante reacción de p-acetamido-fenol con epiclorohidrina y división del anillo oxirano del producto intermedio 1-(4'-acetamidofenoxi)-2,3-epoxipropano. Debido a las siguientes operaciones de purificación, destinadas en primer lugar a la separación del subproducto 2,5-bis-(4'-acetamidofenoximetil)-dioxano, podría conseguirse una producción o rendimiento total del 40% aproximadamente, 25 calculado para el producto puro.

30

408190



Surgen otras dificultades del hecho de que el producto buscado contiene una mitad amida ácida sensible tanto a medios ácidos como alcalinos; por consiguiente, la reacción y purificación deberán efectuarse bajo condiciones casi neutras.

5 Hemos descubierto ahora la posibilidad de obtener 1-iso-propilamino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol de elevado grado de pureza efectuando la síntesis a través de un producto intermedio que puede prepararse con buenos rendimientos y en estado puro a partir de una sustancia inicial obtenible por métodos conocidos.

10

Como es sabido, los componentes aminos u oxos de bases Schiff pueden sustituirse por otros compuestos aminos u oxos, respectivamente (J. Chem. Soc. "6", 1968, 1514; Bull. Chem. Soc. Japón 42, 1329/1969/). Hemos descubierto ahora que cuando se someten 15 las adecuadas bases Schiff a hidrogenación catalítica en presencia de acetona, la reacción de sustitución conduce a la formación continua del correspondiente derivado N-isopropilideno.

15

De acuerdo con el procedimiento de la invención, se reacciona 1-amino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol con un aldehído aromático y el derivado arilideno obtenido (base Schiff) se hidrogena en presencia de acetona para formar el correspondiente derivado N-isopropílico, de manera sencilla y con un excelente rendimiento.

20

Más particularmente, se reacciona 1-amino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol con un aldehído aromático, preferiblemente con 25 benzaldehído, piperonal o anisalaldehído, se separa y disuelve en un disolvente orgánico la base Schiff obtenida (derivado N-arilideno), se somete la solución a hidrogenación catalítica en presencia de acetona y finalmente se aísla el producto obtenido en forma de base libre o de sal, preferiblemente hidrocioruro, del mismo. Como disolvente orgánico, puede emplearse preferiblemente un 30

30

408190



alcohol alifático inferior, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, etc. De acuerdo con un método particularmente preferido de la invención, la hidrogenación se lleva a cabo en solución acetonica, es decir, el reactivo acetónico actúa también como disolvente.

5

Las bases Schiff intermedias se forman con excelentes rendimientos y pueden separarse fácilmente en estado cristalino. Las sustancias cristalinas no contienen prácticamente ninguna impureza. El producto final preparado a partir de estas bases Schiff con muy buen rendimiento es de elevada pureza y puede emplearse directamente para fines médicos sin ninguna operación de purificación adicional.

10

Tanto el 1-amino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol inicial como las bases Schiff intermedias son nuevos compuestos. La sustancia inicial puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos. En el Ejemplo 1 se describe un método de preparación de la sustancia inicial.

15

La invención se ilustra adicionalmente con ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos.

20

Ejemplo 1

Se agita a temperatura ambiente y durante 6 horas una mezcla de 41,4 g (0,2 mol) de 3-(4'-acetamidofenoxi)-1,2-epoxipropano y 300 ml de solución alcohólica saturada de amoníaco, se evapora en vacío luego la solución formada y se disuelve el residuo en un volumen igual de éter. Después de media hora de reposo, se filtra la sustancia cristalina separada, se lava con una pequeña cantidad de alcohol y se seca. Se obtienen 41 g (92%) de 1-amino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol, con p.f. de 166-167°C.

25



408 190

Análisis para $C_{11}H_{16}N_2O_3$:

Calculado: C = 58,91%; H = 7,19%; N = 12,49%

Observado: C = 59,10%; H = 7,24%; N = 12,17%

Ejemplo 2

5 Se disuelven 22,4 g (0,1 mol) de 1-amino-3-(4'-acetamido-
fenoxi)-2-propanol (compuesto obtenido como se describe en el
ejemplo 1) y 15 g (0,11 mol) de anisaldehído en 200 ml de etanol
y se hierve la solución durante una hora. Seguidamente se destila
el grueso del etanol y se disuelve el residuo en 120 ml de éter.
10 La cristalización tiene lugar en unos minutos. Se deja reposar la
mezcla durante varias horas y luego se filtra la sustancia crista-
lina, se lava con éter y se seca. Se obtienen 32 g (93,5%) de
1-(4'-metoxibenzal)-amino-3-(4"-acetamidofenoxi)-2-propanol, con
p.f. de 156-157°C.

15 Análisis para $C_{19}H_{22}N_2O_4$:

Calculado: C = 66,65%; H = 6,47%; N = 8,18%

Observado: C = 64,60%; H = 6,44%; N = 8,18%

Ejemplo 3

20 Se hierve durante una hora una solución de 22,4 g (0,1
mol) de 1-amino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol (compuesto pre-
parado como se describe en el ejemplo 1) y 16,5 g (0,11 mol) de
piperonal en 200 ml de etanol y seguidamente se vierte la mezcla
en 600 ml de agua helada. La sustancia cristalina separada se
lava con alcohol acuoso al 50% y se seca, obteniéndose 32,5 g
25 (91%) de 1-(3',4'-metilendioxi-benzal)-amino-3-(4"-acetamidofe-
nox)-2-propanol, con un p.f. de 125-126°C.

Análisis para $C_{19}H_{20}N_2O_5$:

Calculado : C= 64,03%; H = 5,65%; N = 7,88%

Observado : C=64,16%; H = 6,04%; N = 7,71%

408190



Ejemplo 4

Se procede como en el ejemplo 2, con la diferencia de que el anisaldehído es sustituido por 15 g (0,14 mol) de benzaldehído. Se obtienen 28 g (90%) de 1-benzalamino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol, con p.f. de 125-126°C.

Análisis para $C_{18}H_{20}N_2O_3$:

Calculado: C = 69,21%; H = 6,45%; N = 8,96%

Observado: C = 69,11%; H = 7,0% ; N = 8,88%.

Ejemplo 5

Se disuelven 17,1 g (0,05 mol) de 1-(4'-metoxibenzal)-amino-3-(4"-acetamidofenoxi)-2-propanol (compuesto obtenido como se describe en el ejemplo 2) en 200 ml de isopropanol. Se añaden a la solución 50 ml de acetona y 5 g de paladio sobre carbono al 5% y se hidrogena la mezcla a 20°C y a una presión de 10 atmósferas hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Seguidamente se separa el catalizador por filtración, se evapora el filtrado hasta un cuarto de su volumen original y se enfría el residuo. El 1-isopropilamino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol cristalino separado se filtra y lava sucesivamente con isopropanol y una gran cantidad de agua. Rendimiento: 11,7 g (88%); p.f. : 141 - 142 °C.

Ejemplo 6

Se suspenden 17,8 g (0,05 mol) de 1-(3',4'-metilenodioxibenzal)-amino-3-(4"-acetamidofenoxi)-2-propanol (compuesto preparado como se describe en el ejemplo 3) en 150 ml de acetona y se añaden a la suspensión 2 g de paladio sobre carbono. Se hidrogena la mezcla con agitación a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que es absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. Seguidamente se separa el catalizador por filtración, se evapora el filtrado claro y se cristaliza el residuo a partir de una pequeña cantidad de éter. Se filtra la sustancia crista-

408190



lina y se lava sucesivamente con etanol y agua. Se obtienen 12 g (90%) de 1-isopropilamino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol, de un p.f. de 141-142°C.

Ejemplo 7

5 Se disuelven 15,6 g (0,05 mol) de 1-benzalamino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol (compuesto preparado como se describe en el ejemplo 4) en 200 ml de metanol y se añaden a la solución 50 ml de acetona y 2 g de paladio sobre carbono. Se hidrogena la mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que es
10 absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. Seguidamente se separa el catalizador por filtración y se burbujea cloruro de hidrógeno gaseoso a través del filtrado. Se filtra el hidrocioruro de 1-isopropilamino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol cristalino separado y se lava con metanol frío hasta liberarse de ácido.
15 Rendimiento: 14 g (93%); p.f. : 140-141°C.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, con domicilio en 30, Kereszturi ut, Budapest X., (Hungria), lo especificado en las siguientes
20 reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento de preparación de 1-isopropilamino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol o de sus sales, en el que se reacciona 1-amino-3-(4'-acetamidofenoxi)-2-propanol con un aldehído aromático, se separa el derivado N-arilideno obtenido, se hidrogena
25 luego en un medio disolvente orgánico en presencia de acetona y el producto obtenido se separa en forma de la base libre o como su sal de adición ácida.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado en que el aldehído aromático es anisaldehído, piperonal o benzaldehído.
30

Re

408190



3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado en que la hidrogenación se lleva a cabo en un alcohol alifático.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado en que la hidrogenación se lleva a cabo en un medio acetónico.

5 5ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1-ISOPROPILAMINO-3-(4'-ACETAMIDOFENOXI)-2-PROPANOL".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

10

Madrid, 2 de Noviembre de 1.972

P.A. de EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár

Victor Gil Vega