



28 ABR. 1944

F.C. 21-IV-75

414204

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07c

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:

5

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ISOPROPILAMINAS"

=====

Memoria Descriptiva

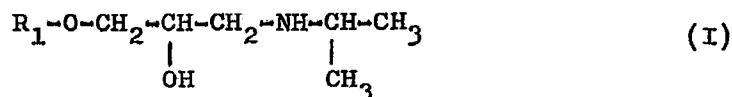
El registro de la Patente de Invención que se solicita  
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el  
territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento de pre-  
paración de isopropilaminas, conforme se describe a continuación.

10

- 414204



Esta invención se relaciona con un nuevo procedimiento de preparación de isopropilaminas de la fórmula general (I):



en la que  $R_1$  representa un grupo naftilo o tolilo.

5 Los compuestos de la fórmula general (I) poseen actividad beta-adrenérgico-bloqueadora y pueden emplearse ventajosamente en la terapia de condiciones arrítmicas, así como en la profilaxis de la "angina pectoris".

10 Se han descrito en la literatura varios procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I).

15 En la patente británica nº 994.918 se describen algunos procedimientos para la preparación de estos compuestos, entre los cuales ha de mencionarse la reacción de un 1-cloro-3-ariloxipropano-2-ol con isopropilamina, así como la reacción de fenol con 1-cloro-3-isopropilamino-propano-2-ol. Sin embargo, estos procedimientos sólo pueden utilizarse a escala de laboratorio, puesto que la preparación de los compuestos iniciales es difícil y los productos perseguidos pueden obtenerse con rendimientos de solo el 30% aproximadamente.

20 De acuerdo con otros métodos descritos en la citada patente británica, se reacciona un 3-ariloxi-1,2-epoxipropano con isopropilamina o amoníaco y en este último caso el 1-amino-3-ariloxipropano-2-ol obtenido se pone en contacto con acetona bajo condiciones reductoras. Sin embargo, la desventaja común de estos procedimientos es la de que cuando reacciona el compuesto epoxílico  
25 con amoníaco o una amina, se forma también un subproducto de 2,5-bis-(ariloximetil)-dioxano, que solo puede separarse del producto final mediante varias y difíciles operaciones de recrista-



414204

lización. Por consiguiente, el producto final puro sólo puede prepararse con un rendimiento de hasta el 40%, calculado sobre el compuesto fenólico inicial.

5 De acuerdo con la patente británica nº 1.079.534 y con la patente francesa nº 1.597.890, pueden prepararse compuestos de la fórmula general (I), en una sola operación, reaccionando el adecuado compuesto fenólico con epíclorohidrina e isopropilamina en presencia de etanol e hidróxido sódico, bajo presiones superatmosféricas. Sin embargo, bajo estas condiciones, se forman varios subproductos y el producto obtenido contiene una gran cantidad de impurezas.

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente holandesa nº 66, 04 255, los compuestos de la fórmula general (I) se preparan reaccionando un 1-amino-3-ari-loxi-propano-<sup>un</sup>-2-ol con/haluro isopropílico. Sin embargo, esta reacción no es selectiva y progresa con la formación de aminas cuaternarias y productos transesterificados; por consiguiente, también se forma en esta reacción un producto impuro que ha de someterse a varias operaciones de purificación.

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en DOS nº 2.018.263, se somete a hidrólisis una N-isopropil-5-ari-loxi-metil-oxazolidina para obtener los compuestos de la fórmula general (I). Sin embargo, este procedimiento consta de varias operaciones de reacción, puesto que uno de los compuestos iniciales, la N-bencilideno-isopropilamina, ha de prepararse en una operación separada. Bajo las condiciones de la hidrólisis, el benzaldehído y sus derivados sustituidos en el anillo bencénico se forman también como subproductos, que a su vez son convertidos muy fácilmente en los adecuados ácidos carboxílicos mediante oxidación. Tanto los aldehídos como los respectivos ácidos carboxílicos aparecen en el pro-

25

30



ducto final como impurezas y solo pueden separarse mediante varias y difíciles operaciones de purificación.

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en la patente francesa nº 1.545.327, los compuestos de la fórmula general (I) se preparan calentando el adecuado 3-amiloxi-1,2-epoxipropano a 190-195°C en presencia de N,N'-diisopropil-urea. La preparación del compuesto ureico inicial es bastante difícil y costosa, puesto que ha de reaccionarse un gran exceso de isopropilamina con fosgeno o isocianato isopropílico. Además, debido a la elevada  
10 temperatura de la reacción de condensación, el producto final puede experimentar una descomposición parcial.

Una desventaja común de los procedimientos industriales hasta ahora conocidos es la de que proporcionan un producto impuro y, debido a las adversas propiedades físico-químicas de las  
15 impurezas, difícilmente pueden separarse los subproductos del producto final mediante recristalización. Así, debido a las necesarias operaciones de purificación, los productos finales solo pueden obtenerse con un rendimiento máximo del 35 al 40%, calculado sobre el fenol inicial. Por lo tanto, ninguno de los  
20 métodos conocidos es capaz de proporcionar un producto que satisfaga los estrictos requisitos de calidad en un procedimiento industrial simple y económico.

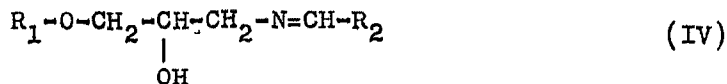
Hemos descubierto ahora que las isopropilaminas de la fórmula general (I) pueden prepararse con un adecuado grado de  
25 pureza mediante un procedimiento industrial económico si se parte de un producto intermedio que pueda prepararse en estado esencialmente puro y con un buen rendimiento a partir de una sustancia inicial conocida.

30 Como es sabido, los componentes aminos o, respectivamente, componentes oxos de bases Schiff pueden cambiarse mediante acción

414204



de otras aminas o compuestos oxos (J. Chem. Soc. "C" 1968, 1514; Bull. Chem. Soc. Japón, 42, 1329 /1969). Inesperadamente, hemos descubierto que una base Schiff de la fórmula general (IV):



5 en la que R<sub>1</sub> tiene los mismos significados definidos anteriormente y R<sub>2</sub> representa un grupo fenilo discrecionalmente sustituido con uno o más compuestos metoxilos o etoxilos o con un grupo metileno-dioxilo o nitro, puede convertirse en un derivado isopropilamino de la fórmula general (I), cuando se pone en contacto  
 10 con acetona bajo condiciones de hidrogenación catalítica.

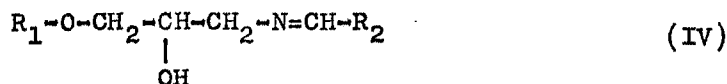
De acuerdo con el procedimiento de la invención, se reacciona una amina primaria de la fórmula general (II):



15 en la que R<sub>1</sub> tiene los mismos significados anteriormente definidos, con un aldehído aromático de la fórmula general (III):



en la que R<sub>2</sub> tiene los mismos significados antes definidos, y la base Schiff así obtenida, de fórmula general (IV):



20 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los mismos significados antes definidos, se somete a hidrogenación catalítica en presencia de acetona y discrecionalmente otro disolvente orgánico. El compuesto así obtenido, de fórmula general (I), puede convertirse en sus sales

- 6 - 414204



28 ABR 1966

de adición ácidas, si se desea.

Las bases Schiff de fórmula general (IV) pueden prepararse con rendimientos del 90% aproximadamente. Estos compuestos fácilmente cristalizables se hallan esencialmente libres de impurezas y proporcionan en la siguiente operación de reacción productos finales extremadamente puros, con rendimientos del 90% aproximadamente.

La hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente en acetona pura, es decir, sin ningún disolvente orgánico adicional.

Las aminas primarias iniciales de fórmula general (II) pueden prepararse por procedimientos conocidos, reaccionando un 3-ariloxi-2,3-epoxipropano con amoníaco (J. Med. Chem., 9, 155 /1966). El aldehído aromático más preferido de fórmula general (III) es el anisaldehído.

Como es sabido, los compuestos de tipo 2,5-bis(ariloximetil)-dioxano se forman como subproductos en la preparación convencional de las aminas de fórmula general (II), que sólo pueden separarse de las aminas mediante varias operaciones de purificación que causan grandes pérdidas. Sin embargo, el procedimiento según la invención permite separar estos subproductos en la preparación de las bases Schiff de fórmula general (IV). Así, estos subproductos no aparecen en el producto final y por consiguiente puede evitarse la laboriosa purificación del mismo.

Deberá indicarse que los compuestos de fórmula general (I), en la que  $R_1$  representa un grupo heterocíclico, tal como un grupo indolilo insustituído o sustituido, pueden prepararse también de acuerdo con el método de la invención. Sin embargo, la preparación de tales compuestos no se halla cubierta por el ámbito reivindicado.

El procedimiento de la invención se ilustra con detalle mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

414204

28



EJEMPLO 1

Preparación de 1-(4'-metoxi-benzal)-amino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol.

Se disuelven 21,7 g (0,1 mol) de 1-amino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol en 250 ml de benceno seco y se añaden a la solución 15 g de anisaldehído, Se hierve la mezcla de reacción y se separa el agua mediante destilación azeotrópica. Cuando deja de salir agua del sistema, se decolora la mezcla caliente con carbono, se filtra y se evapora el filtrado. Se filtra totalmente la sustancia cristalina separada y se lava con éter. Se obtienen 30,5 g (91%) de 1-(4'-metoxi-benzal)-amino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol; p.f.: 99-103°C (después de su recristalización a partir de isopropanol).

Análisis para la fórmula  $C_{21}H_{21}NO_3$ :

% calculado: C 75,20 H 6,31 N 4,18

% observado: C 75,62 H 6,39 N 4,23

De manera similar, se prepararon las siguientes bases Schiff:

1-(4'-nitro-benzal)-amino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol; p.f.: 115-118°C (acetona); 1-(3',4'-metilendioxi-benzal)-amino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol; p.f.: 72-74°C (etanol); y 1-(3',4',5'-trimetoxi-benzal)-amino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol; p.f.: 104-105°C.

EJEMPLO 2

Preparación de 1-isopropilamino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol.

Se disuelven 16,8 g (0,05 mol) de 1-(4'-metoxi-benzal)-amino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol en 180 ml de isopropanol y se añaden a la solución 50 ml de acetona y 2 g de catalizador de paladio sobre carbono con un contenido del 5% de paladio. Se hidrogena la mezcla bajo una presión de 10 atmósferas hasta que es absorbi-

414204

28



5 da la cantidad calculada de hidrógeno. Seguidamente se filtra el catalizador, se evapora el filtrado y se tritura el concentrado con una pequeña cantidad de isopropanol. El producto cristalino separado se filtra y lava con éter. Se obtienen 11,5 g (88,5%) de 1-isopropilamino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol; p.f.: 94-96°C (después de su recristalización a partir de isopropanol).

Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{21}NO_2$ :

% calculado: C 74,10 H 8,16 N 5,40

% observado: C 73,81 H 8,20 N 5,32

10

EJEMPLO 3

Preparación de 1-isopropilamino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol.

15

Se agita en hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica una mezcla de 27,8 g de 1-(4'-metoxi-benzal)-amino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol, 280 ml de acetona, 4 g de catalizador de paladio sobre carbono y 0,2 ml de trietilamina, hasta que sea absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. Seguidamente se filtra el catalizador, se evapora el filtrado y se cristaliza el residuo a partir de isopropanol. Se obtienen 19,4 g (90%) de 1-isopropilamino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol.

20

EJEMPLO 4

Preparación de hidrocloreuro de 1-isopropilamino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol.

25

Se procede tal y como se describe en los Ejemplos 2 ó 3, con la diferencia de que el filtrado es solo parcialmente evaporado y el producto es convertido en su sal de adición ácida. El hidrocloreuro de 1-isopropilamino-3-(alfa-naftoxi)-propano-2-ol así obtenido funde a 161-163°C.



EJEMPLO 5

Preparación de 1-(4'-metoxi-benzal)-amino-3-(m-toliloxi)-propano-2-ol.

5 Se disuelven 18,1 g (0,1 mol) de 1-amino-3-(m-toliloxi)-propano-2-ol en 180 ml de benceno seco y se añaden a la solución 15 g de anisaldehído. Se hierve la mezcla de reacción y se separa el agua por destilación azeotrópica. Cuando deja de salir agua del sistema, se decolora la mezcla caliente con carbono, se filtra y se evapora el filtrado. La sustancia cristalina separada se  
10 filtra y lava con éter. Se obtienen 27,5 g (92%) de 1-(4'-metoxi-benzal)-amino-3-(m-toliloxi)-propano-2-ol; p.f.: 60-62°C (después de su recristalización a partir de isopropanol).

Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{21}NO_3$ :

15 % calculado: C 72,22 H 7,07 N 4,68  
% observado: C 72,29 H 7,15 N 4,61

Sustituyendo el anisaldehído por 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído y procediendo como se ha descrito anteriormente, se obtiene 1-(3',4',5'-trimetoxi-benzal)-amino-3-(m-toliloxi)-propano-2-ol; p.f.: 104-105°C.

20

EJEMPLO 6

Preparación de 1-isopropilamino-3-(m-toliloxi)-propano-2-ol.

25 Se disuelven 15,0 g (0,05 mol) de 1-(4'-metoxi-benzal)-amino-3-(m-toliloxi)-propano-2-ol en 150 ml de isopropanol y se añaden a la solución 55 ml de acetona y 2,3 g de catalizador de paladio sobre carbono al 5%. Se hidrogena la mezcla de reacción bajo una presión de 10 atmósferas hasta que es absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. Se filtra el catalizador, se evapora el filtrado y se tritura el concentrado con una pequeña cantidad  
30 de éter de petróleo. Se obtienen 9,8 g (88%) de 1-isopropilamino-3-

414204

28 A



(m-toliloxi)-propano-2-ol; p.f.: 76-79°C (después de su recristalización a partir de isopropanol). La correspondiente sal hidroclo-  
ruro funde a 119-121°C.

Análisis para la fórmula  $C_{13}H_{21}NO_2$ :

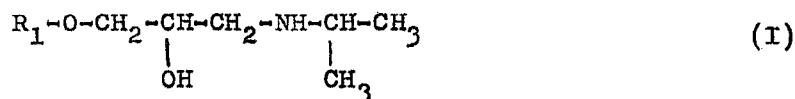
5	% calculado: C 69,92    H 9,48    N 6,27
	% observado: C 70,25    H 9,33    N 6,34

NOTA DE REIVINDICACIONES

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

10

1ª.- Procedimiento de preparación de isopropilaminas de fórmula general (I):



15

en la que  $R_1$  representa un grupo naftilo o tolilo o sales de adición ácidas de los mismos, caracterizado en que se reacciona una amina primaria de fórmula general (II):

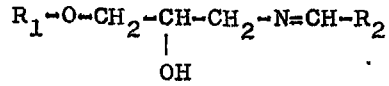


en la que  $R_1$  tiene los mismos significados antes definidos, con un aldehído aromático de fórmula general (III)

20



en la que  $R_2$  representa un grupo fenilo discrecionalmente sustituido con uno o más grupos metoxilos o etoxilos o con un grupo metilenodioxilo o nitro, sometiénose la base Schiff así obtenida, de fórmula general (IV):



(IV)

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los mismos significados anteriormente  
 definidos, a hidrogenación catalítica en presencia de acetona  
 y discrecionalmente de otro disolvente orgánico, y convirtiendo,  
 si se desea, el compuesto obtenido de fórmula general (I) en una  
 sal de adición ácida.

2ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ISOPROPILAMINAS"

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

Madrid, 28 de Abril de 1.973

P.A. de EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár

Victor Gil Vega