

F. C. 17-II-76



Clasificación: <i>CO7C</i>

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 4-8605/1+2.

42230 II

Memoria Descriptiva

sobre:

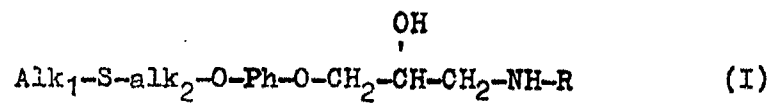
Procedimiento para la obtención de nuevas aminas.

=====

Solicitante: CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas aminas de fórmula I



5. donde Alk₁ significa alquilo inferior, alk₂ significa alqui-



leno inferior, Ph significa p-fenileno, en caso dado sustituido, y R significa alquilo inferior o arilalquilo inferior, y sus productos de condensación con aldehidos, cetonas o ácido carbónico, así como a procedimientos para su obtención.

5 En lo anterior y a continuación se entenderá bajo un resto inferior especialmente aquél con hasta 7 átomos de carbono, ante todo con hasta 4 átomos de carbono.

10 El alquilo inferior Alk_1 tiene preferentemente hasta 7 átomos de carbono, ante todo hasta 4 átomos de carbono, tal como iso- ó n-propilo, butilo recto o ramificado, enlazado en posición arbitraria, pentilo, hexilo, o heptilo, especialmente etilo y, ante todo, metilo.

15 El alquilenos inferior alk_2 es alquilenos inferior ramificado o, ante todo, de cadena recta, preferentemente con 2 átomos de carbono como mínimo en la cadena alquilenos, especialmente con 2 ó 3 átomos de carbono en la cadena alquilenos, tal como propileno-1,3 ó, ante todo, etileno-1,2.

20 Sustituyentes adecuados del resto para-fenileno Ph son, por ejemplo, halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alquilenos inferior, alcoxi inferior, alquilenoxi inferior y alcancilo inferior. Halógeno es, por ejemplo, fluor, bromo y, especialmente, cloro, el alquilo inferior tiene especialmente el significado indicado para Alk_1 . El alquilenos inferior tiene, por ejemplo, hasta 7 átomos de carbono, ante todo 2 a 4 átomos de carbono, tal como vinilo, metalilo y, especialmente, alilo. Alcoxi inferior es especialmente aquél donde la parte alquilo inferior tiene el significado indicado para Alk_1 , tal como etoxi, iso- o n-propoxi y, especialmente, metoxi. El alquilenoxi inferior tiene, por ejemplo, hasta 7 átomos
25
30 de carbono; especialmente 3 ó 4 átomos de carbono en la parte



alquenilo inferior, tal como metaliloxi ó, ante todo, aliloxi. El alcancilo inferior tiene, por ejemplo, hasta 7 átomos de carbono, especialmente hasta 4 átomos de carbono, tal como butirilo, propionilo ó, ante todo, acetilo. Preferentemente el resto p-fenileno Ph está monosustituido, estando un sustituyente ante todo en la posición orto con relación al resto 2-hidroxipropoxi. El resto p-fenileno Ph está sin embargo ante todo sin sustituir.

El alquilo inferior R tiene preferentemente hasta 7 átomos de carbono, ante todo hasta 4 átomos de carbono y está sin ramificar o, preferentemente, ramificado, especialmente ramificado en el átomo α -carbono y es, por ejemplo, *sec.* butilo o especialmente *terc.* butilo o, ante todo, isopropilo.

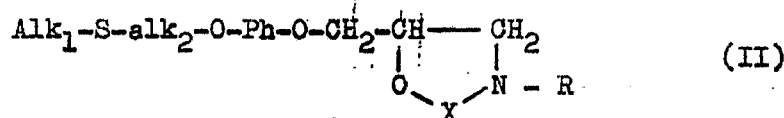
El aril-alquilo inferior R tiene preferentemente hasta 12 átomos de carbono, ante todo hasta 10 átomos de carbono y está sin ramificar en la parte alquilo inferior ó, preferentemente ramificado, especialmente en el átomo α -carbono de la parte alquilo inferior. La parte arilo representa especialmente un resto fenilo que en caso dado está sustituido varias veces o especialmente en forma sencilla por alquilo inferior, tal como el indicado para Alk_1 , alcoxi inferior, tal como el indicado como sustituyente de Ph, halógeno, tal como el indicado para el sustituyente de Ph, o trifluormetilo, pero preferentemente sin sustituir. Ejemplos de aril-alquilo inferior R son 1-metil-3-fenil-propilo y especialmente 1-metil-2-feniletilo.

Productos de condensación adecuados de los compuestos de fórmula I son aquellos con cetonas, tales como alcanonas inferiores, por ejemplo, acetona y, ante todo, aquellos con aldehidos. Aldehidos adecuados son, por ejemplo, alcanales



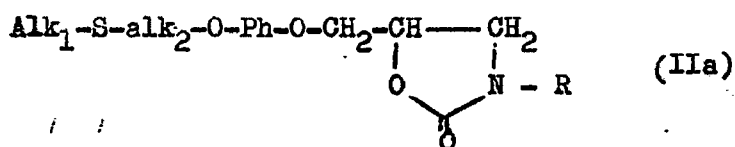
inferiores, tales como aquellos con hasta 7 átomos de carbono, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, tal como acetaldehído y, ante todo, formaldehído, o alquilalcanales inferiores, tales como fenilalcanales inferiores, que en la parte fenilo pueden estar en caso dado sustituidos como indicado para el resto arilalquilo inferior R, pero preferentemente están sin sustituir, y donde la parte alcanal inferior tiene especialmente el significado de arriba, tal como, por ejemplo, benzaldehído.

Los productos de condensación de los compuestos de fórmula I con un aldehído o cetona son aquellos de fórmula II



donde Alk_1 , alk_2 , Ph, y R tienen los significados de arriba y X significa el resto bivalente de un aldehído o cetona.

Los productos de condensación de los compuestos de fórmula I con ácido carbónico son aquellos de fórmula IIa



donde Alk_1 , alk_2 , Ph y R tienen los significados de arriba.

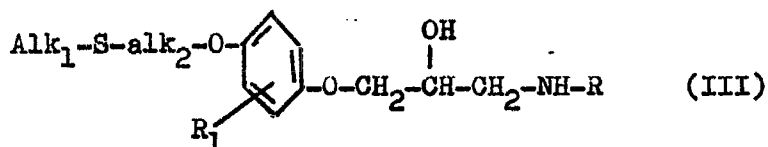
Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así bloquean los β -receptores cardiales, tal y como se puede demostrar en la determinación del antagonismo de la taquicardia después de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. de d/l -isoproterenolsulfato en el gato narcotizado en administración intravenosa de 0,02 a 2 mg/kg, así bloquean los β -receptores vasculares, tal y como se puede demostrar en la determinación



del antagonismo de la vasodilatación después de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i. v. de d/l -isoproterenolsulfato en el gato narcotizado en administración intravenosa de 3 y mas mg/kg , y así bloquean los β -receptores cardiales, tal y como se puede demostrar en la terminación de la taquicardia después de 0,005 $\mu\text{g}/\text{cc}$ de d/l -isoproterenolsulfato en la cobaya aislada in vitro con una concentración de 0,02 a 2 $\mu\text{g}/\text{cc}$.

Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como antagonistas cardio-selectivos de estimulantes β -receptores adrenérgicos, por ejemplo, para el tratamiento de arritmias y Angina Pectoris. Se pueden emplear también, sin embargo, como valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente compuestos farmacéuticamente activos.

Son de destacar las aminas de fórmula III



donde Alk_1 , alk_2 y R tienen los significados de arriba y R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alcanilo inferior, halógeno o trifluormetilo.

De las aminas de fórmula III son de destacar especialmente aquellas en las que Alk_1 tiene los significados de arriba, alk_2 es etileno-1,2 ó propileno-1,3, R significa alquilo inferior α -ramificado o fenilalquilo inferior con parte alquilo inferior α -ramificada, y R_1 tiene los significados de arriba.

Son de destacar especialmente las aminas de fórmu-



la III donde Alk_1 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo, alk_2 significa propileno-1,3 ó especialmente etileno-1,2, R significa fenilalquilo inferior con hasta 10 átomos de carbono y una parte alquilo inferior α -ramificada, especialmente 1-metil-2-fenil-etilo, ó
5 ante todo, alquilo inferior α -ramificado con hasta 4 átomos de carbono, tal como terc.butilo ó, ante todo, isopropilo, y R_1 es alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, especialmente metilo, alqueno inferior con hasta 4 átomos de carbono, especialmente metalilo ó, ante todo, alilo, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, especialmente metoxi,
10 alquenilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, especialmente metalilo ó, ante todo, alilo, alcanoilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, especialmente acetilo, halógeno, especialmente cloro, ó ante todo hidrógeno.

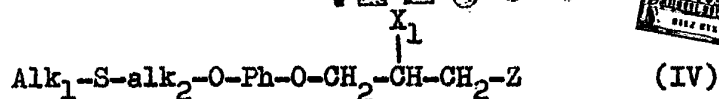
Los productos de condensación adecuados de los compuestos preferentemente mencionados son aquellos con aldehidos, preferentemente con alcanales inferiores con hasta 4 átomos de carbono, ante todo con formaldehido, o también con
20 fenilalcanales inferiores, ante todo benzaldehido, además, aquellos con ácido carbónico. Preferentemente los mencionados compuestos, sin embargo, no estarán condensados con aldehidos, cetonas o ácido carbónico.

Son de mencionar, especialmente, el 1-4-(2-metil-
25 tioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, así como los compuestos mencionados en los ejemplos.

Los nuevos compuestos se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

Así se puede hacer reaccionar, por ejemplo, un
30 compuesto de fórmula IV

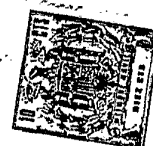
- 7 422301



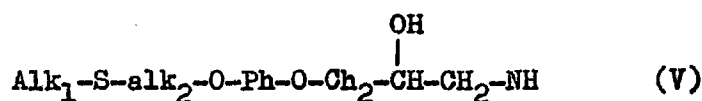
5 donde Alk_1 , alk_2 y Ph tienen los significados de arriba, X_1 significa el grupo hidroxilo y Z significa un grupo hidroxilo esterificado, ó X_1 y Z juntos forman un grupo epoxi, con una
10 amina de fórmula $\text{NH}_2\text{-R}$, donde R tiene el significado de arriba, o un producto de condensación del mismo con un aldehído o cetona, por ejemplo, con un compuesto de fórmula R-N=X , donde R y X tienen los significados de arriba, o un producto de condensación del mismo con ácido carbónico, por ejemplo, con un
15 compuesto de fórmula R-N=C=O , donde R tiene el significado de arriba.

Un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción es, especialmente, un grupo hidroxilo esterificado por
15 un ácido inorgánico u orgánico fuerte, ante todo un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ó ácido iodhídrico, además, ácido sulfúrico, o un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido sulfónico aromático fuerte, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico o ácido 4-toluenosulfónico. Así Z significa
20 especialmente cloro, bromo o iodo.

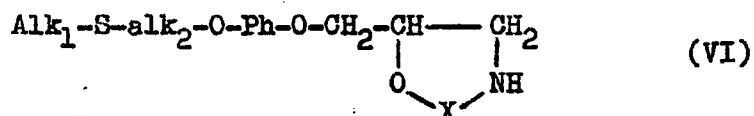
Esta reacción se efectúa en la forma usual. Al emplear un éster capaz de reacción como producto de partida se trabaja preferentemente en presencia de un agente de condensación básico y/o con un exceso de amina. Agentes de condensación básicos adecuados son, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos, tales como el hidróxido sódico o potásico, los carbonatos alcalinos, tales como carbonato potásico, y los alcoholatos alcalinos, tales como metilato de sodio, etilato de potasio y terc.butilato potásico.
25



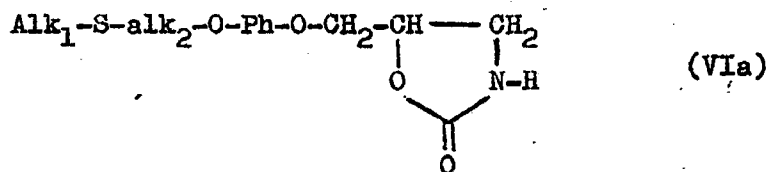
Además, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula V



5 donde Alk₁, alk₂ y Ph tienen los significados de arriba, ó un producto de condensación del mismo con un aldehído o cetona, por ejemplo, uno de fórmula VI



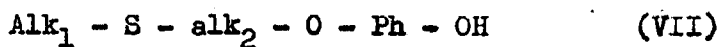
10 donde Alk₁, alk₂, Ph y X tienen los significados de arriba, ó un producto de condensación del mismo con ácido carbónico, por ejemplo, uno de fórmula VIa



donde Alk₁, alk₂ y Ph tienen los significados de arriba, con un compuesto de fórmula Z-R, donde Z y R tienen los significados de arriba.

15 Esta reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente en presencia de un agente de condensación básico y/ó con un exceso de amina. Agentes de condensación básicos adecuados son, por ejemplo, los alcoholatos alcalinos, especialmente los alcoholatos de sodio o potasio, o también los carbonatos alcalinos, tales como carbonato sódico o potásico.

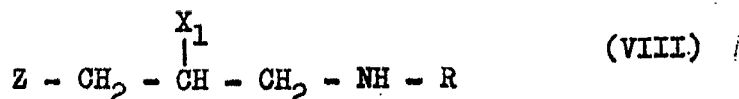
20 Además se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII



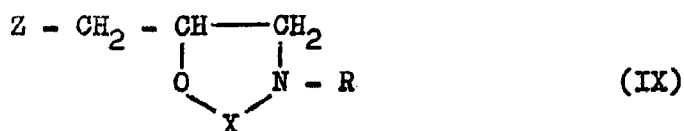
- 422301



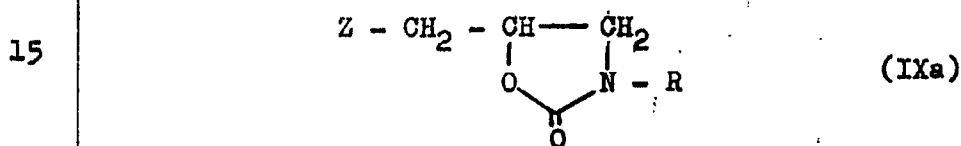
donde Alk_1 , alk_2 y Ph tienen los significados de arriba, con un compuesto de fórmula VIII



5 donde Z, X_1 y R tienen los significados de arriba, ó con un producto de condensación de un compuesto de fórmula VIII, donde X_1 significa hidroxí y Z significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, con un aldehído o cetona, por ejemplo, con uno de fórmula IX



10 donde Z, R y X tienen los significados arriba indicados, o con un producto de condensación de un compuesto de fórmula VIII, donde X_1 significa hidroxí y Z significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, con ácido carbónico, por ejemplo, uno de fórmula IXa



donde Z y R tienen los significados de arriba.

Esta reacción se efectúa en la forma usual. En caso de emplear ésteres capaces de reacción como producto de partida se puede utilizar el compuesto de fórmula VII preferentemente en forma de su metal-fenolato, tal como alcali-fenolato, por ejemplo, sodio-fenolato, ó se trabaja en presencia de un aceptor de ácido, especialmente de un agente de condensación que pueda formar una sal con el compuesto de fórmula VII,

20



tal como un alcoholato alcalino.

Además, en un compuesto de fórmula I, donde Alk_1 , alk_2 , Ph y R tienen los significados de arriba y que en el átomo de nitrógeno del grupo amino y/o en el grupo hidroxilo lleven un resto dissociable, se puede(n) dissociar éste(éstos) restos(s).

Tales restos dissociables son especialmente los restos dissociables por solvólisis o reducción.

Los restos dissociables por solvólisis son especialmente los restos dissociables por hidrólisis o amonólisis.

Los restos dissociables por hidrólisis son, por ejemplo, los restos acilo, tales como grupos carboxilo en caso dado funcionalmente modificados, por ejemplo, restos oxicarbonilo, tales como restos alcoxicarbonilo, por ejemplo, el resto terc.butiloxicarbonilo ó el resto etoxicarbonilo, los restos aralcoxicarbonilo, tales como los restos fenilalcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, un resto carbobenzoxi, los restos halógeno-carbonilo, por ejemplo, el resto clorocarbonilo, además, los restos arilsulfonilo, tales como los restos toluenosulfonilo o bromobencenosulfonilo, y los restos alcancilo, en caso dado halogenados, tal como fluorados, por ejemplo, el resto formilo, acetilo o trifluoracetilo, o un resto benzoilo, ó también grupos ciano o restos sililo, tal como el resto trimetilsililo.

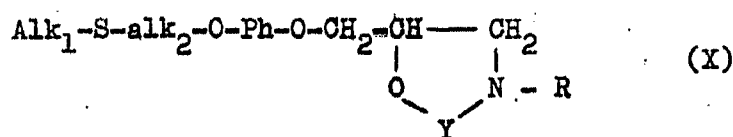
Como restos dissociables por hidrólisis en el grupo hidroxilo entran en consideración, de los mencionados, especialmente los restos oxicarbonilo y los restos alcancilo inferior o los restos benzoilo.

Como restos dissociables por hidrólisis en el grupo amino entran en consideración, además de los mencionados, tam-



bién los restos con doble enlace, por ejemplo, un resto alquilideno o bencilideno ó un grupo fosforilideno, tal como el grupo trifenilfosforilideno, llevando entonces el átomo de nitrógeno una carga positiva.

5 Compuestos con restos dissociables por hidrólisis son, por ejemplo, también los compuestos de fórmula X



donde Alk₁, alk₂, Ph y R tienen los significados de arriba e Y significa un resto tiocarbonilo.

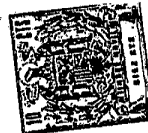
10 La hidrólisis se efectúa en la forma usual, por ejemplo, en presencia de agentes hidrolizantes, por ejemplo, en presencia de agentes ácidos, tales como, por ejemplo, ácidos minerales acuosos, tal como ácido sulfúrico o hidrácidos halogenados, o en presencia de medios básicos, por ejemplo,

15 hidróxidos alcalinos, tal como hidróxido sódico. Restos oxicarbonilo, restos arilsulfonilo y grupos ciano se pueden dissociar ventajosamente mediante medios ácidos, tal como por hidrácidos halogenados, especialmente ácidos bromhídricos.

20 Especialmente adecuado es para esto, por ejemplo, la disociación con ácido bromhídrico acuoso, en caso dado en mezcla con ácido acético. Además, por ejemplo, un resto terc.butoxicarbonilo se puede dissociar bajo condiciones anhidro mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoracético. Especialmente en la hidrólisis de los compuestos de fórmula X se emplean en forma adecuada los medios ácidos.

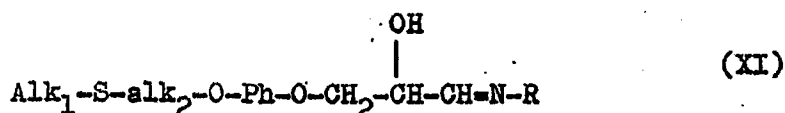
25

Restos dissociables por reducción son, por ejemplo, los restos α-arilalquilo, tales como los restos bencilo, ó

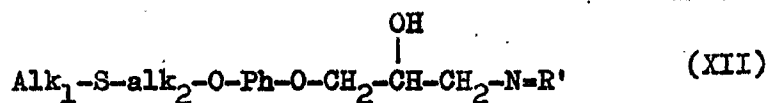


5 α -alcoxicarbonilo, tales como los restos benciloxicarboni-
 lo, que se pueden disociar en la forma usual por hidrogenólisis,
 especialmente por hidrógeno catalíticamente activado, tal
 como por hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogena-
 10 ción resistente al azufre. Otros restos disociables por hidro-
 genólisis son, por ejemplo, los restos 2-halógeno-alcoxicarbo-
 nilo, tal como el resto 2,2,2-tricloroetoxi-carbonilo o el
 resto 2-iodoetoxi- ó 2,2,2-tribromoetoxi-carbonilo, que se
 pueden disociar en la forma usual, especialmente por reducción
 15 metálica (asi llamado hidrógeno nascente). El hidrógeno nascent
 te se puede obtener por reacción de metal o aleaciones de me-
 tal, tales como amalgamas, sobre agentes suministradores de hi-
 drógeno, tales como ácidos carboxílicos, alcoholes o agua, en-
 trando especialmente en consideración el zinc o las aleaciones
 20 de zinc junto con ácido acético. La hidrogenólisis de los res-
 tos 2-halógeno-alcoxicarbonilo se puede efectuar además por
 compuestos de cromo-(II), tal como cloruro de cromo-(II) o
 acetato de cromo-(II). Un resto disociable por reducción pue-
 de ser también un grupo arilsulfonilo, tal como el grupo tolu-
 25 nosulfonilo, que en la forma usual, se puede disociar por re-
 ducción con hidrógeno nascente, por ejemplo, por un metal alcali-
 no, tal como litio o sodio, en amoniaco líquido, especialmen-
 te de un átomo de nitrógeno. En la realización de la reducción
 se ha de prestar atención a que no sean atacados otros grupos
 reducibles.

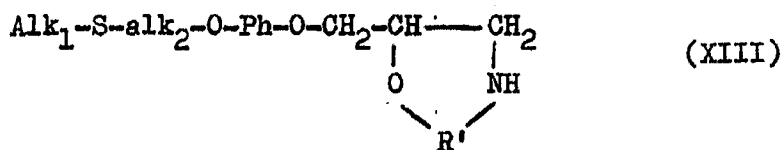
Además, se puede reducir una base de Schiff de fórmulas XI ó XII



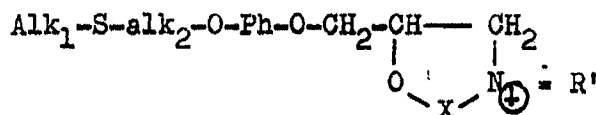
-13
422301



o un tautomero de anillo correspondiente a la fórmula XII de fórmula XIII



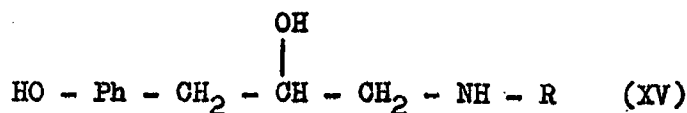
5 donde Alk_1 , alk_2 , Ph y R tienen los significados de arriba y R'H es igual a R y donde los compuestos de fórmulas XII y XIII se pueden presentar también uno al lado del otro, o un producto de condensación de sal de imonio de un compuesto de fórmula XII con un aldehído o cetona, por ejemplo, uno de fórmula
10 XIV



donde Alk_1 , alk_2 , Ph, R' y X tienen los significados arriba indicados.

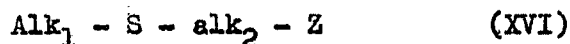
Esta reducción se efectúa en la forma usual, por
15 ejemplo, con un hidruro de dimetal ligero, tal como borohidruro de sodio, hidruro de litio-aluminio, con un hidruro, tal como borano, con ácido fórmico o por hidrogenación catalítica. En la reducción se ha de prestar atención a que no sean atacados otros grupos reducibles.

20 Además se puede proceder haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XV





donde Ph y R tienen los significados arriba indicados, o un producto de condensación del mismo con un aldehído, cetona o ácido carbónico, con un compuesto de fórmula XVI

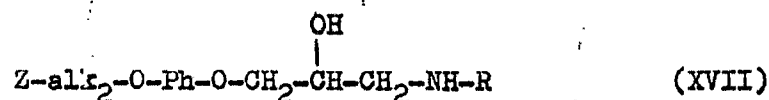


donde Alk_1 , alk_2 y Z tienen los significados de arriba.

5

Esta reacción se efectúa en la forma usual, por ejemplo, como indicado para la reacción de los compuestos de fórmulas VII y VIII.

Además se puede proceder haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVII



10

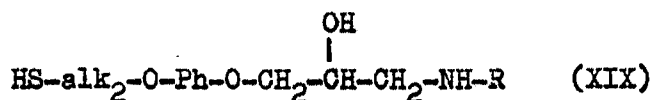
o un producto de condensación del mismo con un aldehído, cetona o ácido carboxílico con un compuesto de fórmula XVIII



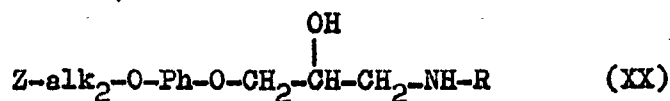
donde Alk_1 , alk_2 , Ph y R tienen los significados de arriba y uno de los restos Z_1 y Z_2 significa mercapto y el otro significa Z, donde Z tiene el significado arriba indicado.

15

Así se puede hacer reaccionar bien un compuesto de fórmula XIX



o un producto de condensación del mismo con un aldehído, cetona o ácido carbónico con un compuesto de fórmula $\text{Alk}_1\text{-Z}$ ó un compuesto de fórmula XX





o un producto de condensación del mismo con un aldehído, cetona o ácido carbónico con un compuesto de fórmula $\text{Alk}_1\text{-SH}$, teniendo Alk_1 , alk_2 , Ph, R y Z los significados de arriba.

5 La reacción se efectúa en la forma usual, por ejemplo como indicado para la reacción de un compuesto de fórmula IV con una amina de fórmula $\text{NH}_2\text{-R}$.

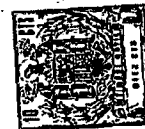
10 En los compuestos obtenidos se pueden modificar, introducir o disociar los sustituyentes dentro del margen de los compuestos finales en la manera usual ó los compuestos obtenidos se pueden transformar en la forma usual en otros productos finales.

15 Así se pueden obtener productos de condensación de fórmula II haciendo reaccionar una amina de fórmula II con un aldehído o cetona de fórmula X=O , donde X tiene el significado de arriba, o con un derivado carbonílico reactivo del mismo.

20 Los derivados de carbonilo reactivos son, ante todo los acetales, cetales, hemitiocetales, tiocetales, especialmente los dimetil- o dietil-acetales, -cetales ó -tiocetales, o los acilales, especialmente aquellos con ácido acético o con un hidrácido halógenoado, por ejemplo, los compuestos de fórmula XCl_2 ó XBr_2 , donde X tiene el significado arriba indicado.

25 Esta reacción se efectúa en la forma usual, en presencia o bajo ausencia de un disolvente, a temperatura ambiente o, preferentemente, a temperatura más elevada, si es necesario en presencia de un agente de condensación, especialmente de un agente de condensación ácido.

30 Los productos de condensación de fórmula IIa se pueden obtener haciendo reaccionar una amina de fórmula I con



ácido carbónico o uno de sus derivados capaces de reacción.

Derivados de ácido carbónico capaces de reacción son, por ejemplo, los haluros carbonílicos, tales como especialmente el fosgeno o bromuro carbonílico, además, también
5 los mono- o diésteres de ácido carbónico, tal como el éster de alquilo inferior, por ejemplo, el carbonato de dimetilo y el cloroformiato de metilo.

Esta reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente en presencia de un disolvente y a temperatura más
10 baja, temperatura ambiente o temperatura más elevada, si es necesario en presencia de un agente de condensación, especialmente de un agente de condensación básico.

En forma correspondiente se puede transformar un producto de condensación de fórmula II ó IIIa en la forma usual
15 por hidrólisis en una amina de fórmula I, por ejemplo, en un medio básico o, preferentemente, ácido.

Además, en los compuestos obtenidos, que contienen un doble enlace C-C, en enlace doble C-C se puede transformar en la forma usual, por hidrogenación catalítica, tal como por
20 hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, níquel, tal como níquel Raney, en un enlace C-C sencillo. Aquí se ha de presentar atención a que no sean atacados otros grupos reducibles.

En la reducción anterior se ha de prestar en caso
25 dado atención a que no sean atacados otros grupos reducibles. Así, especialmente en la reducción con níquel Raney e hidrógeno se ha de prestar atención a los átomos de halógeno enlazados a anillos aromáticos, en caso dado existentes, no sean sustituidos por hidrógeno. Además, en todas las reducciones
30 se ha de tener cuidado, especialmente en las hidrogenaciones



catalíticas, de la agrupación tioéster. Preferentemente se emplearan catalizadores resistentes al azufre y, en caso dado, la recepción de hidrógeno se seguira volumetricamente y después de la recepción de la cantidad calculada se interrumpira la hidrogenación.

Las reacciones mencionadas se pueden realizar en caso dado simultáneamente o en forma consecutiva y en secuencia arbitraria.

Las mencionadas reacciones se efectuan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o catalíticos, a temperaturas mas baja, normal o mas elevada, en caso dado en un recipiente cerrado.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo comprendida por la presente invención, de sus sales de adición de ácido. Asi se pueden obtener, por ejemplo, las sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma conocida en el compuesto libre, por ejemplo, con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, como ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fósc.

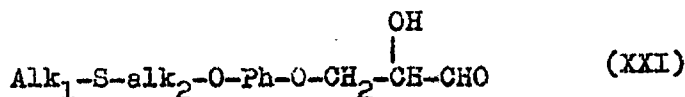


mico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, malésico, hidroximalésico o pirúvico, el ácido benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o embónico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, ácido nftalinsulfónico o sulfanílico.

Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir para la purificación de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando estas y liberando de las sales de nuevo las bases libres. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres según sentido y finalidad en caso dado también las sales correspondientes.

La invención se refiere también a aquellas formas de realización del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como compuesto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales uno de los participantes en la reacción se presente en caso dado en forma de una sal.

Así, un aldehído de fórmula XXI



donde Alk_1 , alk_2 y Ph tienen los significados arriba indicados

- 1422301



se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula H_2N-R , donde R tiene el significado de arriba, en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como uno de los arriba mencionados. Aquí se obtiene como producto intermedio un compuesto de fórmula XI que entonces se reduce según la presente invención.

En forma adecuada se puede, además, hacer reaccionar una amina de fórmula V con un aldehído o bien cetona de fórmula $O=R'$, donde R' significa como arriba indicado, en presencia de un agente de reducción adecuado, tal como uno de los arriba mencionados. Aquí se obtiene como producto intermedio un compuesto de fórmula XII o bien XIII, que entonces se reduce según la presente invención.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los métodos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos o, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos).

Las mezclas de isómeros obtenidas (mezclas de racematos) se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, en base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales los antípodas se pueden liberar por reacción con medios adecuados. Ácidos ópticos



mente activos especialmente usados son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico ó ácido quí-
5 das.

Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados y en especial a los productos finales
10 especialmente descritos o destacados.

Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en si conocidos.

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medi-
15 camentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan o a sus sales en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos productos que no
20 reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilen-
glicoles, vaselina, colesteroína y otros excipientes medicina-
25 les conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, unguentos, cremas o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir ó jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación
30 o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones.



Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados, que también se pueden emplear en la medicina veterinaria, se preparan según métodos usuales.

5 Los ejemplos siguientes explican la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

Una solución de 20 g de 1- $\sqrt{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-cloro-propeno y 30 g de isopropilamina en
10 50 cc de isopropanol se calientan durante 12 a 14 horas bajo reflujo. Las partes volátiles se separan a continuación a presión más reducida, el residuo de evaporación se disuelve en 300 cc de acetato de etilo y se extrae en cada caso con 50 cc de ácido clorhídrico 2-n. La fase acuosa se separa y se pone
15 fuertemente alcalino con lejía sódica concentrada. El aceite precipitado se extrae con unos 200 cc de acetato de etilo y en el tubo esférico se destila a 150 a 160°/0,04 Torr. Se obtiene así el 1- $\sqrt{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propeno como aceite casi incoloro, que solidifica
20 en forma cristalina. Su hidrocloreuro funde a 102-103° (cristalizado en butanona).

Ejemplo 2

En forma análoga al ejemplo 1 se obtiene, empleando 35 g de t-butilamina, el 1- $\sqrt{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-
25 hidroxi-3-terc.butilamino-propeno del p.f. 62 - 63° (en éster-éter de petróleo). Su hidrocloreuro funde a 131 - 133° (en acetona-éter).

El 1- $\sqrt{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-cloro-



ropropano se puede obtener de la manera siguiente:

2-(p-hidroxifenoxi)-tetrahidropirano se hace reaccionar análogo al ejemplo 4 con cloruro 2-metiltioetílico y se hidroliza en etanol con ácido clorhídrico diluido durante 2 a 3 horas. El p-(2-metiltioetoxi)-fenol así obtenido se sigue empleando en bruto.

20 g de p-(2-metiltioetoxi)-fenol en bruto, 30 cc de epiclorohidrona y 0,2 cc de piridina se calientan durante 1 hora bajo reflujo. La epiclorohidrina en exceso se separa entonces por destilación a 100° de temperatura del baño y 10 Torr. El 1- $\overline{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-cloropropano en bruto obtenido se sigue empleando directamente.

Ejemplo 3

3,0 g de 3-isopropil-5- $\overline{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-metil-oxazolidina se disuelven en 20 cc de ácido clorhídrico 2-n y se calienta durante 1 hora en el baño María (unos 80°). Después de enfriar se pone la solución alcalina con 10 cc de lejía sódica y se extrae con 100 cc de éter. El 1- $\overline{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano obtenido se destila a 150 a 160°/0,04 Torr en el tubo esférico. Su hidrocioruro funde a 102 a 103° (cristalizado en butanol) y es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 4

4,7 g de 3-isopropil-5-(4-hidroxifenoxi-metil)-oxazolidina, disueltos en 70 cc de acetona, 3 g de carbonato potásico y 2,2 g de cloruro 2-metiltio-etílico se calientan bajo agitación durante 20 horas bajo reflujo. Después de agregar otros 1,5 g de carbonato potásico y 1,1 g de cloruro 2-metiltio

- 422301



5 etílico se calienta la mezcla de reacción durante otras 20 a 24 horas. Seguidamente se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El aceite obtenido se recoge en 100 cc de éter y se extrae tres veces, cada una con 10 cc de lejía sódica concentrada. La fase etérica se seca, se filtra, se evapora y el residuo de evaporación se destila en el tubo esférico a 140 a 150°/0,03 Torr. Se obtiene así la 3-isopropil-5- $\sqrt{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-metil-oxazolidina como aceite amarillento.

10 Ejemplo 5

4,5 g de 1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano se hacen reaccionar análogo al ejemplo 4 con un total de 3,3 g de cloruro 2-metiltio-etílico y la mezcla de reacción se elabora. Se obtiene así el 1- $\sqrt{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, cuyo hidrocloreuro funde a 102 a 103° (en butanona) y que es idéntico al producto descrito en el ejemplo 1.

15 Ejemplo 6

20 3,7 g de 4-(2-metiltioetoxi)-fenol, 3,5 g de 1-cloro-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano y 5 g de carbonato potásico se agitan en 50 cc de acetona durante 5 a 7 horas a 50°. Lo insoluble se separa por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo de evaporación se recoge en 100 cc de éter y se extrae tres veces, cada una con 10 cc de lejía sódica concentrada. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y se evapora y da, después de destilar a 150 - 160°/0,04 Torr (tubo esférico) el 1- $\sqrt{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, p.f. del hidrocloreuro 102



a 103° (en butanona). El producto es idéntico al producto descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 7

21 g de 1-3-cloro-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2,3-epoxi-propano en bruto, 21 g de isopropilamina y 100 cc de isopropanol se calientan durante 3 horas bajo reflujo. El 1-3-cloro-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano en bruto, obtenido por elaboración como en el ejemplo 1, da por reacción con la mitad de la cantidad equivalente de ácido fumárico un fumarato neutro, cristalino, del p.f. 149-150° (en isopropanol-éter).

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

43,3 g de clorohidroquinona, 33 g de cloruro 2-metiltioetilico y 42 g de potasa se calientan en 400 cc de acetona durante 20 horas bajo reflujo y agitación. La mezcla de reacción se enfría y se filtra. Después de evaporar el disolvente en vacío se recoge el residuo de evaporación en 500 cc de acetato de etilo y se extrae en porciones con un total de 500 cc de lejía sódica 2-n. La fase acuosa se acidifica, bajo enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico 6-n y el aceite precipitado se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se evapora en vacío y el residuo se destila en el tubo esférico. La fracción que hierve a 140° de temperatura del baño y 0,01 Torr contiene el 3-cloro-4-(2-metiltioetoxi)-fenol.

21,5 g de 3-cloro-4-(2-metiltioetoxi)-fenol, 15 g de epiclorohidrona y 11 g de carbonato potásico se calientan en 250 cc de acetona durante 16 a 20 horas bajo reflujo. Las sales sin disolver se separan entonces por filtración y el fil

- 42-2301



trado se evapora en vacío. El residuo de evaporación se recoge en 300 cc de acetato de etilo y se lava con 100 cc de lejía sódica 2-n fría. Después de secar y evaporar se obtiene el 1- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2,3-epoxipropano que se puede seguir empleando sin ulterior limpieza.

Ejemplo 8

18,9 g de 1,2-epoxi-3- $\sqrt{2}$ -metil-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi- $\sqrt{7}$ -propano, 20 cc de isopropilamina y 100 cc de isopropanol se calientan durante 3 horas bajo reflujo. Una elaboración análogo al ejemplo 1 da el 1- $\sqrt{2}$ -metil-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi- $\sqrt{7}$ -2-hidroxi-3-isopropilamino-propano como aceite que con la mitad de la cantidad teórica de ácido fumárico da el fumarato neutro d.p.f. 134 - 135^o (en metanol-éter).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

50 g de toluhidroquinona, 50 g de cloruro 2-metiltioetilico y 45 g de carbonato potásico se calientan en 600 cc de acetona bajo reflujo. Después de 18, después de 33 y después de 55 horas se agregan nuevamente, en cada caso, 9 g de cloruro 2-metiltioetilico y 11 g de carbonato potásico. Después se calienta durante 24 horas. La mezcla de reacción se elabora análogo al ejemplo 7 y da el 2-metil-4-(2-metiltioetoxi)-fenol como aceite del p.eb. 130^o/0,01 Torr. 24 g de 2-metil-4-(2-metiltioetoxi)-fenol, 250 cc de dietilcetona, 18 g de epiclorohidrina y 18 g de carbonato potásico se hacen reaccionar análogo al ejemplo 7 y se elabora al 1- $\sqrt{2}$ -metil-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi- $\sqrt{7}$ -2,3-epoxi-propano oleinoso. Este se sigue elaborando en bruto.

Ejemplo 9

12 g de 1-/4-(3-metiltio-propoxi)-fenoxi/2,3-epoxi-propano, 1200 cc de isopropanol y 15 cc de isopropilamina se calientan durante 3 a 4 horas bajo reflujo. Después de evaporar las partes volátiles en vacío se obtiene el 1-/4-(3-metiltio-propoxi)-fenoxi/2-hidroxi-3-isopropilamino-propano que en bruto se aisla análogo al ejemplo 1 y después se transforma en su hidrocioruro. El hidrocioruro funde después de recristalizar en acetona-éter, a $102 - 10^3$.

10 El epoxipropano necesario como producto de partida se puede obtener como sigue:

18 g de carbonato potásico, 26,2 g de 1,3-dibromopropano y 25 g de 2-(p-hidroxifenoxi)-tetrahidropirano se calientan en 500 cc de acetona durante 20 horas bajo reflujo.

15 El 2-/4-(3-bromopropoxi)-fenoxi/2-tetrahidropirano así obtenido se deja reposar en 100 cc de etanol con una solución de 42 g de mercaptido metílico de sodio en 400 cc de etanol durante 3 horas a $0 - 5^{\circ}$.

20 Después de agregar ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 1 se deja reposar la mezcla de reacción durante 2 a 3 horas a temperatura ambiente, después se evapora en vacío y el residuo se reparte entre 100 cc de agua y 300 cc de éter. La fase etérica se extrae exhaustivamente con lejía sódica 2-n, la fase acuosa se vuelve a ajustar ácida y con éter se extrae el 4-(3-metiltiopropoxi)-fenol. Este hierve a $125 - 128^{\circ}/0,01$ Torr.

25 10 g de 4-(3-metiltio-propoxi)-fenol, 100 cc de acetona, 8 g de epíclorohidrina y 8 g de carbonato potásico se calientan durante 48 horas bajo reflujo. Después de enfriar se separan los componentes insolubles por filtración y el fil-

30



trado se evapora. Se obtiene así el 1-4-(3-metiltio-propoxi)-fenoxi-2,3-epoxipropano en bruto, que se sigue empleando sin ulterior limpieza.

Ejemplo 10

5 22 g de 1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-terc.bu-
tilamino-propano, 13 g de carbonato potásico y 11 g de cloru-
ro 2-metiltioetílico se hierven en 350 cc de acetona durante
16 horas bajo reflujo. Después de 24, o bien 48 horas se vuel-
ven a agregar en cada caso 13 g de carbonato potásico y 11 g
10 de cloruro metiltioetílico y se sigue calentando. Después de
un tiempo de reacción en total de 60 a 70 horas se filtra la
suspensión, el filtrado se evapora y el residuo se disuelve en
300 cc de éter. La solución etérica se lava primero 3 veces,
cada una con 10 cc de lejía sódica concentrada y después en ca-
15 da caso con 75 cc de ácido clorhídrico 2-n se extrae dos veces.
Los extractos ácido clorhídricos reunidos se ponen alcalinos
con lejía sódica concentrada (pH aprox. 10) y se extraen dos
veces, cada una con 200 cc de éter. Después de separar el éter
por destilación se obtiene el 1-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-
20 2-hidroxi-3-terc.butilamino-propano en bruto, que es idéntico
al producto del ejemplo 2.

Ejemplo 11

25 Una solución de 11,0 g de 1-4-(2-metiltioetoxi)-
2-alilfenoxi-2,3-epoxi-propano y 28 g de isopropilamina en
200 cc de isopropanol se calienta durante 14 horas bajo reflu-
jo. Las partes volátiles se evaporan seguidamente bajo presión
reducida, el residuo de evaporación se disuelve en acetato de
etilo y se extrae con 25 cc de ácido clorhídrico 2-n en cada



caso. La fase acuosa se separa y se pone fuertemente alcalina con lejía sódica concentrada. El aceite precipitado se extrae con acetato de etilo, el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se obtiene el

5 1-(2-alil-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi)-2-hidroxil-3-isopropilamino-propano como aceite casi incoloro. Su hidrogenoxalato funde a 116-117° (cristaliza en acetona).

El derivado de epoxipropano necesario como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

10 42,0 g (0,276 moles) de 2-alilhidroquinona, disueltos en 300 cc de acetona, 39 g de carbonato potásico y 28 cc de cloruro 2-metiltioetílico se calientan durante 20 horas bajo agitación y reflujo. La filtración y la evaporación del filtrado da 67 g de material como aceite marrón. Este se dis-

15 suelve en éter y la solución se extrae con un total de 300 cc de lejía sódica 2-n. Los extractos alcalinos se ajustan a un pH de 9 mediante introducción de dióxido de carbono y seguidamente se extrae con éter. Los extractos etéricos se secan con sulfato sódico, se filtra, se evapora y el material de

20 evaporación se destila en el tubo esférico. La fracción que hierve a 110-150°/0,05 Torr suministra después de cristalizar en tetraclorocarbono el 4-(2-metiltioetoxi)-2-alil-fenol del p.f. 117 - 119°.

25 13,0 g de 4-(2-metiltioetoxi)-2-alil-fenol, disueltos en 100 cc de dietilcetona, se calientan con 8,4 g de carbonato potásico y 6 cc de epiclorohidrina durante 36 horas bajo agitación y reflujo. Después se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo se reparte entre agua y éster acético. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico,

30 se filtra y se evapora. Se obtiene el 1-(4-(2-metiltioetoxi)-



2-alilfenoxi]-2,3-epoxi-propano como aceite amarillento.

Ejemplo 12

22,5 g de 1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, 18,7 g de cloruro 2-t-butiltio-etílico y
5 17 g de carbonato potásico se agitan en 200 cc de acetona durante 18 horas bajo reflujo. Seguidamente se agregan de nuevo las mismas cantidades de carbonato potásico y cloruro 2-t-butiltio-etílico y se calienta durante otras 24 horas. Elaborando como descrito en el ejemplo 10 se obtiene el 1-4-(2-
10 t-butiltioetoxi)-fenoxi]-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano como aceite que destila en el tubo esférico a 150-160°/0,01 Torr y forma un fumarato neutro del p.f. 127 - 128° (de acetona).

Ejemplo 13

15 De 22,5 g de 1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano y un total de 40 g de carbonato potásico y 37 g de cloruro 2-etiltio-etílico se obtiene análogo al ejemplo 12 el 1-4-(2-etiltioetoxi)-fenoxi]-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano como aceite que destila en el tubo esférico a
20 150 - 155°/0,02 Torr. Su hidrocloreuro funde a 86 - 88° (en isopropanol-éter).

Ejemplo 14

Análogo al ejemplo 12 se obtiene de 22,5 g de 1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, 25 g
25 de sulfuro (2-cloropropil)-metílico y 28 g de carbonato potásico el 1-4-(1-metil-2-metiltio-etoxi)-fenoxi]-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano como aceite que destila a 150-155°/0,02



Torr en el tubo esférico. Su fumarato neutro funde a 115° (en isopropanol-éster).

Ejemplo 15

5 Tabletas conteniendo 50 mg de sustancia activa se preparan con la composición siguiente en la forma usual:

Composición

	1- $\frac{1}{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-	
	2-hidroxi-3-isopropilamino-propano	50 mg
	Fécula de trigo	59 mg
10	Lactosa	70 mg
	Acido silícico coloidal	10 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
		<hr/>
		200 mg

15 Obtención

El 1- $\frac{1}{4}$ -(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano se mezcla con una parte de la fécula de trigo, se mezcla con lactosa y ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz, obteniéndose una mezcla pulverulenta. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con cinco veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo, hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.

25 La masa plástica se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco obtenido se pasa a través de un tamiz. Seguidamente se mezcla con la restante fécula de trigo, talco y esteato de magnesio y la mezcla se prensa a tabletas de 200 mg de peso con muesca de rotura.



La dosis diaria asciende aproximadamente a 1/2 a 4 tabletas para el caso de un ser de sangre caliente y unos 75 kg de peso corporal, pudiéndose administrar la correspondiente dosis de sustancia activa también en una sola tableta compuesta en forma correspondiente.

Ejemplo 16

22 g de 1-(4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-[(1-metil-3-fenil-propil-amino)-propano], 8,5 g de sulfuro 2-cloroetil-metílico y 11 g de carbonato potásico se calientan durante 6 horas bajo agitación a temperatura de reflujo. Después de agregar la misma cantidad de sulfuro 2-cloroetil-metílico y carbonato potásico se calienta la mezcla de reacción durante otras 18 horas. Mediante filtración y evaporación del filtrado en vacío se obtiene un aceite que se cromatografía en 600 g de gel de sílice. Después de eluir con benceno, que contiene un 5 % de metanol, y ulterior elución con benceno, que contiene un 20 % de metanol, se obtiene en la última fracción el 1-[4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi]-2-hidroxi-3-[(3'-fenil-1'-metilpropil)-amino]-propano puro, cuyo hidrocloreuro funde a 154 - 156° (148° sint.) (en metanol/acetona).

Ejemplo 17

12 g de 1-[4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi]-2,3-epoxi-propano, 7,5 g de 1-metil-3-fenil-propilamina y 100 cc de isopropanol se calientan durante 4 horas bajo reflujo. Después de evaporar la partes volátiles, finalmente en alto vacío a 130°/0,01 Torr se recoge la mezcla de reacción en una mezcla de en cada caso 50 cc de acetato de etilo y éter, se filtra hasta estar clara a través de Hyflo y la solución se agita con 100



cc de ácido clorhídrico 2-n. Se precipita así el 1-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-[(1'-metil-3'-fenil-propil)-amino]-propano como hidrocloreto cristalino. Después de recristalizar en agua bajo adición de carbón activo funde a 154 - 156° (sinteriza a partir de 148°).

El epóxido empleado como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

De hidroquinon-monobenciléter y 2,3-dihidropirano en benceno se prepara bajo catalisis de ácido p-toluenosulfónico el 2-(4-benciloxi-fenoxi)-tetrahidropirano (punto de fusión 67 - 69° después de cristalizar en éter de petróleo).

Este se desbenciliza bajo adición de catalizador de carbón de paladio y da así el 2-(4-hidroxifenoxi)-tetrahidropirano del punto de fusión 90 - 93° después de recristalizar en éter/éter de petróleo.

La reacción de este último fenol con el doble de la cantidad equivalente de cloruro metiltioétilico y potasa en acetona durante 3 días a temperatura de reflujo y ulterior hidrólisis ácida conduce al 4-(2-metiltioetoxi)-fenol, un aceite que hierve a 120-130°/0,03 Torr.

Una mezcla de 142 g de 4-(2-metiltio-etoxi)-fenol, 171 g de carbonato potásico, 115 g de epiclorohidrina se calienta durante 40 horas bajo agitación bajo reflujo. La suspensión oscura se enfría, se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El aceite marrón oscuro residual se disuelve en 1500 cc de éter y se extrae dos veces, cada una con 500 cc de lejía sódica 2-n. La solución etérea se lava entonces tres veces, cada una con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtiene el 1-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2,3-epoxi-propano oleinoso, en bruto, que después de recristali-

- 33 422301



zar en éter/éter de petróleo funde a 53 - 58°.

Ejemplo 18

Una solución de 4,2 g de 5-{4-(2-metiltioetoxi)-
fenoxi}-metil-3-isopropil-oxazolidin-2-ona en 50 cc de n-bu-
5 tanol se hierve con 10 cc de lejía sódica 2-n durante 14 horas
bajo reflujo. La solución se evapora en vacío, se mezcla con .
20 cc de ácido clorhídrico 2-n y se agita con 20 cc de éter.

La fase acuosa se separa y se evapora en vacío. Los cristales
precipitados se recristalizan en butanol. Se obtiene así el
10 1-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-pro-
pano como hidrocloreuro del p.f. 102-103°.

Ejemplo 19

La base de Schiff obtenida de 1-amino-2-hidroxi-
3-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-propano y acetona bencílica se
15 disuelve en 50 cc de isopropanol y con 2 g de borohidruro só-
dico se agita durante 16 horas. La mezcla de reacción se eva-
pora en vacío y se extrae con 50 cc de acetato de etilo. La
solución de acetato de etilo se lava con 200 cc de agua y se-
guidamente se ajusta con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 2.

20 Los cristales precipitados se separan por succión y se recris-
talizan en agua. Se obtiene así el 1-4-(2-metiltioetoxi)-
fenoxi-2-hidroxi-3-(1'-metil-3'-fenil-propil)-amino-propa-
no como hidrocloreuro del punto de fusión 154 - 156°.

El 1-amino-2-hidroxi-3-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-
25 propano empleado como producto de partida se obtiene por reac-
ción de 1-4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi-2,3-epoxipropano y amo-
niaco en metanol. Este funde a 74 - 81° después de destilar en
alto vacío, a 180°/0,05 Torr.

422301



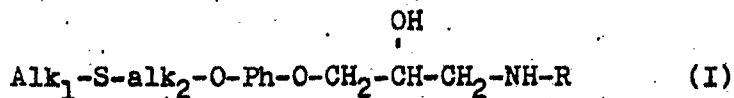
Ejemplo 20

5 Análogo al ejemplo 4 se obtiene de 5- ζ -4-hidroxifeno-
xi)-metil ζ -3-isopropil-oxazolidinona-(2), que se puede pre-
parar por desbencilación de 5- ζ -(4-benciloxi-fenoxi)-metil ζ -
3-isopropil-oxazolidinona-(2) mediante carbón de paladio/hidrógeno, y cloruro 2-metiltioetílico la 5- ζ -(4-(2-metiltio-
etoxi)-fenoxi ζ -metil)-3-isopropil-oxazolidinona-(2) del pun-
to de fusión 77 - 78° (en acetato de etilo/éter de petróleo).

N O T A

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así
como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-
ren su principio fundamental. También se hace constar que
15 el invento corresponde a dos solicitudes de Patentes, presen-
tadas en Suiza, con fechas y números siguientes: 17 de enero
de 1973, nº 621/73 y, 26 de octubre de 1973, nº 15164/73, aco-
giéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Con-
venios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la
20 esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente
de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO
PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINAS; caracterizándose por lo
siguiente:

25 1.- Procedimiento para la obtención de nuevas aminas
de fórmula I

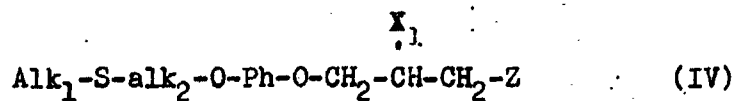


- 35
422301



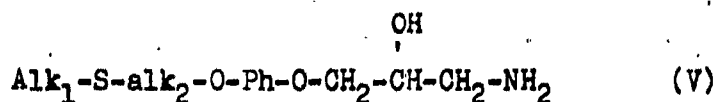
en la que Alk_1 significa alquilo inferior, alk_2 significa alquileno inferior, Ph significa p-fenileno, en caso dado sustituido, y R significa alquilo inferior o aril-alquilo inferior, y sus productos de condensación con aldehidos, cetonas o ácido carbónico, caracterizado porque

a) un compuesto de fórmula IV



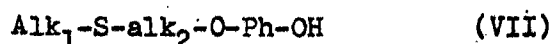
donde Alk_1 , alk_2 y Ph tienen el significado arriba indicado, X_1 significa el grupo hidroxilo y Z significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, ó Z y X_1 forman juntos un grupo epoxi, se hace reaccionar con una amina de fórmula NH_2-R , donde R tiene el significado de arriba, ó un producto de condensación del mismo con un aldehido, cetona ó ácido carbónico.

2.- Procedimiento modificado según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula V

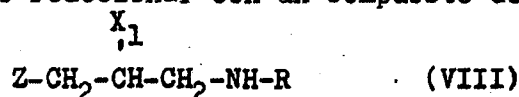


donde Alk_1 , alk_2 y Ph tienen el significado arriba indicado, o un producto de condensación del mismo con un aldehido, cetona o con ácido carbónico, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula Z-R, donde Z y R tienen los significados de arriba.

3.- Procedimiento modificado según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula VII



donde Alk_1 , alk_2 y Ph tienen los significados de arriba, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VIII

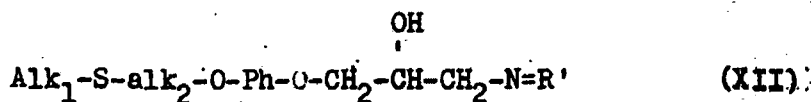
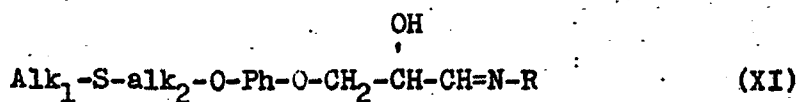




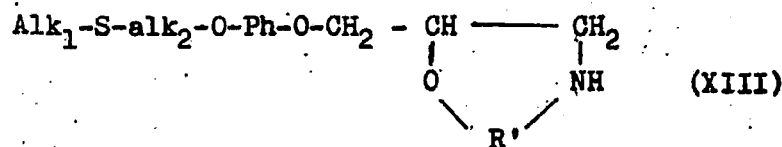
donde Z, X₁ y R tienen el significado de arriba, ó con un producto de condensación de un compuesto de fórmula VIII, donde X₁ significa hidroxilo y Z significa un grupo hidroxilo esterificado, con un aldehído o cetona o ácido carbónico.

5 4.- Procedimiento modificado según la reivindicación 1, caracterizado porque en un compuesto de fórmula I, donde Alk₁, alk₂, Ph y R tienen los significados de arriba y que en el átomo de nitrógeno del grupo amino y/o en el grupo hidroxilo llevan un resto disociable, este (estos) resto(s) se
10 disocia(n).

5.- Procedimiento modificado según la reivindicación 1, caracterizado porque una base de Schiff de fórmulas XI ó XII



15 o un tautómero de anillo correspondiente a la fórmula XII de fórmula XIII



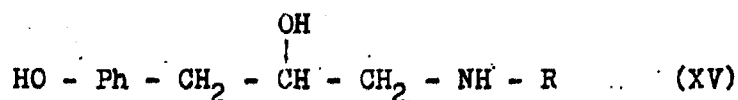
donde Alk₁, alk₂, Ph y R tienen los significados de arriba, y R'H es igual a R, y donde los compuestos de fórmulas XII y

422301

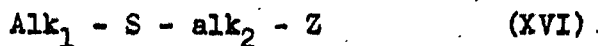


XIII también se pueden presentar uno al lado del otro, o en un producto de condensación de sal imónica de un compuesto de fórmula XII, se reduce con un aldehído o cetona.

5 6.- Procedimiento modificado según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula XV

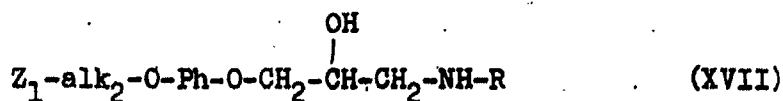


10 donde Ph y R tienen el significado de arriba, o un producto de condensación del mismo con un aldehído, cetona o ácido carbónico, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XVI



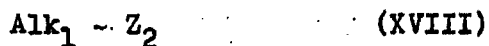
donde Alk_1 , alk_2 y Z tienen los significados de arriba.

7.- Procedimiento modificado según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula XVII



15

o un producto de condensación del mismo con un aldehído, cetona o ácido carbónico, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XVIII



422301



donde Alk_1 , alk_2 , Ph y R tienen los significados de arriba, y uno de los restos Z_1 y Z_2 significa mercapto y el otro significa Z, teniendo Z el significado de arriba.

5 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del marco de la definición de los productos finales, se introducen, modifican o disocian sustituyentes, o los compuestos obtenidos se transforman en otros compuestos finales y/o las mezclas de isómeros obtenidas se se-
10 paran en los isómeros puros, y/o los racematos obtenidos se separan en los antípodas ópticos, y/o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, es un grupo hidroxil esterificado con un hidrácido halogenado, ácido sulfúrico o ácido sulfónico.

20 10.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se trabaja en presencia de un agente de condensación básico y/o con un exceso de amina.

11.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los agentes de condensación básicos son alcoholatos alcalinos o carbonatos alcalinos.

25 12.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplea el compuesto de fórmula VII en forma de su fenolato metálico.

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque como fenolato metálico se emplea un fenolato alcalino.

30 14.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracte-



rizado porque los restos dissociables son restos dissociables por solvólisis o reducción.

5 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque los restos dissociables por solvólisis son restos dissociables por hidrólisis o amonólisis.

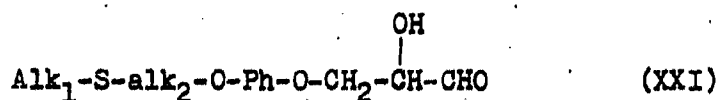
16.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en presencia de agentes hidrolizantes.

10 17.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la reducción se efectúa mediante hidrógeno catalíticamente activado o por reducción metálica.

15 18.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la reducción se efectúa con un hidruro de di-metal ligero, con un hidruro, con ácido fórmico o mediante hidrogenación catalítica.

20 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o un componente de reacción se emplea en caso dado en forma de una de sus sales.

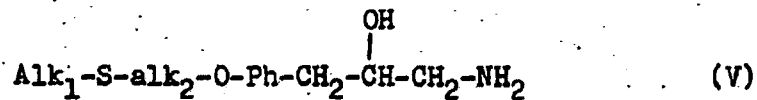
25 20.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque un aldehido de fórmula XXI





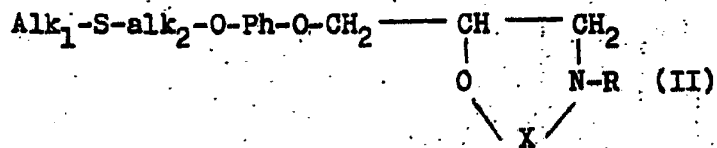
donde Alk₁, alk₂ y Ph tienen el significado de arriba, se reduce con una amina de fórmula H₂N-R, donde R tiene el significado de arriba, en presencia de un agente reductor a compuestos de fórmula I.

5 21.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque una amina de fórmula V



10 en la que Alk₁, alk₂ y Ph tienen el significado de arriba, se reduce con un aldehído, o bien cetona de fórmula O=R', donde R'H es igual a R y R tiene el significado arriba indicado, en presencia de un agente reductor a los compuestos de fórmula I.

15 22.- Procedimiento según la reivindicación 1 - 21, caracterizado porque los compuestos obtenidos de fórmula I se hacen reaccionar con un aldehído o cetona de fórmula X=O, donde X significa el resto bivalente de un aldehído o cetona, ó con un derivado carbonílico capaz de reacción del mismo, a compuestos de fórmula II

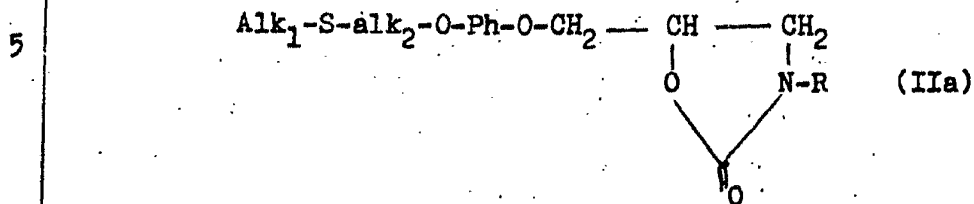


20 donde Alk₁, Ph, R y X tienen los significados de arriba.

23.- Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque los derivados de carbonilo capaces de reacción son los acetales, cetales, hemitiocetales o tiocetales.



24.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque los compuestos obtenidos de fórmula I se hacen reaccionar con ácido carbónico o bien con sus derivados capaces de reacción a compuestos de fórmula IIa



donde Alk₁, alk₂, Ph y R tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

10 25.- Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque los derivados del ácido carbónico capaces de reacción son, ante todo, los haluros carbonílicos, los mono- o diésteres del ácido carbónico.

26.- Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque el haluro carbonílico representa especialmente fosgeno.

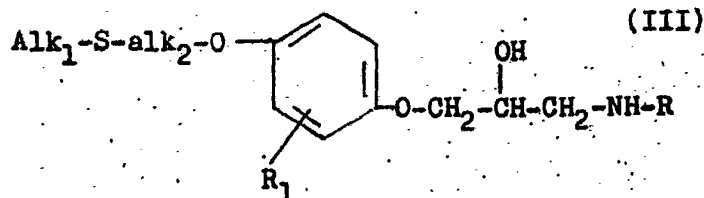
15 27.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque los compuestos de fórmula II obtenidos se transforman por hidrólisis en los compuestos de fórmula I.

20 28.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque los compuestos de fórmula IIa obtenidos se transforman por hidrólisis en los compuestos de fórmula I.

25 29.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 27 y 28, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa preferentemente en un medio ácido.



30.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21 - 27 - 28 y 29, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula III



5 donde Alk_1 , alk_2 y R tienen los significados arriba indicados y R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alcanilo inferior, halógeno o trifluorometilo.

10 31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21 - 27 - 28 y 29, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula III según la reivindicación 30, donde Alk_1 tiene los significados de arriba, alk_2 significa etileno-1,2 ó propileno-1,3, R significa alquilo inferior α -ramificado o fenilalquilo inferior con parte de alquilo inferior α -ramificada, y R_1 tiene los significados de arriba.

15

32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21 - 27 - 28 y 29, caracterizado porque se preparan aminas de fórmula III según la reivindicación 30, donde Alk_1 significa metilo, alk_2 significa propileno-1,3 ó etileno-1,2, R significa 1-metil-2-feniletilo, terc.butilo o isopropilo, y R_1 significa metilo, metalilo, alilo, metoxi, metaliloxi, aliloxi, acetilo, cloro e hidrógeno.

20

33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 23, caracterizado porque se preparan productos de conden



sación de los compuestos mencionados en una de las reivindicaciones 30 - 32 con alcanales inferiores o fenilalcanalogs inferiores.

5 34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21 - 24 - 25 y 26, caracterizado porque se preparan productos de condensación de los compuestos mencionados en una de las reivindicaciones 30 - 32 con ácido carbónico o bien con sus derivados.

10 35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 22, 23, 27 y 33, caracterizado porque se preparan los compuestos mencionados en los ejemplos 1 - 14.

36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21 - 24 - 26 y 34, caracterizado porque se preparan los compuestos mencionados en los ejemplos 16 - 20.

15 37.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21 - 27 - 28 y 29, caracterizado porque se prepara el 1-[4-(2-metiltioetoxi)-fenoxi]-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

20 38.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 22, 23, 27, 33, 35 y 37, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma dextrogiro.

39.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 22, 23, 27, 33, 35 y 37, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma levogiro.

25 40.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 22, 23, 27, 33, 35 y 37, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma libre.

30 41.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 22, 23, 27, 33, 35 y 37, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.

422301



42.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 22, 23, 27, 33, 35 y 37, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales de aplicación terapéuticas.

5 43.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 21, 24, 26, 34 y 36, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma dextrogiro.

10 44.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 21, 24, 26, 34 y 36, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma levogiro.

45.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21 - 24 - 26 - 34 y 36, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma libre.

15 46.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21 - 24 - 26 - 34 y 36, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.

20 47.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 21 - 24 - 26 - 34 y 36, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales de aplicación terapéutica.

48.- Procedimiento para la obtención de nuevas aminas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25 Esta Memoria consta de 45 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

14 FEB. 1976

CIBA-GEIGY, A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y RODRIGUEZ
Dep. El Madrid de la Oficina Española de Patentes y Marcas