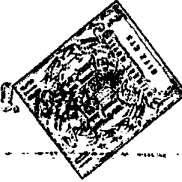


429336

PATENTE DE INVENCION

PLC.205 (PG.5551).

17 AGO.



cofc

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PROPANOLAMINA

=====

*Solicitante:* PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en  
Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colón, República  
de Panamá,

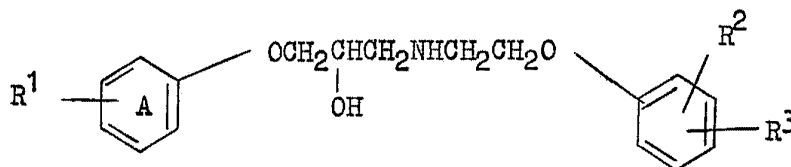
=====

La invención se relaciona con la preparación de  
derivados de propanolamina y, en particular, se relaciona  
con un procedimiento para preparar derivados de propanol-  
amina del tipo descrito y reivindicado en la Patente Britá-  
nica No. 1.245.148.

5



La presente invención proporciona un procedimiento para preparar derivados de propanolamina de fórmula:

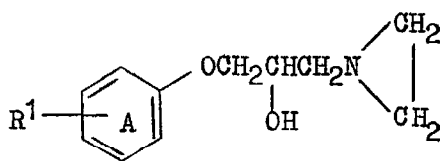


----- (I)

5

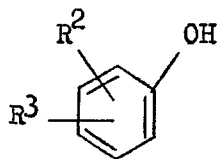
en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alquilo, alqueniilo, alcoxi o alquenoxi, inferior; R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi inferior; R<sup>2</sup> es un sustituyente polar sustraedor de electrones; y el anillo bencénico A puede estar reemplazado por un anillo naftaleno; que comprende hacer reaccionar una aziridina N-sustituída de fórmula:

10



----- (II)

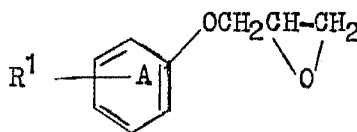
con un fenol sustituido de fórmula:



----- (III)

15

La aziridina N-sustituída de fórmula (II) puede formarse haciendo reaccionar un compuesto epoxi de fórmula:



con etilenimina. Esta reacción se describe, por ejemplo, en



la Patente británica No. 1.131.798, pero el único compuesto de fórmula (II) allí descrito es el compuesto en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno. En esta patente no se describe la ulterior reacción del compuesto con fenoles.

5

El proceso de la presente invención se puede efectuar haciendo reaccionar el compuesto de aziridina de fórmula (II) con el fenol sustituido, en diversos disolventes próticos y apróticos, incluyendo: metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, alcohol amílico, etilenglicol, di-  
10 etilenglicol y 2-metoxietanol (incluyendo mezclas de éstos entre sí o con agua), tolueno, xileno, o-diclorobenceno, metil-etilcetona, metilisobutilcetona, dimetilacetamida, dimetilformamida o hexametilfosforamida; o agua, o en ausencia de un disolvente.

15

Como catalizadores básicos adecuados se pueden mencionar las aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, piridina o N,N-dimetilanilina; hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido o carbonato de sodio; compuestos de amonio cuaternario, tales como hidróxido o bromuro de benciltrimetilamonio; e incluso sales de metales alcalinos  
20 del fenol sustituido de fórmula (III). Como catalizadores ácidos adecuados se pueden mencionar los ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético o cítrico, y los ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico o sulfúrico. En el caso de que  
25 sea necesario solamente se necesita añadir dichos catalizadores.

25

30

La reacción se puede efectuar empleando proporciones aproximadamente equimolares de los reactantes a temperaturas que van desde la ambiente (unos 20°C) hasta la temperatura de reflujo del disolvente particular empleado. Evidentemente, cuanto mayor sea la temperatura empleada más rápidamente se



completará la reacción, pero normalmente será suficiente un tiempo de reacción de 2 a 24 horas a una temperatura de 50 a 150°C.

5 El producto de la reacción bajo condiciones básicas será normalmente la base libre la cual se puede convertir en una sal adecuada, por ejemplo el hidrocioruro, mediante tratamiento de una solución de la base en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, con ácido clorhídrico concentrado o cloruro de hidrógeno gaseoso.

10 En los compuestos de fórmula (I) y en los fenoles sustituidos de fórmula (III), el grupo polar sustraedor de electrones  $R^2$  puede ser cualquiera de los grupos mencionados en la Patente británica No. 1.245.148, a condición de que no sea reactivo con el compuesto de aziridina de fórmula (II).  
15 Por ejemplo, puede ser cualquiera de los siguientes grupos: carboxi, alcóxicarbonilo inferior, formilo, alcanoilo inferior, carbamoilo, sulfo, alcóxisulfonilo inferior, sulfamoilo, ciano, azido, nitro o trifluorometilo, o cualquier otro grupo separado del anillo fenilo mediante un grupo metileno o etileno, por ejemplo carboximetilo, 2-carboxietilo y grupos metilo y etilo sustituidos polarmente de un modo análogo. Los grupos carbamoilo y sulfamoilo pueden estar también sustituidos en  
20 el átomo de nitrógeno por grupos alquilo inferior, por ejemplo,  $R^2$  puede ser un grupo dimetilcarbamoilo o dimetilsulfamoilo.

25 El término "inferior" que en esta memoria se aplica a un grupo alquilo, alquenoilo, alcoxi o alquenoxi, significa que cualquier grupo de éstos puede contener hasta 4 átomos de carbono, es decir puede ser un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo, un grupo vinilo, alilo, propenilo  
30 o butenilo o cualquier grupo alcoxi o alquenoxi correspondien



te.

El procedimiento de la invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

5 Etapa I: Preparación de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-toliloxi)propil/aziridina

Una mezcla de 65,6 g de 1,2-epoxi-3-(2-toliloxi)propano, 68,8 g de etilenimina y 2,4 ml de agua, se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluye luego con 150 ml de benceno y la solución se lava con agua. Después de secar, el disolvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar 81 g de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-toliloxi)propil/aziridina como un aceite, el cual solidifica lentamente tras reposo a 0°C. Este material se emplea sin purificación en la siguiente etapa.

10

15

Etapa II: Preparación de hidrocioruro de 4- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-3- $\left\{ \begin{array}{l} 2\text{-toliloxi} \end{array} \right\}$ propilamino)etoxi/benzamida

Una mezcla de 10,96 g de p-hidroxibenzamida, 24,8 g de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-toliloxi)propil/aziridina y 8,08 g de trietilamina, en 100 ml de alcohol amílico, se refluje durante 20 horas, se enfría entonces a 5°C y el precipitado resultante se filtra y se seca para proporcionar 17,86 g de la base en bruto. El tratamiento de una solución etanólica acuosa en reflujo de este material con ácido clorhídrico concentrado, proporciona 10,3 g de hidrocioruro de 4- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-3- $\left\{ \begin{array}{l} 2\text{-toliloxi} \end{array} \right\}$ propilamino)etoxi/benzamida (p.f. 234-236°C) en un rendimiento del 37 % después de la recristalización en etanol acuoso. Este compuesto tiene un espectro infra-rojo idéntico al de una muestra de referencia.

20

25



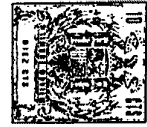
EJEMPLO 2

Etapa I: Preparación de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil/aziridina

5 A 18 ml de alcohol amílico se añaden 4,5 g (0,025 moles) de 1,2-epoxi-3-(2-metoxifenoxi)propano, 4,3 g (0,1 moles) de etilenimina y 0,6 ml de agua, y se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se lava con salmuera, se separa la capa orgánica y el disolvente se retira por evaporación bajo presión reducida para proporcionar 4,81 g del  
10 producto como un aceite incoloro (rendimiento: 86 %). Este material se emplea sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa II: Preparación de 4- $\sqrt{2}$ - $\left\{2\text{-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propilamino}\right\}$ etoxi/benzamida.

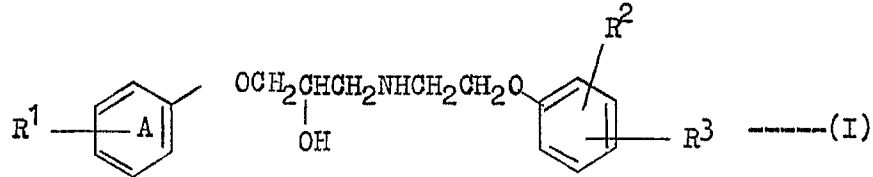
15 A una solución de 1,8 g (0,0131 moles) de p-hidroxi-benzamida en 10 ml de alcohol amílico caliente conteniendo 1,32 g (0,0131 moles) de trietilamina, se añade una solución de 4,4 g (0,0197 moles) de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil/aziridina en 20 ml de alcohol amílico. Después de calentar bajo reflujo durante 18 horas, la mezcla se enfría a  
20 temperatura ambiente, se lava con una solución acuosa de hidróxido sódico 5N y a continuación con salmuera, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Se separa el agente de secado por filtración, se enfría el filtrado a 0°C y el sólido cristalino se recoge, se lava con un poco de  
25 I.M.S. y se seca. Rendimiento en bruto, 3,3 g (70 %). La recristalización en I.M.S. con tratamiento con carbón, proporciona 1,42 g de 4- $\sqrt{2}$ - $\left\{2\text{-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propilamino}\right\}$ etoxi/benzamida. (rendimiento 30 %), p.f. 134-137°C, con un espectro infra-rojo idéntico al de una muestra de referencia.



N O T A

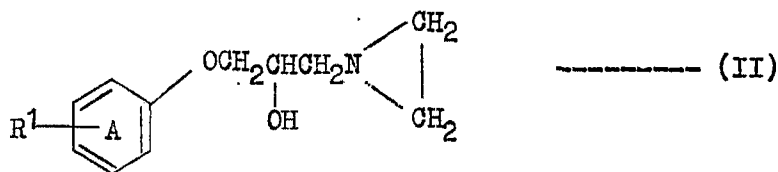
5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,  
así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse  
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-  
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren  
su principio fundamental. También se hace constar que el in-  
vento corresponde a una solicitud de patente presentada en  
Inglaterra con el nº 39.162/73 de 18 de agosto de 1.973, aco-  
giéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Conve-  
10 nios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la  
esencia del referido invento por lo que se solicita Patente  
de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA  
PREPARAR DERIVADOS DE PROPANOLAMINA; caracterizándose por lo  
siguiente:

15 1.- Procedimiento para preparar derivados de propa-  
nolamina, de fórmula:



20 en la que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo  
alquilo, alquenoilo, alcoxi o alquenoxi, inferior; R<sup>3</sup> es un  
átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi in-  
ferior; R<sup>2</sup> es un sustituyente polar sustraedor de electrones;  
y el anillo bencénico A puede estar reemplazado por un anillo  
naftaleno; caracterizado porque comprende hacer reaccionar una  
aziridina N-sustituída de fórmula:

Re



con un fenol sustituido de fórmula:



5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente prótico o aprótico en presencia de un catalizador básico o ácido empleando proporciones aproximadamente equimolares de los reactantes, a una temperatura de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante 2 a 24 horas.

10

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente es alcohol amílico y el catalizador es trietilamina, efectuándose la reacción bajo reflujo.

15

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-toliloxi)propil/aziridina con p-hidroxi-benzamida.

20

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil/aziridina con p-hidroxi-benzamida.

6.- Procedimiento para preparar derivados de propanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la pre-



sente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 FEB. 1976

PFIZER CORPORATION.

*[Handwritten signature]*  
J. ALONSO  
Dr. p. Farmacia

*[Handwritten initials]*