

179442

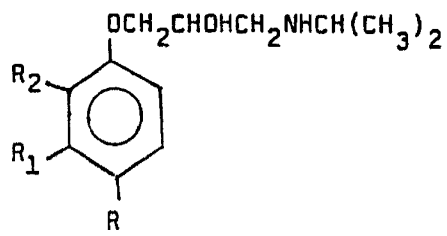
COVENIA

19 MAYO 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 Huhtamäki-Yhtymä Oy Leiraksen Lääkeaine-
 tehdas, de nacionalidad finlandesa, domi-
 ciliada en Turku, (Finlandia); por: "ME-
 TODO PARA PRODUCIR 1-ISOPROPILAMINO-2-PRO-
 PANOLES SUSTITUIDOS EN POSICION 3 CON RA-
 DICALES AROMATICOS".

Int. Cl. C07C
 -----0000000000-----

El presente invento concierne a un método para produ-
 cir 1-isopropilamino-2-propanoles sustituidos en posición 3 con
 radicales aromáticos, que tienen la fórmula I



5 en donde R representa (1) el sustituyente -NHCOCH₃, en cuyo ca-

so R_1 y R_2 representan hidrógeno, o alternativamente (2) hidrógeno, en cuyo caso R_1 y R_2 representan conjuntamente una cadena que contiene cuatro átomos de carbono, que junto con el anillo bencénico del compuesto de acuerdo con la fórmula general forma un compuesto naftílico.

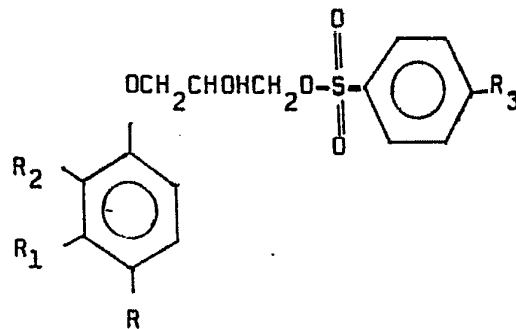
5

Los 1-isopropilamino-2-propanoles sustituidos en posición 3 con radicales aromáticos, de la fórmula I son: 1-isopropilamino-3-(4-acetaminofenoxi)-2-propanol, y 1-isopropilamino-3-naftoxi-2-propanol. Estos compuestos amínicos son conocidos -- por sus propiedades farmacológicas. Son agentes bloqueadores de los beta receptores, cardiosselectivos, y por lo tanto han sido extensamente introducidos en el tratamiento de anginas de pecho y de arritmias cardiacas.

10

El método de acuerdo con el invento está caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de glicerina de la fórmula II

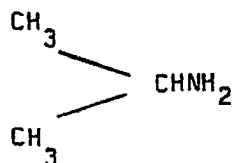
15



20

en donde R , R_1 y R_2 tienen los mismos significados que anteriormente y R_3 representa hidrógeno o el sustituyente CH_3 , con isopropilamina que tiene la fórmula III

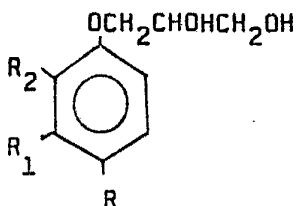
25



La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente apropiado, tal como dimetilformamida. Con el fin de acelerar la reacción, ésta se lleva a cabo a una temperatura elevada. El producto es aislado por métodos convencionales y es convertido si se desea, en una sal por adición de ácido.

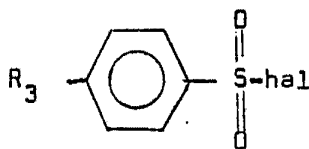
El método de acuerdo con el invento ofrece la posibilidad de producir con facilidad drogas de acuerdo con la fórmula I, con un buen rendimiento y a partir de materiales de partida baratos.

De acuerdo con el invento, los derivados de éster de fórmula II pueden ser preparados a partir del correspondiente 1,2-hidroxipropano sustituido en posición 3 de fórmula IV



IV

y del halogenuro de ácido de la fórmula V



V

del deseado ácido sulfónico. Entonces, el derivado de éster es formado en presencia de una sustancia fijadora de halogenuro de hidrógeno, tal como piridina o picolina. Cuando se desea obtener 1-isopropilamino-3-(4-acetaminofenoxi)-2-propanol, el material de partida elegido es 1,2-dihidroxi-3-(4-acetaminofenoxi)-propano y si se desea obtener 1-isopropilamino-3-naftoxi-2-propanol,

el material de partida es correspondientemente 1,2-dihidroxi-3-naftoxipropano.

El invento es explicado con detalle en lo que sigue - con la ayuda de ejemplos de realización, en los que se describe la preparación de compuestos de acuerdo con el invento y se explican las propiedades de los compuestos.

EJEMPLO 1

Ester 2-hidroxi-3-(4-acetaminofenoxi)-propílico de ácido bencenosulfónico

Se suspenden 27,8 g de 1,2-dihidroxi-3-(4-acetaminofenoxi)-propano en 73 ml de piridina anhidra y se enfría la solución a 0-5°C. Se añaden 21,8 g de cloruro de bencenosulfonilo - en 150 ml de cloroformo anhidro a una velocidad que mantiene la temperatura por encima de 5°C. Después de la instilación, se continúa agitando durante 1 hora a aproximadamente 5°C; luego se vierte la mezcla de reacción en 150 ml de ácido clorhídrico al 15%. Se separan las capas y la capa en cloroformo se lava con agua, se la seca con sulfato de sodio y se la concentra. El resultado de ello son 33 g de éster 2-hidroxi-3-(4-acetaminofenoxi)-propílico de ácido bencenosulfónico, que en estas condiciones es un aceite viscoso.

EJEMPLO 2

Ester 2-hidroxi-3-(4-acetaminofenoxi)-propílico de ácido para-toluensulfónico

Se suspenden 55,5 g de 1,2-dihidroxi-3-(4-acetaminofenoxi)-propano en 145 ml de piridina anhidra y se enfría la solución a 0-5°C. Se añaden 47 g de cloruro de para-toluensulfonilo en 300 ml de cloroformo anhidro a una velocidad que mantiene la

temperatura en menos de 5°C. Después de la instilación, se continúa agitando durante 1 hora a aproximadamente 5°C y luego se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de ácido clorhídrico al 15%. Se separan las capas y la capa en cloroformo se lava con -
5 agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 60 g de éster 2-hidroxi-3-(4-acetaminofenoxi)-propílico de ácido para-toluensulfónico. Si así se requiere, el producto puede ser purificado por recristalización en isopropanol con lo que - se obtiene un punto de fusión de 133-135°C.

10 EJEMPLO 3

1-isopropilamino-3-(4-acetaminofenoxi)-2-propanol

Se combinan 60 g de éster 2-hidroxi-3-(4-acetaminofe
noxi)-propílico, 90 g de isopropilamina y 100 ml de dimetilfor
mamida. Se calienta la solución así obtenida, con agitación, a
15 50°C durante 4 horas. Se concentra. Se añaden 50 ml de isopropa
nol y se concentra una vez más. Se añaden 200 ml de isopropanol
y se disuelva el residuo concentrado al mismo tiempo que se ca
lienta. Se deja reposar durante la noche. Se enfría, se filtra,
y se lava el precipitado con isopropanol frío. Se obtienen 32 g
20 de sal de ácido para-toluensulfónico de 1-isopropilamino-3-(4-
acetaminofenoxi)-2-propanol (punto de fusión 136-143°C).

EJEMPLO 4

Ester 2-hidroxi-3-naftoxi-propílico de ácido bencenosulfónico

Se suspenden 26,8 g de 1,2-dihidroxi-3-naftoxi-propano
25 en 30 ml de piridina anhidra y se enfría la mezcla a 0-5°C. Se
añaden 21,8 g de cloruro de bencenosulfonilo en 150 ml de clorg
formo anhidro a una velocidad que mantiene la temperatura en un
valor menor de 5°C. Después de la concentración, se continúa agi

tando a aproximadamente 5°C durante 1 hora, seguido por terminación del enfriamiento y por agitación durante 1 hora. Luego se vierte la mezcla de reacción, agitando a fondo, en una solución que contiene 100 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se separan las capas, la capa de cloroformo se lava con agua, se seca y se concentra. Se obtienen 40 g de éster 2-hidroxi-3-naftoxi-propílico de ácido bencenosulfónico que en estas condiciones es un aceite viscoso.

EJEMPLO 5

Ester 2-hidroxi-3-naftoxi-propílico de ácido para-toluensulfónico

Se suspenden 53,8 g de 1,2-dihidroxi-3-naftoxi-propano en 60 ml de piridina anhidra y se enfría la mezcla a 0-5°C. Se añaden 47,2 g de cloruro de para-toluensulfonilo en 300 ml de cloroformo anhidro a una velocidad que mantiene la temperatura en un valor menor de 5°C. Después de la instilación, se continúa agitando a aproximadamente 5°C durante 1 hora, luego se suprime el enfriamiento y se agita durante otra hora. Subsiguientemente, se vierte la mezcla de reacción, con agitación a fondo, en una solución que contiene 200 ml de agua y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se separan las capas, la capa en cloroformo se lava con agua, se seca y se concentra. Se obtienen 83 g de éster 2-hidroxi-3-naftoxi-propílico de ácido para-toluensulfónico, que en estas condiciones es un aceite viscoso.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 1-isopropilamino-3-naftoxi-2-propanol

Se combinan 83 g de éster 2-hidroxi-3-naftoxi-propílico de ácido para-toluensulfónico y 90 g de isopropilamina en 100 ml de dimetilformamida. Se calienta la solución así obtenida

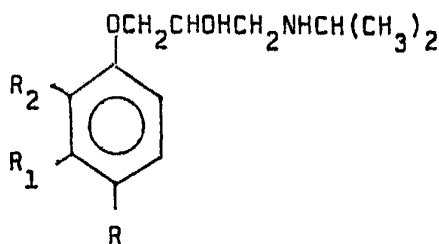
a 50°C durante 4 horas, mientras se sigue calentando. Se concentra. Se suspende el residuo en 200 ml de agua y se alcaliniza la mezcla (a pH 12) con hidróxido de sodio. Se extrae el producto, con ligero calentamiento, en cloroformo y la capa de cloroformo se concentra. El residuo se suspende en agua, y se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico. La capa acuosa se lava con tricloroetileno y luego se la alcaliniza con hidróxido de sodio. El producto se extrae con tricloroetileno, y luego se seca y evapora éste.

El residuo después de evaporación se disuelve, con calentamiento, en 300 ml de acetato de etilo. A la solución, todavía caliente, se añade clorhidrato de isopropanol en una cantidad tal que el pH de la solución se hace pH 4. Se deja enfriar y se filtra. El precipitado se lava con acetato de etilo. Se obtienen 30 g de clorhidrato de 1-isopropilamino-3-naftoxi-2-propanol (punto de fusión 163-165°C).

- N O T A -

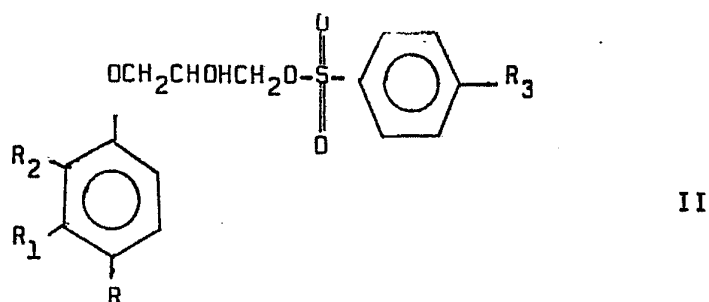
Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Un método para producir 1-isopropilamino-2-propanoles sustituidos en posición 3 con radicales aromáticos que tienen la fórmula I

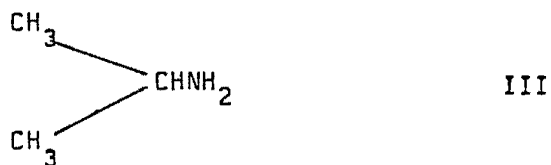


I

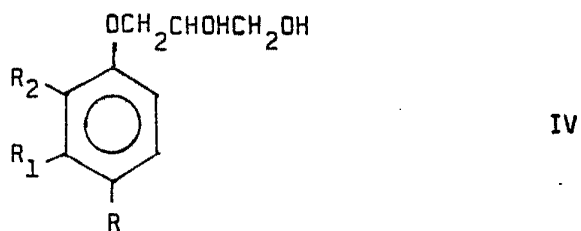
en donde R representa (1) el sustituyente -NHCOCH_3 , en cuyo caso R_1 y R_2 representan hidrógeno, o alternativamente (2) hidrogeno, en cuyo caso R_1 y R_2 representan conjuntamente una cadena que -
5 contiene cuatro átomos de carbono, que junto con el anillo ben-
cénico del compuesto de acuerdo con la fórmula general forma un
compuesto naftílico, caracterizado porque se hace reaccionar un
derivado de glicerina que tiene la fórmula II



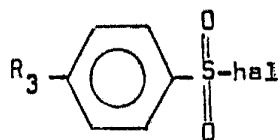
10 en donde R, R_1 y R_2 tienen los mismos significados que anterior-
mente y R_3 representa hidrógeno o el sustituyente -CH_3 , con iso-
propilamina que tiene la fórmula III



15 2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracte-
rizado porque el derivado de glicerina de fórmula II es produci-
do haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula IV



en donde R , R_1 y R_2 tienen los mismos significados que anteriormente, con un halogenuro de ácido que tiene la fórmula V



V

en donde R_3 representa hidrógeno.

5

3.- METODO PARA PRODUCIR 1-ISOPROPILAMINO-2-PROPANOL
SUSTITUIDOS EN POSICION 3 CON RADICALES AROMATICOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de nueve hojas, escritas a máquina - por una sola cara.

Madrid, 29 NOV. 1974

CARLOS FERNÁNDEZ GARCÍA
P.P.