

PATENTE DE INVENCION



PLC.213(PC.5600)

CO7C // A 611

Memoria Descriptiva 436499

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PROPANOLAMINA

=====

Solicitante: PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en
Calle 15½ Avenida Santa Isabel, Colón, República
de Panama.

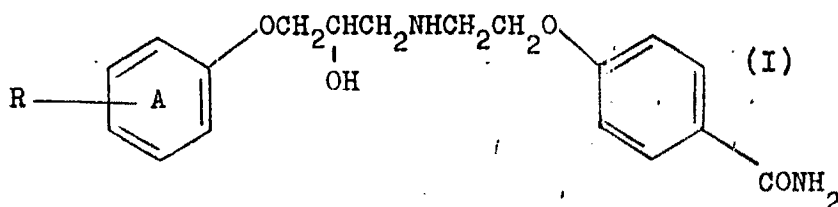
=====

Esta 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
británica nº 1.245.148.

5

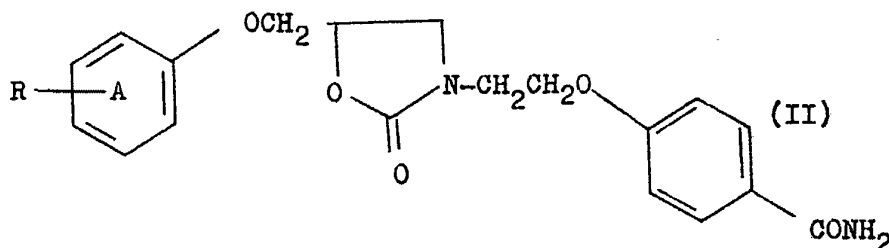


Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un derivado de propanolamina que tiene la fórmula general:



5 en la que R es un átomo de hidrógeno ó halógeno ó un grupo alquilo o alcoxi inferior y el anillo bencénico A puede estar reemplazado por un anillo naftaleno, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que comprende hidrolizar un derivado de oxazolidina que tiene la fórmula general:

10



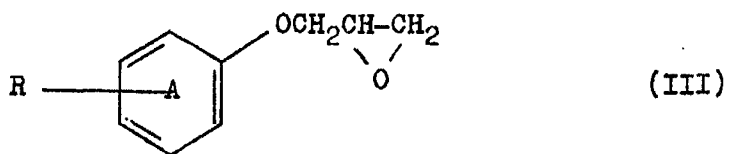
en la que R se define como anteriormente, con un ácido o una base.

15 El término "inferior" tal como se utiliza en ésta memoria, se refiere a cualquier grupo alquilo y alcoxi que comprenda hasta 4 átomos de carbono, es decir, puede ser un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo o cualquier grupo alcoxi correspondiente.

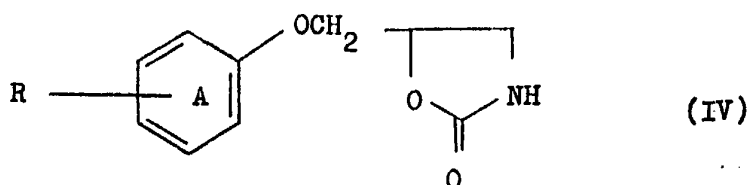
20 La presente invención proporciona también un derivado de oxazolidina de fórmula (II) antes indicada. El compuesto



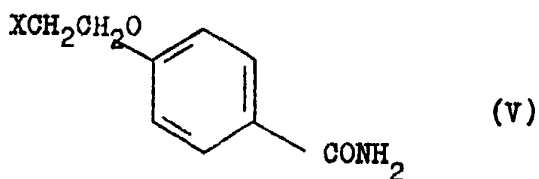
de fórmula (III) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto epoxi de fórmula:



con carbamato de metilo, carbamato de etilo o úrea para formar un compuesto de oxazolidina de fórmula:

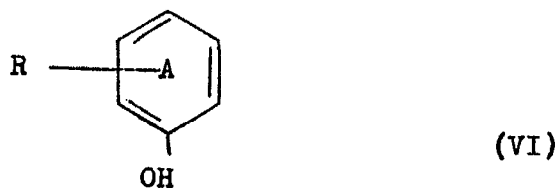


y haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (IV), o un derivado de metal alcalino del mismo, con un derivado de benzamida de fórmula:



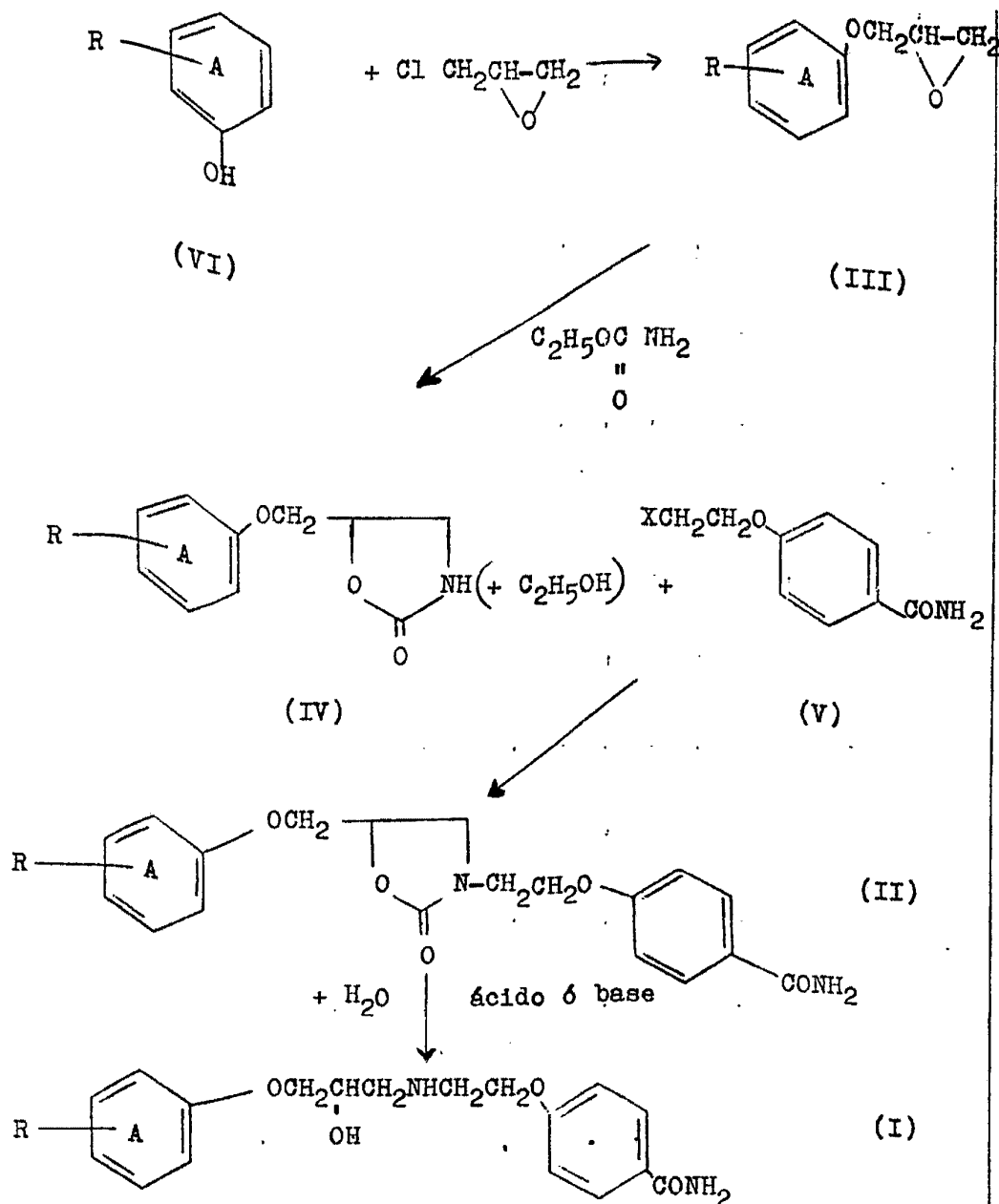
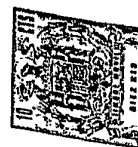
en donde R y A se definen como anteriormente y X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un grupo p-toluenosulfoniloxi o un átomo de halógeno, preferiblemente cloro.

18 El compuesto epoxi de fórmula (II) puede prepararse también por reacción de un fenol o naftol de fórmula:



con 1-cloro-2,3-epoxipropano, en presencia de hidróxido sódico.

La síntesis total a partir de un fenol o naftol, se puede representar por el siguiente esquema de reacción:



5

Los compuestos de fórmula (I) producidos por el proceso de la presente invención, poseen unas propiedades terapéuticas útiles y, en particular, son de utilidad en el tratamiento curativo o profiláctico de estados cardiacos, tales como angina de pecho y arritmias cardiacas, y en el tratamiento



de la hipertensión. En la patente británica nº 1.245.148 se describen métodos adecuados de administración y en dicha patente se reivindican los compuestos de fórmula (I) mismos y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 La patente británica nº 1.245.148 describe y reivindica también procedimientos para preparar los compuestos en cuestión, pero el proceso de la presente invención ofrece una ventaja con respecto al proceso anteriormente descrito, principalmente en relación con la facilidad de purificación del
10 producto final. Esta ventaja resulta del hecho de que el anillo oxazolidinona presente en el nuevo compuesto intermedio de fórmula (II), actúa como un grupo bloqueante en la reacción de copulación que conduce a la formación del compuesto intermedio, evitando así la dialquilación que causa problemas en la purificación de los procesos anteriores,

15 Ejemplos preferidos de compuestos de fórmula (II) son aquellos en donde A es un anillo benceno, R es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro en posición orto, un grupo metilo en posición orto o meta o un grupo metoxi en posición
20 orto, es decir o-Cl, o-CH₃, m-CH₃ ó o-CH₃O. Un compuesto particularmente preferido es aquél en donde A es un anillo benceno y R es o-CH₃, es decir 4- $\left\{ \begin{array}{l} 2\text{-oxo-5-(2-toliloximetil)-} \\ 3\text{-oxazolidinil} \end{array} \right\}$ etoxi/benzamida.

25 El compuesto ultimamente mencionado es el compuesto de partida usado en el proceso de la invención para preparar el compuesto preferido de fórmula (I): 4- $\left\{ \begin{array}{l} 2\text{-hidroxi-} \\ 3\text{-(2-toliloxi) propilamino} \end{array} \right\}$ etoxi/benzamida. Otros compuestos de fórmula (I) que pueden prepararse por el proceso de la
30 invención, son aquellos en donde R es un átomo de hidrógeno, o-Cl, m-CH₃ ó o-CH₃O.



La preparación de un compuesto de fórmula (I) por hidrólisis de un compuesto de fórmula (II) según el proceso de la invención, se puede efectuar bajo condiciones básicas o ácidas, en un disolvente adecuado, y la base libre resultante se puede convertir a su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por tratamiento con un ácido adecuado. Bases apropiadas para utilizarse en la hidrólisis son el hidróxido de sodio, potasio o bario; alternativamente, la hidrólisis se puede realizar utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico. Disolventes adecuados son el agua o un alcohol alifático inferior o dimetilformamida conteniendo una proporción suficiente de agua para efectuar la hidrólisis de la oxazolidina. Un disolvente preferido para la hidrólisis son los espíritus metilados industriales (IMS) que contienen aproximadamente 4 % de agua.

La hidrólisis se puede realizar a una temperatura que oscila entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, durante un periodo de tiempo suficiente para asegurar la hidrólisis completa de la oxazolidina. Se ha encontrado que la reacción se completa generalmente después de 2 a 24 horas en función de la temperatura empleada.

La preparación de un derivado de oxazolidina de fórmula (II) por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) se efectúa preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo hidróxido sódico, y un disolvente, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, durante un periodo de tiempo suficiente para asegurar la reacción completa. Se ha encontrado que la reacción se completa prácticamente después de 2 a 24 horas, en función de la tempe-



5 ratura empleada. La dimetilacetamida es otro disolvente que se puede usar. Otras bases son el hidróxido potásico y el hidróxido de bario. Según otra variante de éste procedimiento, se puede preparar primeramente un derivado de metal alcalino de la oxazolidinona de fórmula (IV), por ejemplo, por reacción con hidruro sódico o amida sódica en los disolventes indicados o en un disolvente hidrocarbonado, aromático, inerte, tal como xileno o tolueno, o por reacción con sodio metálico en cualquiera de los disolventes hidrocarbonados aromáticos. 10 El derivado de metal alcalino se deja entonces reaccionar con el compuesto de fórmula (5) como antes se ha indicado.

15 Los compuestos de fórmula (II) se obtienen normalmente como cristales incoloros, después de la purificación por recristalización. La estructura de cada compuesto se puede determinar por los espectros IR y RNM y por análisis de C, H y N.

20 Naturalmente puede que no sea necesario aislar el compuesto oxazolidina de fórmula (II) en forma pura, pudiéndose utilizar directamente el producto en bruto de la reacción, sin purificación adicional, como material de partida para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

25 La invención se describirá ahora más particularmente con referencia a los siguientes ejemplos, los cuales ilustran la preparación de los nuevos compuestos de fórmula (II) y el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

EJEMPLO 1

Preparación de 4-(2-(2-oxo-5-(2-toliloximetil)-3-oxazolidinil)etoxi)benzamida (fórmula (II): R = $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_3$)

30 Una mezcla de 5-(2-toliloximetil)-2-oxazolidinona



(20,7 g, 0,1 M), 4-(2-cloroetoxi)benzamida (20 g, 0,1 M) e hidróxido sódico (4 g, 0,1 M) en 200 ml de dimetilacetamida, se refluje durante la noche, tras lo cual se separa el disolvente y se añade etanol. La mezcla se calienta a reflujo, se filtra para separa insolubles, se enfría a 0°C y el sólido resultante se recoge, para proporcionar 27,5 g, 74 % del producto deseado, p.f. 151 a 153°C.

EJEMPLO 2

Preparación de 4- $\sqrt{2}$ -{2-oxo-5-(2-toliloximetil)-3-oxazolidinil}etoxi/benzamida (fórmula (II): R = $\text{O} - \text{CH}_3$)

Se suspenden 5-(2-toliloximetil)-2-oxazolidinona (27,5 g, 0,133 M) y 4-(2-cloroetoxi)benzamida (26,5 g, 0,133M) en 132 ml de dimetilformamida y se calienta a 120°C. Se añade hidróxido sódico (6,65 g, 0,166 M) y la mezcla de reacción se calienta 130°C durante 2 horas. A continuación, se separa la mayor parte del disolvente por evaporación bajo presión reducida. El residuo se diluye con IMS, se calienta a reflujo, se filtra para separar insolubles, se enfría a 0°C y se recoge el sólido resultante, para proporcionar 34 g, 69,1 % del producto deseado, p.f. 151-153°C.

EJEMPLO 3

Preparación de 4- $\sqrt{2}$ -{2-oxo-5-(2-metoxifenoxi)metil-3-oxazolidinil}etoxi/benzamida (fórmula (II): R = $\text{O} - \text{CH}_3\text{O}$)

Una mezcla de 5-(2-metoxifenoxi)metil-2-oxazolidinona (13,38 g) y 4-(2-cloroetoxi)benzamida (12 g, 0,06 M), se disuelve en 110 ml de N,N-dimetilacetamida; se añade hidróxido sódico (3 g, 0,075 M) y la mezcla de reacción se calienta con agitación hasta reflujo. El reflujo se mantiene durante 21 horas, se filtra la mezcla de reacción y el disolvente se separa in vacuo, dejando un líquido marrón, La adición



de metanol caliente (100 ml) causa la precipitación de un compuesto de color crema (16,74 g; rendimiento en bruto 72,33 %).

5 El producto se purifica por recristalización en metanol (18 ml/g), proporcionando un compuesto cristalino incoloro (11,29 g, rendimiento 58,69 %), p.f. 171-174°C.

Se prepara una muestra analítica mediante una segunda recristalización en metanol.

Datos analíticos

10	p.f.	170° a 173°C.
	Encontrado	C, 61,89; H,5,78; N, 7,10; C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₆
	Requiere	C, 62,16; H, 5,74; N, 7,25

EJEMPLO 4

15 Preparación de 4- $\sqrt{2}$ -{2-oxo-5-(3-toliloxi)metil-3-oxazolidinil } etoxi/benzamida (fórmula (II) : R = m - CH₃)

Se sigue el procedimiento del ejemplo 3 utilizando como compuesto de partida 5-(3-toliloxi)metil-2-oxazolidinona.

Datos analíticos

20	P.f.	143° a 146°C.
	Rendimiento	45,80 %
	Encontrado	C, 65,23; H, 5,96; N, 7,73;
	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ requiere:	C, 64,85; H, 5,99; N, 7,56 %

EJEMPLO 5

25 De forma similar a la seguida en el ejemplo 3, se prepara monohidrato de 4- $\sqrt{2}$ -{2-oxo-5-(2-clorofenoxi)metil-3-oxazolidinil } etoxi/benzamida (fórmula (II): R = o - Cl).

Datos analíticos

30	P.f.	146° a 150°C.
	Rendimiento	26,90. %



Datos analíticos

Encontrado C, 56,27; E, 4,77; N, 7,23;
C₁₉H₁₉ClN₂O₅.H₂O requiere: C, 55,94; H, 5,18; N, 6,85 %.

EJEMPLO 6

5 Preparación de 4- $\sqrt{2}$ -(2-oxo-5-fenoximetil-3-oxazolidinil)etoxi/benzamida (fórmula (II): R = H)

Se disuelve 5-fenoximetil-2-oxazolidinona (3,86 g, 0,02 M) en 50 ml de xileno y la solución se calienta a reflujo con agitación. Se añade cuidadosamente a reflujo sodio
10 (0,53 g, 0,023 M) y se mantiene el reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, se añade 4-(2-cloro-etoxi)benzamida (4 g, 0,02 M) disuelto en xileno (50 ml) y el conjunto se calienta a reflujo. El reflujo se mantiene durante 19 horas.

15 La mezcla de reacción se enfria, se añade IMS (espíritus metilados industriales) (10 ml) y agua (100 ml) y el conjunto se filtra dejando un residuo de color marrón. El producto se purifica por recristalización en acetato de etilo (10 mg/g) proporcionando un compuesto cristalino incoloro
20 (1,23 g, rendimiento 17,25 %), p.f. 141-144°C.

Datos analíticos

Encontrado C, 63,86; H, 5,55; N, 8,12; C₁₉H₂₀N₂O₅
Requiere C, 64,03; H, 5,66; N, 7,86 .

EJEMPLO 7

25 Preparación de hidrocloreuro de 4- $\sqrt{2}$ -{2-hidroxi-3-(2-toliloxi)propilamino } etoxi/benzamida (fórmula (I); R = o - CH₃)

Una mezcla de 4- $\sqrt{2}$ -{2-oxo-5-(2-toliloximetil-3-oxazolidinil) } etoxi/benzamida (18,5 g, 0,05 M) e hidróxido
30 sódico (4 g, 0,1 M) en IMS (100 ml) se refluje durante la noche, tras lo cual se diluye con agua y se enfria a 0°C. El



sólido resultante se filtra y se convierte a su sal hidroclo-
ruro por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado en
etanol acuoso en reflujo; éste se aísla por enfriamiento, se
filtra y se seca para proporcionar 13 g, 75 %, p.f. 234-236°C.

5

EJEMPLO 8

Preparación de 4- \int 2- { 2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propilamino }
etoxi/benzamida (fórmula I; R = O - OCH₃)

10

Se disuelve 4- \int 2- { 2-oxo-5-(2-metoxifenoxi)metil-3-
oxazolidinil } etoxi/ benzamida (5,80 g, 0,015 M) en una so-
lución de hidróxido sódico al 4 % (p/v) en IMS (45 ml; 1,80 g
NaOH; 0,045 M) y la solución se calienta con agitación a
reflujo. El reflujo se mantiene durante 7,5 horas y se aña-
den 100 ml de agua; la mezcla de reacción se enfría en un ba-
ño de hielo y se filtra luego dejando un compuesto incoloro
(4,36 g, rendimiento en bruto 80,60 %) como residuo. El pro-
ducto se purifica por recristalización en acetato de etilo
(3ml/g), proporcionando un compuesto cristalino incoloro
(3,24 g, rendimiento 59,88 %), p.f. 138-141°C.

15

20

El procedimiento anterior se utiliza también para
preparar:

Hidrocloruro de 4- \int 2- { 2-hidroxi-3-(2-clorofenoxi)propilamino }
etoxi/benzamida (fórmula (I); R = o - Cl; p.f. 215° a 222°C.);

4- \int 2- { 2-hidroxi-3-(3-toliloxi)propilamino } etoxi/benzamida
(fórmula (I); R = o - Cl; p.f. 130° a 133°C);

25

4- \int 2-(2-hidroxi-3-fenoxipropilamino)etoxi/benzamida (fórmula
(I); R = H, p.f. 138° a 141°C.)

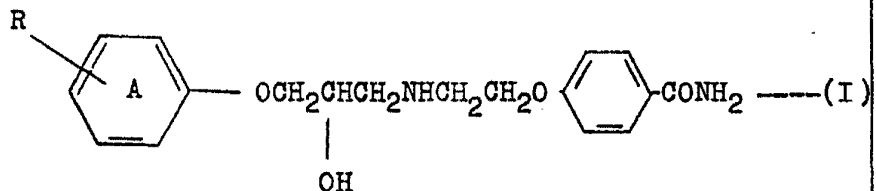
En todos estos casos los espectros IR son idénticos
a aquellos de las muestras de referencia.



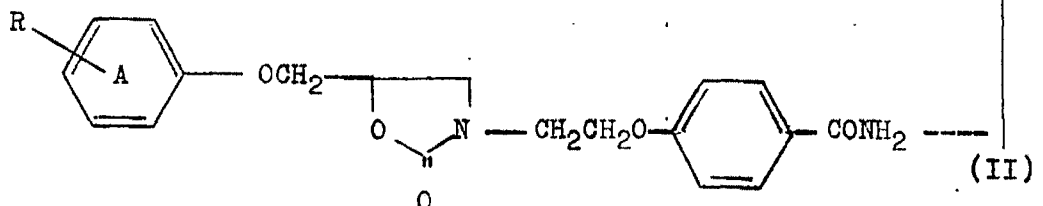
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el número 16.030/74 de 10 de abril de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios 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:

1.- Procedimiento para preparar derivados de propanolamina, de fórmula general:



en la que R es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi inferior y el anillo benceno A puede estar reemplazado por un anillo naftaleno, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hidrolizar un derivado de oxazolidina de fórmula general:





en la que R se define como anteriormente, con un ácido o una base.

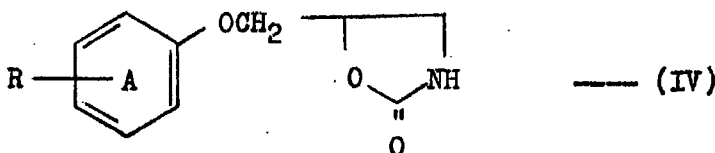
5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa en un disolvente que contiene agua suficiente para efectuar la hidrólisis, en presencia de un catalizador básico o ácido, a una temperatura que oscila entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, durante 2-24 horas.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente es espíritu metilado industrial y la base es hidróxido sódico, efectuándose la reacción bajo reflujo.

15 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anillo A es un anillo benceno y R es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro en posición orto o un grupo metilo en posición orto o meta o un grupo metoxi en posición orto.

20 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) es 4-(2-oxo-5-(2-toliloximetil)-3-oxazolidinil)etoxi/benzamida.

25 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de oxazolidina de fórmula (II) se prepara por reacción de un derivado de oxazolidina de fórmula:

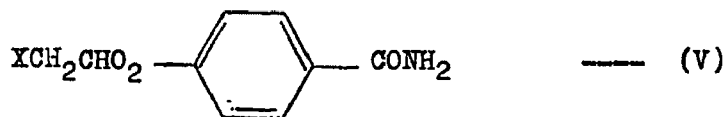


o un derivado de metal alcalino del mismo, en donde R y el

Handwritten signature



anillo A se definen como anteriormente, con un derivado de benzamida de fórmula:



en donde X es un grupo saliente adecuado.

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el derivado de oxazolidina de fórmula (IV) se hace reaccionar con el derivado de benzamida de fórmula (V) en dimetilformamida o dimetilacetamida, en presencia de una base, a una temperatura entre 20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, durante 2-24 horas.

10 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el disolvente es dimetilformamida y la base es hidróxido sódico.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se hace reaccionar el derivado de metal alcalino del derivado de oxazolidina de fórmula (IV) con el derivado de benzamida de fórmula (V), en un disolvente de hidrocarburo aromático.

20 10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque X es un átomo de halógeno o un grupo p-toluenosulfonilo.

25 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV) es 5-(2-toliloximetil)-2-oxazolidinona y el compuesto de fórmula (V) es 4-(2-cloroetoxi)benzamida.

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



presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 MAR. 1975

PFIZER CORPORATION.

5

[Handwritten signature]
SECRET

[Handwritten signature]