



19 ES	21	NUMERO	10 A I
	22	FECHA DE PRESENTACION	

438 257

2º CERTIFICADO DE ADICION

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
24837/74	5 de junio de 1.974	INGLATERRA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COTD//AGIK	

44 TITULO DE LA INVENCIÓN

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 421.538 presentadas el 15 de diciembre de 1.973, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ALCANOLAMINA

71 SOLICITANTE (S)

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra

72 INVENTOR (ES)

LESLIE HAROLD SMITH

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

**POOR
QUALITY**

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de alcanolamina que poseen actividad bloqueante β -adrenérgica. El invento constituye un certificado de adición a la patente española nº 421.538.

5

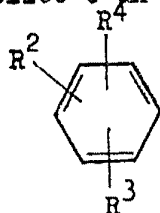
Conforme al invento se proporciona un nuevo derivado de alcanolamina de la fórmula:



10

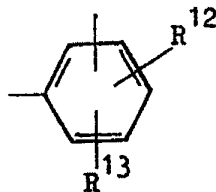
en donde A significa un radical alquileno con 2 a 12 átomos de carbono; X significa el radical carbonilo(-CO-) ó sulfonilo (-SO₂-); Y significa un enlace directo, o un radical alquileno, oxialquileno o alquilenoxi cada uno hasta 6 átomos de carbono, o el radical imino (-NH-), o un radical alquilimino, iminoalquileno, iminoalquilenoxi o iminoalquilencarboniloxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o (excepto cuando R¹ significa un átomo de hidrógeno) el átomo de oxígeno; y en donde: (a) R representa un radical heterocíclico o un radical arilo de fórmula:

15



20

y R¹ representa un radical heterocíclico o un radical arilo de fórmula



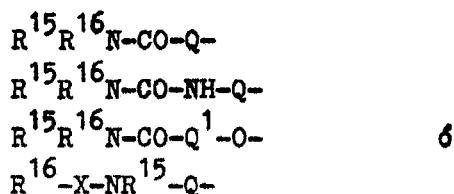
en donde R², R³, R¹², y R¹³, iguales o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical hidroxilo, amino, nitro ó ciano, un radical alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, cicloaleoxi, alquenoiloxi, alquiniloxi o alcanilo, cada uno con hasta 6 átomos

25

de carbono, o un radical arilo, ariloxi o dialquilamina, cada uno con hasta 12 átomos de carbono; o en donde R² y R³ juntos y/o R¹² y R¹³ juntos, forman el radical trimetileno, tetrametileno, 1-oxotetrametileno, propenileno, but-2enileno o buta-1, 3-dienileno de modo que, junto con 2 átomos de carbono adyacentes del anillo benceno, forman respectivamente el radical indanilo, 5,6, 7,8-tetrahidronaftilo, 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftilo, indenilo, 5,8-dihidronaftilo o naftilo; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un radical amídico de fórmula:

5

10

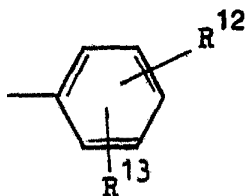


en donde Q representa un enlace directo o un radical alquilenos 6 alquenileno cada uno con hasta 6 átomos de carbono; Q¹ representa un radical alquilenos de hasta 6 átomos de carbono; R¹⁵ representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono; R¹⁶ representa el átomo de hidrógeno o un radical alquenilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o un radical alquilo, arilo, aralquilo o aralquenilo, cada uno con hasta 10 átomos de carbono; y R¹⁴ representa un radical amídico como se ha definido para R⁴; o (b) R representa un radical heterocíclico y R¹ representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, halcalquilo, alquenilo o cicloalquilo, cada uno con hasta 10 átomos de carbono, o un radical arilo de fórmula:

15

20

25



30

en donde R¹² y R¹³, iguales o diferentes, se definen como anteriormente; o sus sales de adición de ácido.

Podrá observarse que el derivado de alcanolamina obtenido con el invento posee un átomo de carbono asimétrico, es decir, el átomo de carbono del grupo -CHOH- en la cadena lateral alcanolamina, y puede por lo tanto existir en formas racémicas y ópticamente activas. Debe quedar entendido que el invento comprende la forma racémica del derivado de alcanolamina y cualquier forma ópticamente activa que posea actividad bloqueante β -adrenérgica, siendo una cuestión de conocimiento general la manera en que puede resolverse un compuesto racémico en sus formas ópticamente activas, y la manera en que puede determinarse la actividad bloqueante β -adrenérgica de estas formas. Debe también quedar comprendido que la actividad bloqueante β -adrenérgica predomina usualmente en aquella forma ópticamente activa que tiene la configuración absoluta "S" de dicho grupo -CHOH-.

Un valor apropiado para el radical alquileo A es, por ejemplo, el etileno, trimetileno, tetrametileno, hexametileno, dodecametileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno o 1,1-dimetilentileno. A consiste preferiblemente en etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno.

Un valor apropiado para Y cuando significa un radical alquileo, oxialquileo, o alquileneoxi es, por ejemplo, el radical metileno, etileno, oximetileno, metilenoxi, etilenoxi, trimetilenoxi, 1-metiletilidenoxi o 1-metilpropilidenoxi.

Un valor apropiado para Y cuando significa un radical alquilimino, iminoalquileo, iminoalquileneoxi o iminoalquilencarboniloxi es, por ejemplo, el radical metilimino, iminometileno, iminometilenoxi o iminometilencarboniloxi.

Y es preferiblemente un enlace directo o el radical metileno, metilenoxi o imino.

Un valor adecuado para R ó R¹ cuando representan

un radical heterocíclico, es por ejemplo, un radical heterocíclico mono-, bi- ó tri-cíclico en el cual al menos uno de los anillos es un heteroanillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros conteniendo uno, dos ó tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y en donde el segundo y/o tercer anillo, si está presente, puede ser un hetero-anillo como antes se ha definido o puede ser un anillo bencénico; y cuyo radical heterocíclico puede contener opcionalmente uno o más sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, por ejemplo átomos de cloro y bromo, radicales alquilo, alcoxi, acilamino, carbamoilo y alcanilo, cada uno con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetamido, metilcarbamoilo y acetilo, radicales arilo y ariloxi cada uno con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo fenilo, p-clorofenilo y fenoxi, y radicales amino y amino sustituido, por ejemplo amino, alquilamino, dialquilamino y radicales amino heterocíclicos, cada uno con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo radicales amino, metilamino, dimetilamino y morfolino; y cuando el radical heterocíclico lleva un grado adecuado de saturación, dicho radical heterocíclico puede llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes oxo.

Un radical heterocíclico particular es, por ejemplo, un radical pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolilo, cromanilo, tiocromanilo, benzodioxanilo, carbazolilo o fenotiazinilo, por ejemplo 2-pirrolilo, 2-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-imidazolilo, 5-metil-3-pirazolilo, 2-fenil-5-metil-3-pirazolilo, 2-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 2-p-clorofenil-4-tiazolilo, 4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il, 4-piridilo, 2-metil-4-oxo-4H-piran-3-il, 3-metil-2-pirazinilo, 3-fenil-2-pirazinilo, 2-piridazinilo, 2-p-clorofenil-6-

metoxipiridimidin-4-il, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 2-metilindol-4-il, 2,3-dihidro-2-oxo-4-indolilo, 3-oxo-2-fenilo-3H-indol-1-il, 4-benzo(b)furanil, 2,3-dimetil-4-benzo(b)furanil, 2-acetil-7-benzo(b)furanil, 4-benzotienil-2-benzimidazolil, 5-benzotiazolil, 5-(benzo(c)-[1,2,5]-tiadiazolil), 2-quinolil, 1,2-dihidro-2-oxo-5-quinolinilo, 1,4-dihidro-6-metoxi-4-oxo-2-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-5-quinolinilo, 4-oxocroman-8-il, 4-metil-2-oxo-2H-croman-8-il, tiocroman-8-il, 1,4-benzodioxan-5-il, 1-carbazolil ó 1-fenotiazinilo.

Un valor apropiado para R^1 cuando significa un radical alquilo, halogenoalquilo, alquenilo o cicloalquilo es, por ejemplo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, n-pentil, n-octil, trifluormetil, alil, ciclopropil, ciclopentil o ciclohexil.

Un valor apropiado para R^2 , R^3 , R^{12} ó R^{13} cuando significa un átomo de halógeno es, por ejemplo, el átomo de flúor, cloro, bromo ó yodo.

Un valor apropiado para R^2 , R^3 , R^{12} ó R^{13} cuando significa un radical alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquinioloxi ó alconilo es, por ejemplo el radical metil, etil, n-propil, hidroximetil, 1-hidroxietil, ciclopropil, ciclo-pentil, alil, etinil, metoxi, isopropoxi, metiltio, ciclo-pentiloxi, aliloxi, propargiloxi, formil ó acetil.

Un valor apropiado para R^2 , R^3 , R^{12} ó R^{13} cuando representa un radical arilo, ariloxi, aralcoxi ó diolquil amino es, por ejemplo, el radical fenil, fenoxi ó dimetilamino.

Un valor apropiado para Q ó Q^1 cuando significan un radical alquilenil es, por ejemplo, el radical metileno, etileno, trimetileno, etiledeno ó 1-metiletileno. Un valor apropiado para Q cuando significa un radical alquenilenil es, por ejemplo, el

radical vinileno.

Un valor apropiado para R^{15} cuando significa un radical alquilo es, por ejemplo, el radical metilo.

5 Un valor apropiado para R^{16} es, por ejemplo el átomo de hidrógeno o los radicales alilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1, 1-dimetiletilo, β -metoxietilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-nonilo, fenilo, p-tolilo, p-clorofenilo, bencilo o estirilo.

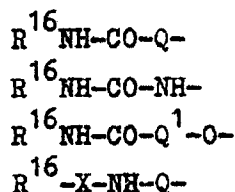
10 Un valor particular para R^{14} ó para R^4 , cuando representa un radical amídico, es, por ejemplo, el radical acetamido, propionamido, metanosulfonamido, carbamoilo, carbamoilmetilo, 3-metilureido, 3-n-butilureido, acetamidometilo, carbamoilmetoxi, N-metilcarbamoilmetoxi, N- β -hidroxietilcarbamoilmetoxi. El sustituyente R^4 , cuando está presente se encuentra preferentemente en la posición orto del anillo bencénico, y el sustituyente R^{14} se encuentra preferiblemente en la posición para del anillo bencénico.

20 Una sal de adición de ácido apropiada para el derivado de alcanolamina proveniente del invento es, por ejemplo, una sal derivada de un ácido inorgánico, por ejemplo un hidrocloreto, hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o una sal derivada de un ácido orgánico, por ejemplo, un oxalato, lactato, tartrato, acetato, salicilato, citrato, benzoato, β -naftoato, 25 adipato, fumarato o 1,1-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoato), o una sal derivada de una resina sintética acídica, por ejemplo una resina sulfonada de poliestireno.

Un derivado de alcanolamina preferido de la invención es un compuesto de la fórmula dada anteriormente en la

que A es el radical etileno, 1-metileno o 1,1-dimetiletileno, R es un radical arilo, R¹ es un radical heterocíclico monocíclico, de 5 o 6 miembros, totalmente insaturado, que contiene, como heteroátomo, un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, R², R³ y R⁴ representan hidrógeno, X es el radical carbonilo e Y es un enlace directo; o su sal de adición de ácido.

Un segundo derivado preferido de alcanolamina de la invención es un compuesto de la fórmula anteriormente indicada, en la que A es el radical etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno, R y R¹ son ambos radicales arilo, R² es hidrógeno o cloro, ciano, nitro o metoxi, que está en la posición 2 del núcleo arilo, R³, R⁴, R¹² y R¹³ representan hidrógeno, R¹⁴ representa un radical de fórmula:



en donde Q significa un enlace directo o un radical metileno; R¹⁶ significa el átomo de hidrógeno o un radical metilo; Q¹ es el radical metileno, cuyo radical R¹⁴ está en la posición 4 del núcleo arilo; X significa el radical carbonilo o sulfonilo; e Y significa un enlace directo o un radical metileno ó metilenoxi o una sal de adición de ácido del mismo.

Un tercer derivado de alcanolamina preferido de la invención es un compuesto de la fórmula antes indicada en la que A es el radical etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno, R es un radical arilo, R¹ es un radical heterocíclico, R² es hidrógeno o cloro o ciano que está en la posición 2 del núcleo arilo, R³ y R⁴ son ambos hidrógeno, X es el radical carbonilo e Y es el radical metileno; o una sal de adición de ácido del mismo.

Un cuarto derivado de alcanolamina preferido de la invención es un compuesto de la fórmula antes indicada en la que A es el radical etileno, 1-metiletileno o 1,1-dimetiletileno, R es un radical heterocíclico, R¹ es un radical arilo o un radical alquilo de hasta 10 átomos de carbono, R¹² es hidrógeno o un radical nitro, amino, hidróxi o acetilo, R¹³ es hidrógeno, R¹⁴, si está presente, tiene el significado establecido en el penúltimo párrafo con respecto al segundo derivado preferido de alcanolamina de la invención, X es el radical carbonilo e Y es un enlace directo o el radical imino, metileno o metilenoxi; o una sal de adición de ácido del mismo. El radical heterocíclico R es con preferencia el radical 4-indolilo, 4-benzo**b**/furanilo, 4-brnzotienilo, 4-morfolino-1,2,5-tiadiazolil-3-ilo, 2-tiazolilo ó 1,4-benzodioxan-5-ilo.

Derivados específicos de alcanolamina de la invención son aquellos que se describen más adelante en los ejemplos. De todos estos, compuestos preferidos en virtud de su elevada actividad cardiosselectiva bloqueante beta-adrenérgica (como más adelante se define) son:

- 1-fenoxi-3-β-isonicotinamidoetilamino-2-propanol;
- 1-fenoxi-3-(β-2-tenamidoetil)amino-2-propanol;
- 1-fenoxi-3-(β-2-furamidoetil)amino-2-propanol;
- 1-fenoxi-3-(β-(p-acetamidobencenosulfonamido)etilamino-2-propanol;
- 1-fenoxi-3-β-(p-acetamidobenzamido)etilamino-2-propanol;
- 1-(2-nitrofenoxi)-3-β-(p-acetamidofenilacetamido)etilamino-2-propanol;
- 1-(2-metoxifenoxi)-3-β-(p-acetamidofenilacetamido)etilamino-2-propanol;
- 1-(2-clorofenoxi)-3-β-(p-acetamidofenilacetamido)etilamino-2-propanol;
- 1-(2-cianofenoxi)-3-β-(p-metanesulfonamidofenilacetamido)-etilamino-2-propanol;

1-(2-cianofenoxi)-3-β-(p-acetamidometilfenoxiacetamido)etilamino-2-propanol;

1-(2-cianofenoxi)-3-β-(p-carbamoilmetoxifenilacetamido)etilamino-2-propanol;

5 1-(2-cianofenoxi)-3-β-(3-tienilacetamido)etilamino-2-propanol;

1-(2-clorofenoxi)-3-β-(2-benzimidazolilacetamido)etilamino-2-propanol;

1-(2-cianofenoxi)-3-β-(1,4-dihidro-6-metoxi-4-oxoquinolin-2-ilacetamido)etilamino-2-propanol;

10 1-(4-indoliloxi)-3-β-isobutiramidoetilamino-2-propanol;

1-(2-tiazoliloxi)-3-β-isobutiramidoetilamino-2-propanol;

1-(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-iloxi)-3-β-isobutiramidocetilamino-2-propano;

15 1-(1,4-benzodioxan-5-il)-3-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)-amino-2-propanol; y

1-(1,4-benzodioxan-5-il)-3-β-(p-3-metilureidofenilacetamido)-etilamino-2-propanol

y sus sales de adición de ácido.

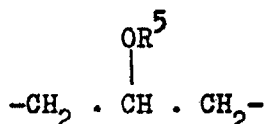
20 El procedimiento de la invención para preparar los derivados de alcanolamina citados, comprende reunir en secuencia, mediante síntesis químicas, los cinco radicales siguientes:

(i) un radical ariloxi de la fórmula

R- O-

en donde R tiene los significados anteriormente expresados;

25 (ii) un radical oxigenado con 3 átomos de carbono de fórmula:



en donde R⁵ significa hidrógeno o un grupo protector;

(iii) un radical imino de fórmula -NR⁶-, en donde R⁶ significa hidrógeno o un grupo protector;

(iv) un radical de la fórmula:



en donde A tiene el significado anteriormente expresado y R⁷ significa hidrógeno o un grupo protector; y

(v) un radical de fórmula



en donde R¹, X es Y tiene los significados anteriormente expresados; tras lo cual si uno o más de los sustituyentes R⁵, R⁶ y R⁷ significan un grupo protector, se elimina el o los grupos protectores.

15 Las diversas etapas de la reunión puede ser realizadas en cualquier orden posible. De tal manera, por ejemplo:

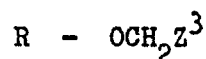
(a) un feno de la fórmula:



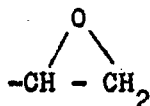
20 en donde R tiene los significados anteriormente expresados, puede ser reaccionado primeramente con un derivado oxigenado conteniendo tres átomos de carbono, por ejemplo un compuesto de la fórmula:



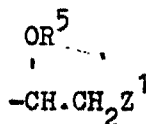
5 en donde R^5 tiene el significado anteriormente expresado, Z^1 significa un radical desplazable y Z^2 significa el radical hidroxilo o un radical desplazable. Si Z^2 significa el radical hidroxilo, el compuesto intermedio obtenido es ulteriormente reaccionado con un reactivo que reemplazará el radical hidroxilo primario Z^2 con un radical desplazable Z^1 . El producto resultante, que es un compuesto de la fórmula:



10 en donde R tiene los significados anteriormente expresados y en donde Z^3 significa el grupo



o el grupo



15 en donde R^5 y Z^1 tienen los significados anteriormente expresados, o que pueden ser, cuando R^5 significa hidrógeno, una mezcla de tales compuestos en donde Z^3 tiene ambos significados anteriormente expresados, es luego reaccionado con una amina de la fórmula:



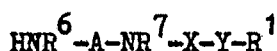
20 en donde A, R^1 , R^6 , R^7 , X e Y tiene los significados anteriormente expresados, o con un precursor de dicha amina.

(b) Un derivado oxigenado con tres átomos de carbono, por ejemplo uno de los compuestos de las fórmulas:



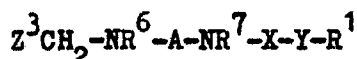
en donde R⁵, Z¹ y Z² tienen los significados anteriormente expresados, se hace reaccionar con una amina de la fórmula:

5



en donde A, R¹, R⁶, R⁷, X e Y tienen los significados anteriormente expresados, o con un precursor de dicha amina. Si Z² significa el radical hidroxilo, el compuesto intermedio obtenido es reaccionado ulteriormente con un reactivo que reemplazará el radical hidroxilo primario Z² con un radical desplazable Z¹. El producto resultante, que es un compuesto de la fórmula:

10



en donde A, R¹, R⁶, R⁷, X, Y y Z³ tienen los significados anteriormente expresados, o que puede también ser, cuando R⁵ significa hidrógeno, una mezcla de tales compuestos en donde Z³ tienen ambos significados anteriormente expresados, es luego reaccionado con un fenol de la fórmula:

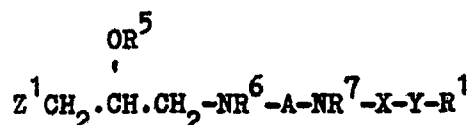
15



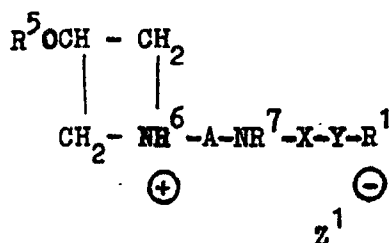
en donde R tiene los significados anteriormente expresados.

20

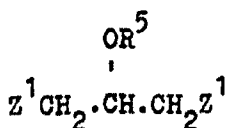
Alternativamente, el compuesto de la fórmula:



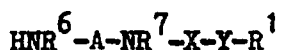
puede ser convertido, por calentamiento, en el derivado acetidinol de la fórmula:



5 Cuando R⁶ significa hidrógeno, la sal azetidino-
 dinol es convertida a su forma de base libre y luego hecha reac-
 cionar con un fenol de la fórmula anteriormente indicada. Cuan-
 do R⁶ significa un grupo protector, la sal azetidinio es reac-
 cionada directamente con dicho fenol. El derivado azetidino-
 10 puede alternativamente obtenerse por reacción de un compuesto de
 la fórmula:



en donde R⁵ y Z¹ tienen los significados anteriormente expresa-
 dos, con una amina de la fórmula:



15 en la cual A, R¹, R⁶, R⁷, X e Y tienen los significados anterior-
 mente expresados.

20 Un valor apropiado para Z¹, o para Z² cuando
 significa éste un radical desplazable es, por ejemplo, un áto-
 mo de halógeno, tal como el átomo de cloro o bromo, o un radical
 sulfonilóxico, por ejemplo un radical alcanosulfoniloxi con
 hasta 6 átomos de carbono o un radical arenosulfoniloxi con
 hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical metanosulfo-
 niloxi, bencenosulfoniloxi o tolueno-p-sulfoniloxi.

25 Un reactivo apropiado que puede reemplazar al

radical hidroxilo primario Z^2 con un radical desplazable Z^1 es, por ejemplo, un agente halogenante, por ejemplo un haluro de tionilo, como cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, o un agente sulfonilante, tal como haluro de alcanosulfonilo o haluro de arenosulfonilo, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo, cloruro de benceno sulfonilo, o cloruro de tolueno-p-sulfonilo.

La reacción que comprende un reactivo fenol puede realizarse en la presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, o una base orgánica, tal como la piperidina. Alternativamente, un derivado de metal alcalino del reactivo fenol, por ejemplo el derivado de sodio o potasio, puede utilizarse como material de partida. La reacción puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente, por ejemplo metanol o etanol, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor, por ejemplo mediante calentamiento hasta el punto de ebullición del diluyente o disolvente.

La reacción que comprende una amina de la fórmula:



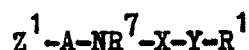
puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o también puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor, por ejemplo calentando hasta una temperatura de 90-110°C; puede realizarse a presión atmosférica o también a una presión elevada, por ejemplo calentamiento en un recipiente sellado; y puede ser realizada en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo metanol, etanol o n-propanol, o también puede utilizarse un exceso de la amina como diluyente o disolvente.

(c) La serie de reacciones descritas bajo (a) ó (b) pueden realizarse, excepto que la amina de la fórmula R^6NH_2

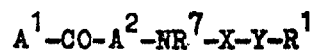
se emplea en vez de una amina de la fórmula:



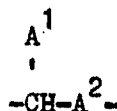
5 quedando comprendido que cuanto R^6 significa hidrógeno la amina es amoniaco. El radical $\text{-A-NR}^7\text{-X-Y-R}^1$ puede ser entonces insertado en una etapa separada, por ejemplo tanto por la reacción del producto final de la serie de reacciones descritas bajo (a) ó (b) anteriormente con un compuesto de la fórmula:



15 en donde A, R^1 , R^7 , X, Y y Z^1 tienen los significados anteriormente expresados o, cuando R^6 significa hidrógeno, por la reacción bajo condiciones reductoras del producto final de la serie de reacciones descritas en (a) ó (b) anteriormente, con un compuesto carbonilo de la fórmula:

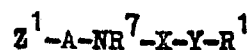


20 en donde R^1 , R^7 , X e Y tienen los significados anteriormente expresados y en donde A^1 significa hidrógeno o un radical alquilo y A^2 significa un radical alquileno tal como el radical



25 tiene el mismo significado que el expresado anteriormente para A.

La reacción que comprende un compuesto de la fórmula:



puede convenientemente realizarse en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, en un diluyente o disolvente, tal como etanol o isopropanol, a una temperatura elevada, por ejemplo la temperatura de ebullición del diluyente o disolvente.

5

Las condiciones reductoras apropiadas para la reacción que comprende al compuesto carbonilo, son aquellas provistas por la presencia de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, tal como por ejemplo paladio o platino, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo en uno o más disolventes elegidos entre agua, etanol y un exceso del compuesto carbonilo utilizado como material de partida; o por la presencia de un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro de sodio o cianoborohidruro de litio, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo en uno o más disolventes elegidos entre agua, etanol, metanol y un exceso compuesto carbonilo utilizado como material de partida. Debe quedar entendido que cuando en el material de partida R^1 significa un radical alqueno, o uno o más de los sustituyentes R^2 , R^3 , R^{12} y R^{13} significan un átomo de hidrógeno o un radical nitro, ciano, alqueno, alquino, alquilo, alquinoxido ó alquinoxido, ó Q es un radical alqueno o R^{16} es un radical alqueno o aralqueno, resulta preferible no emplear hidrógeno y un catalizador de hidrogenación para proporcionar las condiciones reductoras, a fin de impedir que el radical R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{16} ó Q, sea afectado por la hidrogenación catalítica.

10

15

20

25

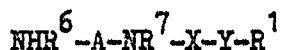
(d) La serie de reacciones descritas en (a) ó (b) anteriormente pueden ser realizados excepto que una amina de la fórmula:

30

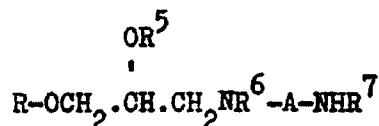


en donde R^6 , R^7 y A tienen los significados expresados anterior-

mente, es utilizada en vez de la amina de la fórmula:



5 o la reacción descrita en (c) anteriormente puede realizarse excepto que el radical -A-NR^7 es insertado en vez del radical $\text{-A-NR}^7\text{-X-Y-R}^1$. El enlace amídico $\text{-NR}^7\text{-X-}$ puede entonces formarse en una etapa separada de la reacción del producto resultante, que es un compuesto de la fórmula:



10 en donde R, R⁵, R⁶, R⁷ y A tienen los significados expresados anteriormente, con un compuesto de la fórmula:



15 en donde R¹, X e Y tienen los significados anteriormente expresados y Z⁴ es un radical desplazable o cuando X significa el radical carbonilo e Y significa el radical imino, con un isocianato de la fórmula:



en donde R¹ tiene el significado anteriormente expresado.

20 Un valor adecuado para Z⁴ es, por ejemplo, un radical de fórmula Z¹ antes definida o un radical alcoxi o ariloxi de hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical metoxi, etoxi o fenoxi. Alternativamente, Z⁴ puede ser el radical hidroxilo, en cuyo caso la reacción se efectúa en presencia de un agente de condensación por ejemplo una carbodiimida.

(e) Un compuesto en donde uno o más de los sustituyentes R^5 , R^6 y R^7 significan un grupo protector puede ser preparado mediante la serie de reacciones descritas en (a), (b), (c), ó (d) anteriormente. De manera alternativa, un grupo protector apropiado puede introducirse por medios convencionales en un compuesto intermedio en cualquier etapa precedente a la final.

Un valor apropiado para R^5 cuando significa un grupo protector es, por ejemplo, un radical hidrogenolizable, por ejemplo un radical α -arilalquilo, α -arilalcoxicarbonilo ó α -arilalcoximetilo, por ejemplo el radical bencilo, benciloxicarbonilo o benciloximetilo, o un radical acilo, tal como el radicalalconoilo con hasta 20 átomos de carbono, por ejemplo el radical acetilo, t-butoxicarbonilo o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, o un radical aroilo con hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical benzoilo, o un radical α -alcoxialquilo (es decir, un radical que forma con el radical oxigenado de tres átomos de carbono, un radical acetal), por ejemplo el radical tetrahidropirranilo, o un radical alquilo terciario, por ejemplo el radical t-butilo.

Un valor apropiado para R^6 cuando significa un grupo protector, es, por ejemplo, un radical hidrogenolizable o alquilo terciario como definido para R^5 , o un radical acilo de relativamente fácil hidrolización, por ejemplo el radical 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó t-butoxicarbonilo. Debe quedar entendido que cuando R^6 significa un radical acilo, este radical debe ser eliminable bajo condiciones que no destruyan el enlace amídico $-NR^7-Z$ o el enlace amídico que puede estar presente en el sustituyente R^4 ó R^{14} .

Alternativamente, R^5 y R^6 pueden estar unidos de manera que un solo grupo protector sirve para proteger tanto los átomos de oxígeno como de nitrógeno. Tal grupo protector

5 puede ser por ejemplo, un radical de la fórmula $-\text{CHR}^8-$, en donde R^8 significa hidrógeno o un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono o un radical arilo con hasta 10 átomos de carbono, de manera que forman conjuntamente con el átomo de oxígeno y de nitrógeno adyacentes y dos átomos de carbono del radical con tres átomos de carbono, un núcleo oxazolidina.

Un valor apropiado para R^7 cuando significa un grupo protector es, por ejemplo, un grupo hidrogenolizable o alquilo terciario tal como definido para R^5 ó R^6 .

10 Un grupo protector hidrogenolizable R^5 , R^6 ó R^7 puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenólisis catalítica, por ejemplo por hidrogenación en la presencia de un catalizador de paladio sobre carbón, en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo etanol o etanol acuoso. El proceso puede ser acelerado o completado por la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico u oxálico.

15 El grupo protector acilo R^5 ó R^6 puede ser eliminado por hidrólisis en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, en un diluyente o disolvente, tal como agua, metanol, etanol o mezcla de los mismos. Debe quedar entendido que las condiciones hidrolíticas empleadas deben ser lo suficientemente suaves como para evitar la hidrólisis del enlace amídico - NR^7-X o el enlace amídico presente en el sustituyente R^4 ó R^{14} .

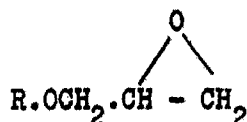
25 El grupo protector α -alcoxilalquilo R^5 o el grupo protector $-\text{R}^8\text{CH}-$ formado por R^5 y R^6 tomados conjuntamente, pueden ser eliminados por hidrólisis en la presencia de un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico acuoso, y la hidrólisis puede realizarse a una temperatura de hasta 100°C.

30 El grupo protector alquilo terciario R^5 , R^6

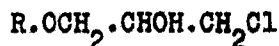
5 ó R⁷, o el grupo protector acilo R⁵ ó R⁶, cuando significa un radical alquilocarbonil terciario, tal como el radical t-butoxicarbonilo, puede ser eliminado por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico en condiciones anhidras, por ejemplo en una solución etérea.

10 Un compuesto en donde uno o más de R², R³, R¹² y R¹³ es el radical hidroxilo o amino, puede obtenerse por hidrogenolisis del correspondiente compuesto en donde uno o más de R², R³, R¹² y R¹³ son respectivamente, el radical nitro o un radical alfa-ariloxi, por ejemplo el radical benciloxi.

Un proceso preferido para la fabricación de los derivados de alcanolamina comprende la reacción de un compuesto de la fórmula:



6

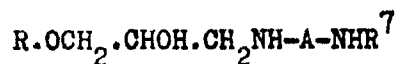


en donde R tiene los significados anteriormente expresados (ambos compuestos pueden ser obtenidos por reacción del correspondiente fenol con epiclorohidrina), con una amina de la fórmula:



en donde A, R¹, X e Y tienen los significados expresados anteriormente y en donde R⁶ significa hidrógeno o el radical bencilo, tras lo cual si R⁶ significa el radical bencilo.

25 Un segundo proceso preferido para preparar los derivados de alcanolamina de la invención, comprende la reacción de un compuesto de fórmula:



en la que R y A se definen como anteriormente y R⁷ es hidrógeno o el radical bencilo, con un compuesto de fórmula:



5 en la que R¹, X, Y y Z⁴ se definen como anteriormente, tras lo cual si R⁷ representa el radical, este radical se separa por hidrogenolisis.

10 Los enantiomorfos ópticamente activos del derivado de alcanolamina aquí obtenidos pueden lograrse mediante resolución por medios convencionales del correspondiente derivado racémico de alcanolamina.

15 Dicha resolución puede ser llevada a cabo reaccionando el derivado racémico de alcanolamina con un ácido ópticamente activo, seguido por cristalización fraccionada de la mezcla diastereoisomérica de sales así obtenida, desde un diluyente o solvente, por ejemplo etanol, luego de lo cual el derivado de alcanolamina ópticamente activo es liberado de la sal por tratamiento con una base. Un ácido ópticamente activo apropiado es, por ejemplo, el ácido (+) ó (-)-0,0-di-p-toluociltartárico o el ácido (-)-2,3:4,5-di-0-di-0-isopropilidano-2-ceto-L-gulónico.

30 El proceso de resolución puede ser facilitado tratando el derivado de alcanolamina parcialmente resuelto bajo la forma de base libre obtenido luego de una sola cristalización fraccionada desde la mezcla diastereoisomérica de sales con un agente solubilizante, por ejemplo una amina primaria, tal como alilamina, en un diluyente o solvente relativamente no polar, por ejemplo éter de petróleo.

nérgico efectivo en las ratas o gatos no se hacen aparentes síntomas de toxicidad..

5 El derivado de alcanolamina puede ser administrado a los animales de sangre caliente, incluyendo al hombre, bajo la forma de una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos uno de estos derivados de alcanolamina, o una sal de adición de ácido del mismo, asociado con un diluyente o portador para el mismo farmacéuticamente aceptable.

10 Una composición apropiada es, por ejemplo, una tableta, cápsula, solución o suspensión acuosa u oleosa, emulsión, solución o suspensión inyectable o acuosa u oleosa, polvo dispersable, y formulación rociable o aerosol.

15 La composición farmacéutica puede contener además del derivado de alcanolamina, una o más drogas elegidas entre sedativos, por ejemplo fenobarbitona, meprobamato, clorpromazina y las drogas sedantes de benzodiazepina, por ejemplo clordiazepóxido y diazepam; vasodilatadores, por ejemplo trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentaeritriol y dinitrato
20 de isosorbido; diuréticos, tales como clorotiazida; agentes hipotensivos, tales como reserpina, betanidina y guanetidina; agentes estabilizadores de la membrana cardiaca, por ejemplo quinidina; agentes utilizados en el tratamiento del mal de Parkinson y otros temblores, por ejemplo benzhesol; agentes cardiotónicos, tales como preparaciones de digital; agentes bloqueantes α -adrenérgicos, por ejemplo pentolamina y broncodilatadores simpatomiméticos, por ejemplo isoprenalina, adrenalina y efedrina.
25

30 Cuando se lo utiliza para el tratamiento de enfermedades cardíacas, por ejemplo angina pectoris y arritmias cardíacas, o para el tratamiento de la hipertensión o estados de

ansiedad, en el hombre, se estima que el derivado de alcanolamina deberá ser proporcionado al hombre en una dosis oral total comprendida entre 20 mg y 600 mg diarios, en dosis espaciadas en intervalos de 6-8 horas, o en dosis intravenosas comprendidas entre 1 mg y 20 mg.

Las formas preferidas para el dosaje oral son tabletas u cápsulas que contienen entre 10 y 100 mg, y preferentemente 10 mg o 50 mg del ingrediente activo. Las formas preferidas para el dosaje intravenoso son las soluciones acuosas estériles del derivado de alcanolamina o una sal de adición de ácido no tóxica del mismo, conteniendo entre 0,05% y 1% ponderal del ingrediente activo, y más particularmente conteniendo el 0,1% ponderal de dicho ingrediente.

El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Una mezcla de 0,8 g de β -isonicotinamidoetilamina y 0,75 g de 2,3-epoxi-1-fenoxipropano, se calienta a 90°C durante 18 horas y a continuación se enfría y disuelve en 50 ml de acetato de etilo. La solución se añade a una solución de 1,26 g de ácido oxálico en 50 ml de acetato de etilo, se filtra la mezcla y el residuo sólido se cristaliza en isopropanol. De este modo, se obtiene oxalato de 1-fenoxi-3- β -isonicotinamidoetilamino-2-propanol, p.f. 154-156°C.

La β -isonicotinamidoetilamina utilizada como material de partida se puede obtener como sigue:

Se añaden en porciones 3,75 g de hidrocloreuro de isonicotinato de etilo a 5,4 g de etilendiamina, a la temperatura del laboratorio. La mezcla se deja reposar durante 30 minutos y se diluye luego con 50 ml de agua y la mezcla se extracta

dos veces con 50 ml de tolueno cada vez. Las soluciones toluénicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 25 ml de metanol y se añade una solución etérea de cloruro de hidrógeno. La mezcla se filtra y el residuo sólido se extracta con 100 ml de metanol hirviendo. La mezcla se filtra y el filtrado metanólico combinado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en etanol y se obtiene así el hidrocloreto de β -isonicotinamidoetilamina, p.f. 263-265°C. La base libre se vuelve a aislar por medios convencionales antes de su empleo.

EJEMPLO 2

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1 excepto que se usan 1,4 g de β -2-tenamidoetilamina en lugar de los 0,8 g de β -isonicotinamidoetilamina. De este modo, se obtiene oxalato de 1-fenoxi-3-(β -2-tenamidoetil)amino-2-propanol, p.f. 169-171°C, después de la cristalización en etanol.

La β -2-tenamidoetilamina usada como material de partida, se puede preparar a partir de 2-tenoato de etilo y etilendiamina por un procedimiento similar al descrito en la segunda parte del ejemplo 1, y se caracteriza como la sal oxalato, p.f. 175-177°C, después de la cristalización en etanol.

EJEMPLO 3

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1 excepto que se usan 1,54 g de β -2-furamidoetilamina en lugar de los 0,8 g de β -isonicotinamidoetilamina. De este modo, se obtiene oxalato de 1-fenoxi-3-(β -2-furamidoetil)amino-2-propanol, p.f. 154-156°C, después de la cristalización en etanol.

La β -2-furamidoetilamina usada como material de

partida se puede preparar a partir de 2-furoato de etilo y etilendiamina por un procedimiento similar al descrito en la segunda parte del ejemplo 1 y se caracteriza como el hidrocloreuro, p.f. 155-159°C, después de la cristalización en etanol.

5

EJEMPLO 4

10

15

20

25

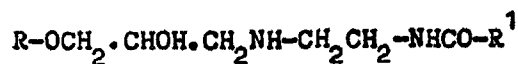
Una solución de 2,3 g de cloruro de p-acetamidobencenosulfonilo en 20 ml de cloroformo se añade en porciones, durante 10 minutos, a una solución de 3 g de 1- β -(N-bencilamino)etilamino-3-fenoxi-2-propanol y 1 g de trietilamina en 75 ml de cloroformo. La mezcla se sacude, sucesivamente, con 60 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % p/v, 50 ml de salmuera saturada y 50 ml de agua y la fase clorofórmica se seca luego sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de 50 ml de etanol y 1 ml de ácido acético y la solución se sacude en una atmósfera de hidrógeno a temperatura de laboratorio y presión atmosférica, en presencia de 0,3 g de un catalizador de 30 % de paladio sobre carbón vegetal hasta que se han absorbido 220 ml de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluye con 20 ml de agua y la mezcla se neutraliza con solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % p/v y se extracta tres veces con 20 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se añade cloruro de hidrógeno etéreo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en 60 ml de una mezcla 9:1 v/v de etanol y agua. De este modo, se obtienen hidrocloreuro de 3- β -(p-acetamidobencenosulfonamido)etilamino-1-fenoxi-2-propanol, p.f. 231-233°C.

EJEMPLO 5

Una mezcla de 2,2 g de β -(p-acetamidobenzamido)-etilamina, 40 ml de n-propanol y 1,5 g de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, se calienta bajo reflujo durante 18 horas, se enfría y se filtra y el residuo sólido se cristaliza en etanol. De este modo, se obtiene 3- β -(p-acetamidobenzamido)etilamino-1-fenoxi-2-propanol, p.f. 157-159°C.

EJEMPLO 6

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1 excepto que como materiales de partida se utilizan el derivado 2,3-epoxi-1-fenoxipropano adecuado y la β -amidoetilamina heterocíclica adecuada. De este modo, se obtienen los compuestos descritos en la siguiente tabla:



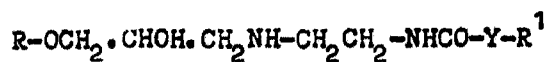
R	R ¹	Base o sal	p.f. (°C)	Disolvente de cristalización
2-cianofenilo	2-furilo	oxalato	168-170	etanol
2-cianofenilo	2-indolilo	hidrogeno oxalato	163-165 (d)	etanol
2-tolilo	2-furilo	hidrogeno oxalato	183-184	etanol
1-naftilo	2-furilo	hidrogeno oxalato	209-211	etanol acuoso
3-tolilo	2-furilo	hidrogeno oxalato	170-171	etanol
2-aliloxifenilo	2-furilo	hidrogeno oxalato semihidrato	123-125	acetonitrilo/metanol
2-carbamoilfenilo	2-tienilo	base	189-190	etanol

EJEMPLO 7

Una mezcla de 3,1 g de 3-cloro-1-(2-yodofenoxi)-2-propanol, 1,9 g de β-2-furamidoetilamina, 1,68 g de bicarbonato sódico, 5 ml de agua y 40 ml de n-propanol, se calienta bajo reflujo durante 18 horas, se enfría, se diluye con 50 ml de agua y se extracta sucesivamente con 75 ml y 25 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan y se añaden a una solución de 1,26 g de ácido oxálico en 25 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en etanol acuoso. De este modo, se obtiene oxalato de 3-(β-2-furamidoetil)amino-1-(2-iodofenoxi)-2-propanol, p.f. 203-204°C.

EJEMPLO 8

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 5 excepto que como materiales de partida se utilizan 1-ariloxi-2,3-epoxipropano y la β-amidoetilamina adecuada. De este modo, se obtienen los compuestos descritos en la siguiente tabla:



R	Y	R ¹	p.f. ó base	Disolvente de cristalización
2-ciano fenilo	-	4-acetamido fenilo	153-154	etanol
2-ciano fenilo	-CH ₂ O-	4-carbamoil-metilfenilo	108-109	isopropanol
2-cloro fenilo	-CH ₂ O	4-acetamido fenilo	95-98	acetonitrilo
2-nitro fenilo	-CH ₂ -	4-acetamido fenilo	125-128	acetonitrilo
2-metoxi fenilo	-CH ₂ -	4-acetamido fenilo	141-143	acetonitrilo
2-cloro fenilo	-CH ₂ -	4-acetamido fenilo	128-131	acetonitrilo

La β -(4-carbamoilmetilfenoxiacetamido)etilamina usada como material de partida se puede obtener como sigue:

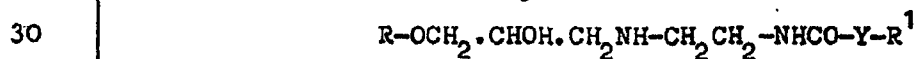
Una mezcla de 2,37 g de 4-carbamoilmetilfenoxiacetato de etilo y 5 ml de etilendiamina, se calienta durante 18 horas a 90°C y se agita entonces con 50 ml de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza en isopropanol y se obtiene así β -(4-carbamoilmetilfenoxiacetamido)etilamina, p.f. 148-150°C.

De forma similar, y usando 23,7 g de 4-acetamidofenoxiacetato de etilo y 60 ml de etilendiamina como materiales de partida, se obtiene β -(4-acetamidofenoxiacetamido)etilamina, p.f. 210-212°C.

EJEMPLO 9

Una mezcla de 2 g de β -isobutiramidoetilamina, 3 g de 2,3-epoxi-1-(4-indoliloxi)propano y 50 ml de isopropanol, se calienta a 90°C durante 18 horas y se evapora luego hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 30 ml de acetonitrilo, la mezcla se filtra y el filtrado se añade a una solución de 2,52 g de ácido oxálico en 25 ml de acetonitrilo. La mezcla se enfría y se filtra, el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se tritura dos veces con 25 ml de etanol cada vez. La mezcla se filtra y se obtiene así un residuo sólido, consistente en hidrógenooxalato de 1-(4-indoliloxi)-3- β -isobutiramidoetilamino-2-propanol, p.f. 168-171°C.

Se repite el proceso descrito anteriormente, excepto que como materiales de partida se utilizan el 1-sustituido-2,3-epoxipropano adecuado y la β -amidoetilamina apropiada. De este modo, se obtienen los compuestos descritos en la siguiente tabla:



	Y	R ¹	Base o sal	p.f. (°C)	Disolvente de cristalización
Benzodioxan-5-ilo	-	isopropilo	base	118-120	tolueno/éter de petróleo (p.e. 40-60°C)
Benzodioxan-5-ilo	-CH ₂ -	fenilo	hidrogeno-oxalato	114-116	tolueno
Benzodioxan-5-ilo	-NH-	fenilo	base	153-154	etanol
Benzodioxan-5-ilo	-	2-tienilo	hidrogeno-oxalato	165-167	metanol
Benzodioxan-5-ilo	-CH ₂ O-	2-alil-fenilo	hidrogeno-oxalato	87-90	acetato de etilo
Benzo/b/-tien-4-ilo	-NH-	fenilo	hidrogeno-oxalato	186-188	etanol
Benzofuran-4-ilo	-NH-	fenilo	hidrogeno-oxalato	188-190	etanol
4-oxocroman-8-ilo	-NH-	fenilo	hidrogeno-oxalato	184 (d)	etanol
Tiazol-2-ilo	-	isopropilo	hidrogeno-oxalato	158-160 (d)	etanol acuoso

EJEMPLO 10

Una mezcla de 2,08 g de 2,3-epoxi-1-(benzodioxan-5-iloxi)propano, 1,92 g de 1-metil-2-fenilacetamidoetilamina y 50 ml de isopropanol, se calienta bajo reflujo durante 4 horas y se evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y la solución se extracta dos veces con 50 ml de agua cada vez.

La solución de acetato de etilo se seca y evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristaliza en tolueno. De este modo, se obtiene 1-(benzodioxan-5-iloxi)-

3-(1-metil-2-fenilacetamidoetil)amino-2-propanol, p.f. 93-94°C.

EJEMPLO 11

Una mezcla de 2,08 g de 2,3-epoxi-1-(benzodioxan-5-iloxi)propano, 1,44 g de γ -isobutiramidopropilamina y 50 ml de isopropanol, se calienta bajo reflujo durante 4 horas y se evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y la solución se extrae dos veces con 50 ml de agua cada vez. La fase de acetato de etilo se separa, se seca y se añade a una solución de 1,26 g de ácido oxálico en 30 ml de acetona. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en acetonitrilo. De este modo se obtiene hidrogenooxalato de 1-(benzodioxan-5-iloxi)-3- γ -isobutiramidopropilamino-2-propanol, p.f. 122-125°C.

EJEMPLO 12

Una mezcla de 2,43 g de 3-(2,3-epoxipropoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol, 1,3 g de β -isobutiramidoetilamino y 50 ml de isopropanol, se calienta a 90°C durante 18 horas y se evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 100 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N y la mezcla se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. La fase acídica acuosa se separa, se basifica con solución acuosa de hidróxido sódico 11N y se extrae tres veces con 75 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 25 ml de acetona. La solución se añade a una solución de 2,5 g de ácido oxálico en 25 ml de acetona, la mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con acetona y se cristaliza en etanol. De este modo, se obtiene hidrogenooxalato de 3- β -isobutiramidoetilamino-1-(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-iloxi)-2-propanol, p.f. 194-196°C (con descomposición).

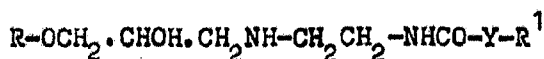
EJEMPLO 13

Una mezcla de 3,1 g de hidrogenooxalato de 1-cloro-3- β -isobutiramidoetilamino-2-propanol, 1,5 g de 4-hidroxibenzo**/b**/tiofeno, 1,4 g de hidróxido sódico, 5 ml de agua y 50 ml de isopropanol, se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 100 ml de agua y la mezcla se extrae dos veces con 50 ml de cloroformo cada vez. Los extractos clorofórmicos combinados se secan y evaporan hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristaliza en acetato de etilo. De este modo, se obtiene 1-(benzo**/b**/tien-4-il)-3- β -isobutiramidoetilamino-2-propanol, p.f. 121-123°C.

EJEMPLO 14

Una mezcla de 2,81 g de 2-p-clorofeniltiazol-4-ilacetato de etilo y 2,52 g de 3- β -aminoetilamino-1-(2-cianofenoxi)-2-propanol, se calienta a 90°C durante 18 horas y se disuelve entonces en 25 ml de acetonitrilo caliente. La solución se enfría y se filtra y el residuo sólido se cristaliza en etanol. De este modo, se obtiene 1-(2-cianofenoxi)-3- β -(2-p-clorofeniltiazol-4-ilacetamido)etilamino-2-propanol, p.f. 113-114°C.

Se repite el proceso descrito anteriormente excepto que como material de partida se utiliza el éster etílico adecuado y, en uno de los casos, el correspondiente derivado 2-clorofenoxi. De este modo, se obtienen los compuestos descritos en la siguiente tabla:



R	Y	R ¹	Base o sal	p.f. (°C)	Disolvente de cristalización
2-ciano-fenilo	-CH ₂ -	3-indoli- <u>lo</u>	oxalato	200-202	etanol acuoso
2-ciano-fenilo	-CH ₂ -	3-tienilo	base	159-160	etanol
2-ciano-fenilo	-CH ₂ -	1,4-dihidro-6-metoxi-4-oxoquinolin-2-ilo	base	171-173	metanol
2-ciano-fenilo	-CH ₂ -	2-p-clorofenil-6-metoxipirimidin-4-ilo	oxalato	195-197	metanol acuoso
2-clorofenilo	-CH ₂ -	2-bencimidazolil	bis hidrogeno oxalato	163-165	metanol
2-ciano-fenilo	-	5-metilpirazol-3-ilo	base	160-161	etanol

EJEMPLO 15

Una mezcla de 0,84 g de 3-β-aminoetilamino-1-(2-cianofenoxi)-2-propanol y 0,88 g de 4-acetaminometilfenoxiacetato de etilo, se calienta a 90°C durante 2 horas y se disuelve entonces en 25 ml de acetonitrilo caliente. La mezcla se filtra, desechándose el sólido, y el filtrado se enfría y se vuelve a filtrar. El residuo sólido se cristaliza en acetonitrilo y de este modo se obtiene 3-β-(4-acetamidometilfenoxiacetamido)etilamino-1-(2-cianofenoxi)-2-propanol, p.f. 98-100°C.

De forma similar, y usando 1,2 g de 3-(β -aminoetil-amino)-1-(2-cianofenoxi)-2-propanol y 1,29 g de 4-metanosulfonamidomidofenilacetato de etilo como materiales de partida, se obtiene 1-(2-cianofenoxi)-3- β -(4-metanosulfonamido-fenilacetamido)etilamino-2-propanol, aislado como su oxalato, p.f. 180-182°C después de la cristalización en isopropanol.

De forma similar, y usando 2,36 g de 3-(β -aminoetilamino)-1-(2-cianofenoxi)-2-propanol y 2,37 g de 4-carbamoilmetoxifenilacetato de etilo como materiales de partida, se obtiene 3- β -(4-carbamoilmetoxifenilacetamido)etilamino-1-(2-cianofenoxi)-2-propanol, aislado como su hidrogenooxalato, p.f. 123-125°C después de la cristalización en acetato de etilo.

El 4-acetamidometilfenoxiacetato de etilo usado como material de partida en la primera parte de este ejemplo, se puede obtener del siguiente modo:

Una mezcla de 2,5 g de 4-acetamidometilfenol, 15 ml de acetona, 2,1 g de carbonato potásico y 1,8 ml de bromoacetato de etilo, se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se filtra entonces, tras lo cual el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 30 ml de acetato de etilo y la solución se lava dos veces con 25 ml de agua cada vez, se seca y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en tolueno y se obtiene así 4-acetamidometilfenoxiacetato de etilo, p.f. 85-86°C.

EJEMPLO 16

Una mezcla de 2,68 g de 3- β -aminoetilamino-1-(benzodioxan-5-iloxi)-2-propanol y 2,25 g de p-nitrofenoxiacetato de etilo, se calienta a 90°C durante 18 horas y se disuelve entonces en 50 ml de acetato de etilo. La solución se lava dos veces con 50 ml de agua cada vez y se seca a continuación, tras lo

cual se añade a una solución de 1,26 g de ácido oxálico en 50 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se calienta bajo reflujo con 50 ml de acetonitrilo. La solución se enfría y se filtra y el residuo sólido se cristaliza en etanol. De este modo, se obtiene hidrogenooxalato de 1-(benzodioxan-5-iloxi)-3- β -(p-nitrofenoxiacetamido)etilamino-2-propanol, p.f. 162-164°C.

Se repite el proceso descrito anteriormente, excepto que el p-nitrofenoxiacetato de etilo se reemplaza por p-acetilfenoxiacetato de etilo o por p-(3-metilureidofenil)acetato de etilo, y excepto que, en uno de los casos, el producto se aísla como el hidrocloreuro y en otro caso como la base libre. De este modo, se obtiene, respectivamente, hidrato de hidrocloreuro de 1-(benzodioxan-5-iloxi)-3- β -(p-acetilfenoxiacetamido)etilamino-2-propanol, p.f. 129-131°C después de la cristalización en etanol y 1-(benzodioxan-5-iloxi)-3- β -(p-3-metilureidofenilacetamido)etilamino-2-propanol, p.f. 115-117°C, después de la cristalización en acetonitrilo.

El 3-(γ -aminoetilamino)-1-(benzodioxan-5-iloxi)-2-propanol, usado como material de partida, se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 20,8 g de 1-(benzodioxan-5-iloxi)-2,3-epoxipropano y 120 g de etilendiamina, se calienta a 90°C durante 18 horas y se evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 100 ml de agua y la mezcla se extrae 4 veces con 100 ml de cloroformo cada vez. Los extractos clorofórmicos combinados se secan y evaporan hasta sequedad bajo presión reducida y se obtiene así, como residuo, 3- β -aminoetilamino-1-(benzodioxan-5-iloxi)-2-propanol.

EJEMPLO 17

Una mezcla de 0,86 g de ácido quinolina-2-carboxílico, 50 ml de acetato de etilo, 1,1 g de 2,4,5-triclorofenol y 1,25 g de N,N-diciclohexilcarbodiimida, se agita a la temperatura de laboratorio durante 2 horas y se filtra a continuación, y el filtrado se añade a una solución de 1,17 g de 3-β-amino-etilamino-1-(2-cianofenoxi)propanol en 30 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita a la temperatura de laboratorio durante 18 horas y se extracta entonces dos veces con 50 ml de solución acuosa de ácido acético al 10 % v/v cada vez. Los extractos combinados se basifican con solución acuosa de hidróxido sódico, 11N y la mezcla se extracta dos veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan y evaporan hasta sequedad bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 20 ml de acetonitrilo y la solución se añade a una solución de 0,63 g de ácido oxálico en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en agua. De este modo, se obtiene hidrógenooxalato de 1-(2-cianofenoxi)-3-β-(quinolina-2-carboxamido)etilamino-2-propanol, p.f. 179-181°C.

EJEMPLO 18

Se convierten 1,6 g de hidrógenooxalato de 1-(benzodioxan-5-iloxi)-3-β-(p-nitrofenoxiacetamido)etilamino-2-propanol (ejemplo 16) en su forma de base libre, por métodos convencionales, y la base se disuelve en 50 ml de etanol. Se añaden 200 mg de un catalizador de 30 % de paladio sobre carbón vegetal y la mezcla se sacude con hidrógeno a la temperatura de laboratorio y presión atmosférica, hasta que se han absorbido 230 ml de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 30 ml de acetonitrilo y se añade un exceso de solución etérea

saturada de cloruro de hidrógeno. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en 20 ml de etanol. De este modo, se obtiene dihidrocloruro de 3- β -(p-aminofenoxiacetamido)etilamino-1-(benzodioxan-5-iloxi)-2-propanol, p.f. 200-202°C.

5

EJEMPLO 19

Una mezcla de 1,7 g de oxalato de 3- β -(p-benciloxifenoxiacetamido)etilamino-1-(benzodioxan-5-iloxi)-2-propanol (p.f. 187-189°C; preparado por un proceso similar al descrito en el ejemplo 9), 0,2 g de catalizador de 30 % de paladio sobre carbón vegetal y 40 ml de ácido acético, se sacude con hidrógeno a la temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que se han absorbido 125 ml de hidrógeno. Se añaden entonces 40 ml de agua y la mezcla se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 30 ml de acetonitrilo y la solución obtenida se añade a una solución de 0,42 g de ácido oxálico en 30 ml de acetonitrilo. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en etanol. De este modo, se obtiene hidrogenooxalato de 1-(benzodioxan-5-iloxi)-3- β -(p-hidroxifenoxiacetamido)etilamino-2-propanol, p.f. 188-190°C.

10

15

20

25

Se repite el proceso descrito anteriormente excepto que como material de partida se utiliza 1-(2-benciloxifenoxi)-3-(β -2-furamidoetil)amino-2-propanol (p.f. 84-85°C, preparado por un proceso similar al descrito en el ejemplo 6). De este modo, se obtiene hidrogenooxalato de 1-(2-hidroxifenoxi)-3-(β -2-furamidoetil)amino-2-propanol, p.f. 176-178°C después de la cristalización en agua.

EJEMPLO 20

Una solución de 0,6 g de isocianato de fenilo en 10 ml de acetonitrilo, se añade durante 5 minutos, a una solución agitada de 1,34 g de 1-(benzodioxan-5-iloxi)-3- β -aminoetil

30

amino-2-propanol en 50 ml de acetonitrilo, que se mantiene a -30°C, y la mezcla se deja calentar entonces a temperatura ambiente y se filtra. El residuo sólido se cristaliza en etanol y se obtiene así 1-(benzodioxan-5-iloxi)-3-β-(3-fenilureido)-etilamino-2-propanol, p.f. 154-155°C.

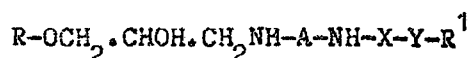
5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

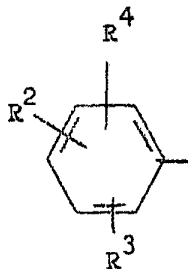
10

REIVINDICACIONES

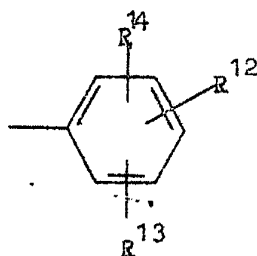
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 421.538, presentada el 15 de diciembre de 1.973, por PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ALCANOLAMINA, de fórmula general:



en donde A significa un radical alquileo con 2 a 12 átomos de carbono; X significa el radical carbonilo-(-CO-) ó sulfonilo (-SO₂-); Y significa un enlace directo, o un radical alquileo, oxialquileo o alquilenoxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o el radical imino (-NH-), o un radical alquilimino, imino alquileo, iminoalquilenoxi o iminoalquilencarboniloxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o (excepto cuando R¹ significa un átomo de hidrógeno) el átomo de oxígeno; y en donde: (a) R representa un radical heterocíclico o un radical arilo de fórmula:

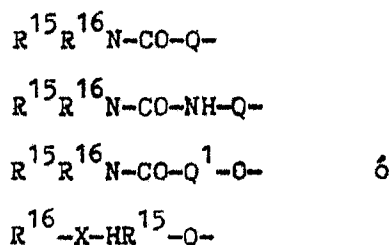


y R¹ representa un radical heterocíclico o un radical arilo de fórmula:



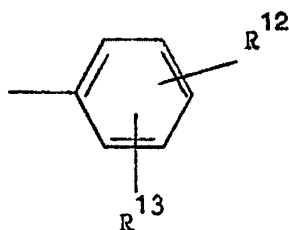
en donde R², R³, R¹² y R¹³, iguales o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical hidroxiamino, nitro o ciano un radical alquilo, hidroxialquilo, ciclo-

5 alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi o alcancilo, cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o un radical arilo, ariloxi o dialquilamino, cada uno con hasta 12 átomos de carbono; o en donde R¹² y R¹³ juntos y/o R¹² y R¹³ juntos forman el radical trimetileno, tetrametileno, 1-oxotetrametileno, propenileno, but-2-enileno o butal-1,3-dienileno de modo que, junto con 2 átomos de carbono adyacentes del anillo benceno, forman respectivamente el radical indanilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftilo, indenilo, 5,8-dihidronaftilo o naftilo; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un radical amídico de fórmula:



15 en donde Q representa un enlace directo o un radical alquileo o alquenileno cada uno con hasta 6 átomos de carbono; Q¹ representa un radical alquileo de hasta 6 átomos de carbono; R¹⁵ representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono; R¹⁶ representa el átomo de hidrógeno o un radical alquenilo, cicloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, cada uno con hasta 6 átomos de carbono, o un radical alquilo, arilo, aralquilo o aralquenilo, cada uno con hasta 10 átomos de carbono; y R¹⁴ representa un radical amídico como se ha definido para R⁴; o (b) R representa un radical heterocíclico y R¹ representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, alquenilo o cicloalquilo, cada uno con hasta 10 átomos de carbono, o un radical arilo de fórmula:

25



en donde R¹² y R¹³, iguales o diferentes, se definen como anteriormente; o sus sales de adición de ácido; caracterizadas porque comprenden reunir en secuencia, mediante síntesis químicas, los cinco radicales siguientes:

5

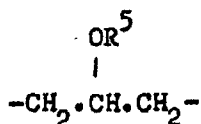
(i) un radical ariloxi de la fórmula:



en donde R tiene los significados anteriormente expresados;

(ii) un radical oxigenado con 3 átomos de carbono de fórmula:

10

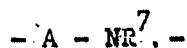


en donde R⁵ significa hidrógeno o un grupo protector;

(iii) un radical imino de fórmula -NR⁶-, en donde R⁶ significa hidrógeno o un grupo protector;

15

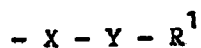
(iv) un radical de la fórmula:



en donde A tiene el significado anteriormente expresado y R⁷ significa hidrógeno o un grupo protector; y

(v) un radical de fórmula:

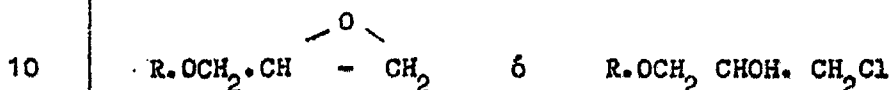
20



en donde R¹, X e Y tienen los significados anteriormente expresados.

sados; tras lo cual si uno o más de los sustituyentes R^5 , R^6 y R^7 significan un grupo protector, se elimina el o los grupos protectores; tras lo cual un derivado de alcanolamina racémico se puede resolver en sus anantimorfos ópticamente activos; y tras lo cual un derivado de alcanolamina en forma de la base libre se puede convertir en una sal de adición de ácido del mismo, mediante reacción con un ácido.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

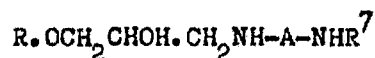


en donde R se define como anteriormente, con una amina de fórmula:

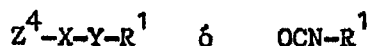


15 en donde A, R^1 , X e Y se definen como anteriormente y R^6 es hidrógeno o el radical bencilo; tras lo cual si R^6 es el radical bencilo éste se separa por hidrogenolisis; y tras lo cual se puede resolver un derivado de alcanolamina racémico o convertirse la base libre en una sal de adición de ácido.

20 3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que R y A se definen como anteriormente y R^7 es hidrógeno o el radical bencilo, con un compuesto de fórmula:



5 en donde R^1 , X e Y se definen como anteriormente y Z^4 es un radical desplazable, tras lo cual si R^7 es el radical bencilo, éste se separa por hidrogenolisis, y tras lo cual puede resolverse un derivado de alcanolamina racémico o convertirse la base libre en una sal de adición de ácido.

4.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizadas porque Z^4 es un átomo de halógeno, un radical sulfonyloxi, un radical alcoxi o ariloxi de hasta 10 átomos de carbono o el radical hidroxilo.

10 5.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 421.538, presentada el 15 de diciembre de 1.970, por Procedimiento para la obtención de derivados de alcanolamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 43 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 DIC. 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

SOMEZ ACEBO Y HODEI

Asesores y Abogados