

442062

Int. Cl: COFC 91/16 // AGIK 31/13

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

DOCTOR ANDREU S.A.

entidad española, domiciliada en Barcelona,
calle Moragas, nº 15, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
1-ARILOXI-2-HIDROXI-3-ALQUILAMINOPROPANOS"

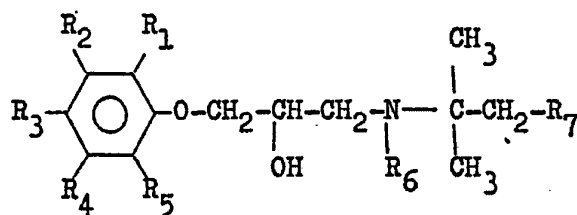
**POOR
QUALITY**

Int. Cl.²: C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se contrae, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la obtención de 1-ariloxi-2-hidroxi-3-alkilaminopropanos, que son sustancias que poseen potencial actividad bloqueante β-adrenérgica y que responde a la fórmula general: - - - - -

5.



(I)

10.

en la que: - - - - -

R₁ - puede ser uno de los siguientes grupos: metoxi, cloro o hidrógeno. - - - - -

R₂ - puede ser: metoxi, cloro o hidrógeno. - - - - -

R₃ - puede ser: metoxi, cloro, aliloxi, alilo, butiramido, etoxicarbonilo o hidrógeno. - - - - -

15.

R₂ R₃ - puede ser un grupo metilendioxi o dos átomos de hidrógeno. - - - - -

R₄ y R₅ - pueden ser metoxi o hidrógeno. - - - - -

R₆ - es hidrógeno. - - - - -

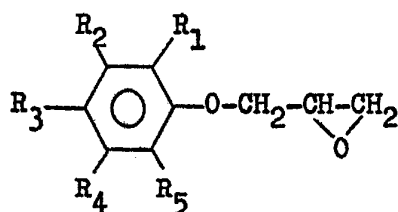
20.

R₇ - puede ser fenilo o hidrógeno. - - - - -

El procedimiento, según la invención, presenta las

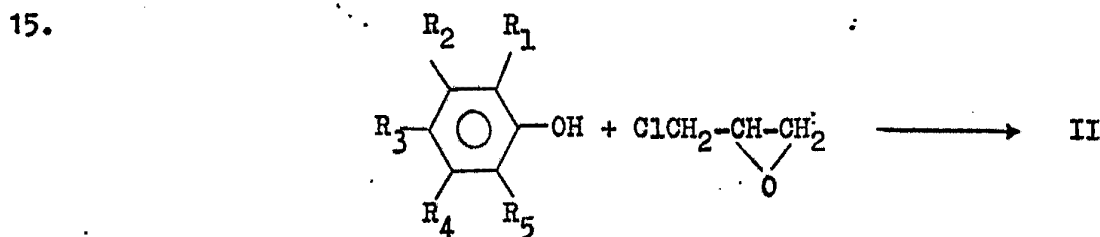
siguientes variantes, todas ellas conducentes a obtener los compuestos objeto del procedimiento. - - - - -

5. a.- La obtención se realiza por condensación de los correspondientes 1-ariloxi-2,3-epoxipropanos (II) con terbutilamina o con 1,1-dimetilfenetilamina. - - - - -



(II)

10. La preparación de los compuestos II se realiza por reacción de los fenoles debidamente sustituidos (III) con epiclorhidrina en soluciones acuosas o alcohólicas empleando como bases hidróxidos, carbonatos o alcóxidos de metales alcalinos. - - - - -



(III)

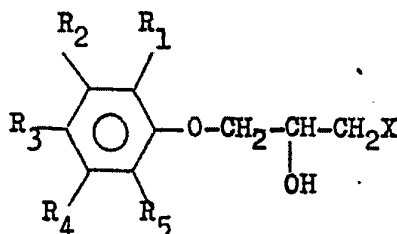
20. En las fórmulas II y III el significado de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es el mismo que en la fórmula I. - - - - -

La condensación de los compuestos II con 1,1-dimetil-

fenetilamina o con terbutilamina se realiza en disolventes polares empleando cantidades estequiométricas de ambos reactivos o bien usando un exceso de amina que al final se separa por destilación. - - - - -

5. b.- La obtención se realiza por reacción de haloalcoholes de fórmula general IV, en los que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado que en las anteriores fórmulas y X puede ser cloro, bromo, o iodo, con terbutilamina o 1,1-dimetilfenetilamina. - - - - -

10.



(IV)

15.

La reacción se lleva a cabo en medios polares empleando un exceso de amina o bien usando cantidad estequiométrica de la misma y utilizando como captadores de hidrácido sales metálicas de ácido débil, óxidos o hidróxidos metálicos o aminas. - - - - -

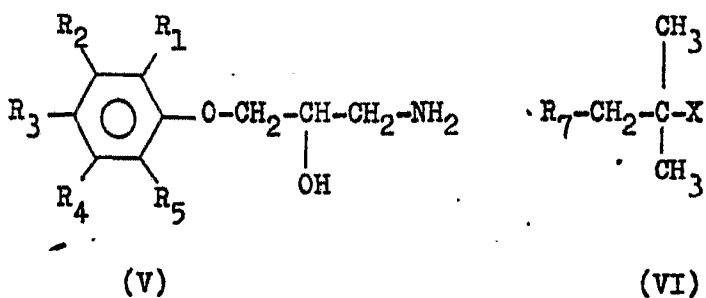
20.

Los haloalcoholes IV se obtienen por reacción entre los correspondientes fenoles sustituidos de fórmula general III con epiclorhidrina en presencia de piridina a reflujo, o bien por acción prolongada de los correspondientes hidrácidos sobre los epóxidos tipo II. - - - - -

No obstante, se ha podido comprobar que también pueden obtenerse los compuestos objeto del procedimiento según el proceder que se expone seguidamente: - - - - -

5. c.- La obtención se realiza por reacción entre alcoholes aminados de fórmula general V, en los que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el mismo significado que en las anteriores fórmulas, con haloderivados de fórmula general VI en los que R₇ puede ser hidrógeno o fenilo y X puede ser cloro, bromo o iodo. - - - - -

10.



15.

La reacción se realiza en disolventes polares empleando exceso de amina o bien cantidades estequiométricas y utilizando captadores de hidrácido que pueden ser sales metálicas de ácido débil, óxidos o hidróxidos metálicos, o bien aminas que no interfieran la reacción. - - - - -

20.

Los compuestos V se pueden obtener por amonólisis de los epóxidos de fórmula general II o bien de los haloderivados de fórmula general IV, en disolventes alcohólicos a presión normal y temperatura ambiente, o bien en autoclave a mayor temperatura. - - - - -

25.

Finalmente los compuestos según la fórmula general

(I), en la que R₆ consiste en un grupo metilo en lugar de un átomo de hidrógeno, se pueden obtener como sigue: - - - - -

- 5. d.- Por reacción de los compuestos I en los que R₆ es hidrógeno, por tratamiento con ácido fórmico y formaldehído, o bien con formaldehído y posterior reducción con hidruros metálicos. - - - - -

10. Para facilitar la comprensión de las precedentes ideas se describen seguidamente algunos ejemplos de realización del presente procedimiento, en sus distintas variantes, y de los métodos descritos precedentemente en los apartados c.- y d.-, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto de la protección legal que se solicita. - - - - -

15. EJEMPLO I

20. Preparación de 1-(m-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano.- Se suspenden 31,0 g (0,25 mol) de m-metoxifenol en 120 ml de agua y se añaden, con agitación, 10,0 g (0,25 mol) de hidróxido sódico en 120 ml de agua. Luego se añade, lentamente y con agitación, 23,1 g (0,25 mol) de epíclorhidrina. Finalizada la adición se deja con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas en la oscuridad y bajo atmósfera inerte. - -

25. Se extrae con éter, se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío resultando un líquido que se destila al vacío recogiendo la fracción de p.eb. 115°C a 0,5 mmHg. Se obtienen así 30,2 g de 1-(m-metoxifenoxi)-2,3-epoxipropano. - - - - -

Análisis

Calculado para $C_{10}H_{12}O_3$: C, 66,6; H, 6,7. - - - - -

Hallado : C, 66,4; H, 6,6. - - - - -

EJEMPLO II

5. Preparación del 1-(p-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano.-

Se prepara una disolución de 1-(p-clorofenoxi)-2,3-epoxipropano (1600 g) en éter anhidro (10 litros). Se pasa una corriente moderada de ácido clorhídrico seco al mismo tiempo que se enfría la mezcla exteriormente con agua-hielo. Se evaporan las partes volátiles al vacío y el residuo se trata con agua. Se extrae con éter y se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca la capa etérea con sulfato sódico anhidro y se evapora el éter al vacío. El líquido resultante se destila al vacío recogiendo la fracción de p.e. 115°C a 0,3 mmHg, dando así 1320 g de 1-(p-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano. - - - - -

10.
15.

Análisis

Calculado para $C_9H_{10}Cl_2O_2$: C, 48,9; H, 4,5; Cl, 32,1. - - -

Hallado : C, 48,7; H, 4,4; Cl, 32,0. - - -

20.

EJEMPLO III

Preparación de 1-(3,4-metilendioxfenoxi)-2-hidroxi-3-(fenil-terbutilamino)propano.- Una mezcla de 194,0 g (1,0 mol) de 1-(3,4-metilendioxfenoxi)-2,3-epoxipropano, 149,0 g (1,0 mol) de 1,1-dimetilfenetilamina y etanol absoluto (1300 ml) se calienta a reflujo durante 48 horas. Se evapora el disolvente al vacío y el líquido resultante se disuelve en 500 ml

25.

de éter etílico y se le añade, lentamente y con agitación, una disolución etérea de ácido clorhídrico hasta que el pH del medio sea fuertemente ácido. Resulta así un sólido que se recristaliza en etanol dando así 242 g de 1-(3,4-metilendioxfenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino)propano en forma de clorhidrato, p.f. 186-7°C. - - - - -

5.

Análisis

Calculado para $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot HCl$: C, 63,2; H, 6,9; Cl, 9,3; N, 3,7. - - - - -

10.

Hallado : C, 63,2; H, 7,1; Cl, 9,5; N, 3,7. - - - - -

Mediante este procedimiento se pueden obtener también los siguientes productos: 1-(m-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(terbutilamino)propano (fumarato, p.f. 183-5°C); 1-(m-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano (p.f. 88-90°C); 1-(o-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino)propano (fumarato, p.f. 156,5-7,5°C); 1-(p-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano (fumarato ácido, p.f. 170,5-2,0°C); 1-(3,4-metilendioxfenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano (clorhidrato, p.f. 143-4°C); 1-(3,5-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano (p.f. 80,0-80,5°C); 1-(p-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano (p.f. 86,0-7,5°C); 1-(m-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano (clorhidrato, p.f. 153,5-4,5°C); 1-(o-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino)propano (fumarato ácido, p.f. 167-8°C); 1-(2,3-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbu-

15.

20.

25.

5. tilamino) propano (clorhidrato, p.f. 142,0-3,5°C); 1-(2,6-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino)propano (fumarato, p.f. 158,5-9,5°); 1-(2,6-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-terbutilamino) propano (p.f. 78,5-9,0°C); 1-(p-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano (p.f. 95-6°C); 1-(p-alil-o-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenil terbutilamino) propano (fumarato, p.f. 123,5-4°C); 1-(p-butiramidofenoxi)-2-hidroxi-3-fenilterbutilamino) propano (fumarato, p.f. 181-3°C);
10. 1-(p-alilfenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano (clorhidrato, p.f. 109,5-10,5°C); y 1-(p-carbetoxi-o-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenil terbutilamino) propano (clorhidrato, p.f. 195-6° C). - - -

EJEMPLO IV

15. Preparación del 1-(2,6-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(terbutilamino) propano.- Una mezcla de 100,0 g (0,470 mol) de 1-(2,6-dimetoxifenoxi)-2,3-epoxipropano, 73,0 g (1,00 mol) de terbutilamina y 800 ml de etanol absoluto se calienta a reflujo durante 48 horas. - - - - -

20. Se evapora al vacío el disolvente y el exceso de terbutilamina, y el líquido resultante se pasa por una columna de silicagel eluyendo con metanol. Se evapora la disolución resultante al vacío con lo que resulta un líquido que al enfriar cristaliza. Se recristaliza dos veces en isopropanol y finalmente en hexano dando así 33,8 g de
25. 1-(2,6-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(terbutilamino) propano, p.f. 78,5-9,0°C. - - - - -

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{25}NO_4$:	C, 63,6; H, 8,9; N, 4,9. - - - -
Hallado	: C, 63,3; H, 9,0; N, 4,9. - - - -

5. Mediante este procedimiento se obtienen todos los productos consignados en el Ejemplo III. - - - - -

EJEMPLO V

10. Preparación del 1-(p-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano.- Una mezcla de 1-(p-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano (111 g; 0,50 mol), 1,1-dimetilfenetilamina (149 g; 1,00 mol), carbonato sódico anhidro (26 g; 0,25 mol) y etanol absoluto (1500 ml) se calienta a reflujo (48 horas). Se evapora al vacío la mayor parte del disolvente y el residuo se vierte sobre agua, se extrae con éter, se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se elimina al vacío el disolvente. Del líquido resultante se elimina el exceso de amina de partida por destilación (p.eb. 40°C a 0,1 mmHg). Las colas de destilación cristalizan al enfriar. Por recristalización en isopropanol se obtienen 94 g de 1-(p-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-

15. -(fenilterbutilamino) propano, p.f. 86,0-7, 5°C. - - - - -

20.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{24}ClNO_2$:	C, 68,3; H, 7,2; Cl, 10,6;
	N, 4,2. - - - - -
Hallado	: C, 68,3; H, 7,4; Cl, 10,5;
25.	N, 4,2. - - - - -

Mediante este procedimiento se obtienen todos los productos consignados en los Ejemplos III y IV. - - - - -

EJEMPLO VI

Preparación del 1-(2,3-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenil-

5. terbutilamino) propano.- Se calienta a reflujo durante 48 horas una mezcla de 1-(2,3-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano (363 g), 2-bencil-2-bromopropano (340 g), hidróxido sódico (64 g) y etanol absoluto (1500 ml). Se evapora al vacío la mayor parte del etanol y el residuo se vierte sobre agua. Se extrae con éter, lava con agua, seca con sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío. El líquido resultante se disuelve en éter anhidro y se le añade, lentamente y con agitación, una disolución etérea de ácido clorhídrico hasta que el pH de la disolución resultante es ácido. Precipita un sólido que se purifica por recristalización en isopropanol, obteniendo así 376 g de 1-(2,3-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano en forma de clorhidrato p.f. 142,0-3,5°C. - - - - -
- 10.
- 15.

Análisis

20. Calculado para $C_{21}H_{29}NO_4 \cdot HCl$: C, 63,7; H, 7,6; Cl, 8,9;
N, 3,5. - - - - -
Hallado : C, 63,6; H, 7,8; Cl, 9,2;
N, 3,5. - - - - -

Mediante este procedimiento se obtienen también todos los productos consignados en los Ejemplos III, IV y V.

EJEMPLO VII

Preparación del 1-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-(N-metil-
fenil-terbutilamino) propano.- Una mezcla de 1-(3,4-di-

5.

clorofenoxi-2-hidroxi-3-(fenilterbutilamino) propano (110 g) ácido fórmico del 99% (140 ml) y formaldehido (solución al 35%) (90 ml) se calienta a 100-110°C durante cuatro horas.

10.

La masa resultante se vierte sobre un exceso de disolución de carbonato sódico, se extrae con cloroformo, lava con agua seca con sulfato sódico anhidro y evapora al vacío. El líquido resultante se disuelve en éter anhidro y se le añade, lentamente y con agitación, una disolución etérea de ácido clorhídrico hasta acidez del medio. El sólido precipitado se purifica por recristalización en propanol dando así 84 g de 1-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-(N-metil-fenilter-

15.

butilamino) propano, p.f. 189-91°C. - - - - -

Análisis

Calculado para $C_{20}H_{25}Cl_2NO_2 \cdot HCl$: C, 57,4; H, 6,3; Cl, 25,4; N, 3,3. - - - - -

20.

Hallado : C, 57,3; H, 6,4; Cl, 25,4; N, 3,5. - - - - -

Mediante este procedimiento se obtienen los derivados N-metilados de todos los productos reseñados en los Ejemplos III, IV, V y VI. - - - - -

25.

Descritas convenientemente las características de la invención se hace constar que en la misma se introdu-

cirán cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique su esencialidad que es la que se resume y concreta en la siguientes:

N O T A

5. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

10. 1.- Procedimiento para la obtención de 1-ariloxi-
-2-hidroxi-3-alquilaminopropanos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto del grupo que comprende los epóxidos de fórmula general (II), y los haloalcoholes de fórmula general (IV), ambas fórmulas definidas en la presente memoria descriptiva, con un compuesto del grupo que comprende la 1,1-dimetilfenetilamina y la terbutilamina,
15. para obtener un compuesto de fórmula general (I), asimismo definida en la presente memoria descriptiva. - - - - -

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-ARILOXI-
-2-HIDROXI-3-ALQUILAMINOPROPANOS". - - - - -

20. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de trece hojas, foliadas y mecanografiadas por una sóla de sus caras.

MADRID, 24 OCT. 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL

