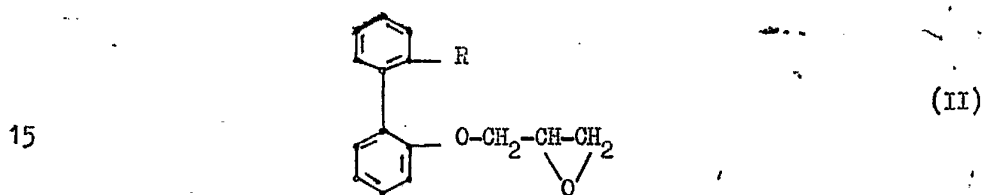


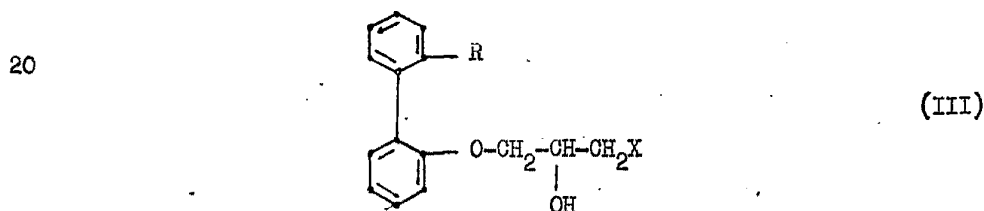




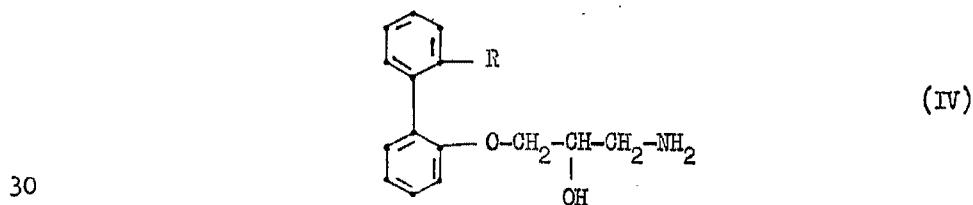
10 especialmente son eficaces como antagonistas de los  $\beta$ -receptores del sistema nervioso adrenérgico, así como sus isómeros ópticos y sales de las bases racémicas u ópticamente activas, si  
a) se hacen reaccionar epóxidos de la fórmula general II



con isopropilamina, o  
b) si se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III



25 en la que X es un átomo de halógeno, el radical del ácido sulfúrico o un radical de ácido sulfónico, con isopropilamina, o  
c) si a la inversa, se hace reaccionar una amina de la fórmula IV



con un compuesto de la fórmula V



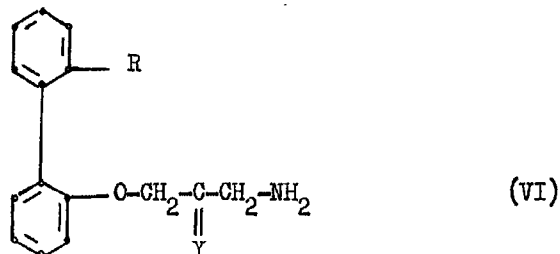
22 MAR



35

o si  
d) una amina de la fórmula general VI

40

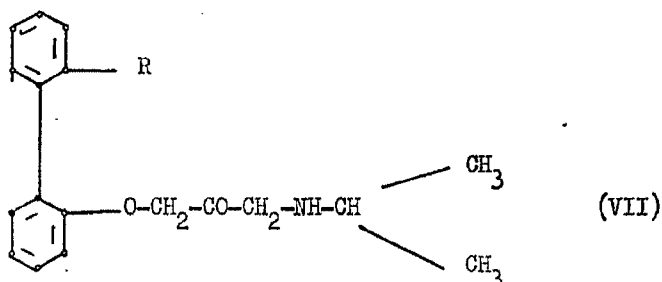


45

en la que Y representa oxígeno o el grupo  $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ CH \end{matrix}$  es hecha reaccionar con acetona, reduciéndose a continuación el producto de la condensación, o hidrogenando acetona en presencia de una amina de la fórmula general VI por vía catalítica, o

e) reduciendo una cetona de la fórmula general VII

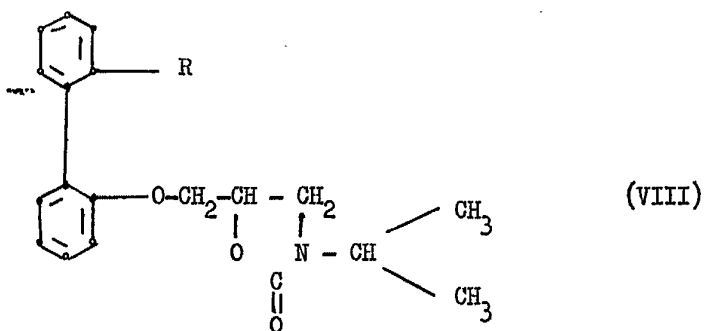
50



55

o bien  
f) si se hidroliza un derivado de la oxazolidona, de la fórmula general VIII

60

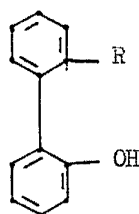


o bien  
g) si un fenol de la fórmula general IX



1967

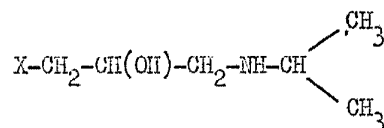
65



(IX)

es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula general X

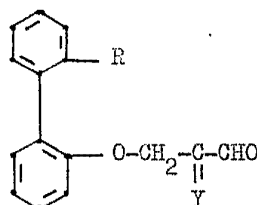
70



(X)

en presencia de un agente fijador de los ácidos, o  
h) si se hace reaccionar un aldehído de la fórmula general XI

75

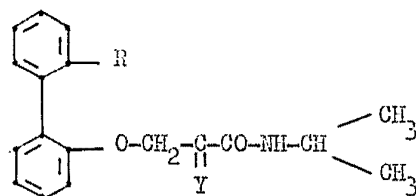


(XI)

80

con isopropilamina y a continuación se reduce el producto de la condensación, o si se hidrogena catalíticamente un aldehído de la fórmula XI en presencia de isopropilamina, o  
i) si se reduce una amida de ácido carboxílico de la fórmula general XII

85



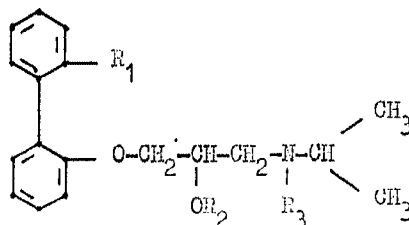
(XII)

con hidruros metálicos complejos, o



k) si en un difeniléter de la fórmula general XIII

90



95

en la que  $R_1$  tiene el mismo significado que  $R$  o representa un radical aciloxi, representando  $R_2$  hidrógeno, un radical acilo o el radical benzilo, y  $R_3$  hidrógeno o el radical benzilo, pero sin que  $R_1$  tenga el mismo significado que  $R$ , en el caso de que  $R_2$  y  $R_3$  representen sendos átomos de hidrógeno, se separa el grupo benzilo y/o se hidrolizan los grupos acilo y, eventualmente,

100

se hacen reaccionar los compuestos básicos obtenidos con ácidos ópticamente activos, liberándose las bases ópticamente activas del producto de la reacción, y transformándose las bases racémicas u ópticamente activas en sales de ácidos tolerables fisiológicamente.

105

Como compuestos de la fórmula general II, que pueden ser empleados para la reacción con isopropilamina por el procedimiento a), citaremos, por ejemplo, los éteres glicídicos de los fenoles siguientes: 2-hidroxi-difenilo, 2-(2'-metoxifenil)-fenol, 2-(2'-etoxifenil)-fenol, 2-(2'-n-propoxifenil)-fenol, 2-(2'-isopropoxifenil)-fenol, 2-(2'-n-butoxifenil)-fenol, 2-(2'-sec.butoxifenil)-fenol, 2-(2'-terc.butoxifenil)-fenol, 2-(2'-benziloxifenil)-fenol y 2-(2'-hidroxifenil)-fenol.

110

La introducción del radical isopropilamina se realiza, por ejemplo, mediante la reacción de ambos componentes en presencia o ausencia de un disolvente, tal como alcohol, benzol, toluol, dioxano, tetrahidrofurano o dimetilformamida. Conforme a una forma preferente de realización, se hacen reaccionar ambos componentes disueltos en alcohol, a temperatura elevada. Como temperaturas de la reacción pueden emplearse temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente.

115

Los éteres glicídicos empleados, de la fórmula general II, son ac-



120 cesibles por los métodos en sí conocidos, por ejemplo, mediante la reacción de un orto-fenil-fenol con epíclorhidrina en presencia de álcali y en presencia o ausencia de agua, o de un disolvente orgánico con contenido de agua o anhídrido.

125 Conforme al procedimiento indicado en b), se emplean como sustancias de partida éteres  $\gamma$ -halógeno- $\beta$ -hidroxi-propílicos de los fenoles citados más arriba, es decir, compuestos de la fórmula general III. En lugar del átomo de halógeno (con preferencia cloro o bromo) en la posición  $\gamma$ , se pueden emplear también los correspondientes ésteres del ácido sulfúrico o de ácidos sulfónicos. Estas sustancias de partida se pueden obtener, por ejemplo, mediante la reacción de un o-fenil-fenol con epíclorhidrina en 130 condiciones de reacción ácidas, o bien mediante el desdoblamiento de un epóxido de la fórmula general II con un hidrácido, con ácido sulfúrico o con un ácido sulfónico. Pueden ser obtenidas también mediante esterificación parcial del correspondiente éter glicerínico de un o-fenil-fenol. 135 Para la reacción con isopropilamina se opera en presencia o ausencia de un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, alcohol, benzol, toluol, dioxano, tetrahidrofurano o dimetilformamida. Se puede trabajar a temperatura ambiente, pero preferentemente se aumenta la temperatura, por lo general hasta la del punto de ebullición del disolvente. Para la fijación 140 del ácido liberado, tal como, por ejemplo, ácido halogenhídrico, se puede trabajar en presencia de un agente fijador de los ácidos, tales como, por ejemplo, una amina terciaria, un hidróxido alcalino, carbonato alcalino, etc., o bien se puede emplear también la doble cantidad molar de isopropilamina.

145 Para el procedimiento citado en c), se emplean aminas de la fórmula general IV, es decir, que se utilizan éteres  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxi-propílicos de los fenoles citados más arriba. Estas aminas pueden hallarse también en su forma de sales. La reacción con un halogenuro isopropílico, preferentemente el cloruro o bromuro, o bien con un éster isopropanólico del 150 ácido sulfúrico o de un ácido sulfónico de la fórmula general V, tiene lugar en las condiciones de reacción citadas en el procedimiento b). La obtención de las aminas de la fórmula IV, empleadas como sustancias de partida, son accesibles, por ejemplo, mediante la reacción de un epóxido de la fórmula general II con amoniaco. Pueden ser obtenidas también a 155 partir de compuestos halógenos de la fórmula general III, con amoniaco.



Por el procedimiento indicado en d), pueden las aminas de la fórmula general VI ser a su vez hidrogenadas con acetona, en presencia de hidrógeno excitado catalíticamente. Como catalizadores se emplean preferentemente níquel Raney, platino o paladio. Por lo general se suele trabajar en presencia de un disolvente indiferente, tal como metanol, etanol o isopropanol. Se puede también condensar por lo pronto la amina de la fórmula general VI con acetona, formándose la base de Schiff (azometina). Esta azometina puede ser aislada, pero también se puede seguir tratando directamente. Se hace seguir la hidrogenación catalítica, tal como ha sido descrito más arriba, o bien se reduce con borhidruro de sodio o hidruro de aluminio y litio. También otros hidruros metálicos complejos, así como amalgama de aluminio, son apropiados para la reducción. El procedimiento tal como ha sido indicado en d), puede ser llevado a cabo también de modo que se emplean las correspondientes aminocetonas de la fórmula general VI, en la que Y representa un átomo de oxígeno. La puesta en práctica del procedimiento tiene lugar del mismo modo que con los aminopropanoles, puesto que en la reducción, bien sea en una misma fase de la reacción, o bien después de obtenida y eventualmente aislada la azometina, se reduce el grupo "ceto" al mismo tiempo que el doble enlace azometina. La obtención de las aminocetonas empleadas como sustancia de partida, puede tener lugar, por ejemplo, mediante oxidación suave de los aminopropanoles de la fórmula general IV.

El procedimiento mencionado en e), o sea, la reducción de aminocetonas de la fórmula general VII, puede ser llevado a cabo nuevamente de la manera ya descrita, mediante hidrogenación catalítica. La reducción del grupo "ceto" puede realizarse también por medio de hidruro de aluminio y litio o de otros hidruros metálicos complejos, o bien, conforme a Meerwein-Ponndorf, con isopropilato de aluminio. La obtención de las cetonas puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la reacción de 1-halógeno-3-(2'-fenil-fenoxi)-propanona-(2) con isopropilamina.

Otra forma de realización del procedimiento conforme al invento, estriba en la hidrólisis de una oxazolidona de la fórmula general VIII por el procedimiento f). Se pueden obtener estas oxazolidonas, por ejemplo, llevando a cabo la reacción conforme a a), en presencia de derivados reactivos del ácido carbónico, tales como el éster metílico del ácido



195 clorocarbónico o dietilcarbonato. Los derivados de la oxazolidona em-  
pleados como sustancias de partida, son N-isopropil-oxazolidonas, que en la  
posición 5 llevan un grupo metileno que, a su vez, está eterificado nue-  
vamente con los fenoles citados más arriba. La hidrólisis de los deriva-  
dos de la oxazolidona puede llevarse a cabo en un medio ácido o alcalino,  
tal como, por ejemplo, mediante ácido clorhídrico diluido, ácido sulfúri-  
co diluido, lejías alcalinas diluidas, tal como lejía de sosa o lejía de  
potasa. Es conveniente calentar para acelerar la hidrólisis. La hidróli-  
sis puede realizarse también en presencia de disolventes hidrosolubles,  
200 por ejemplo, alcoholes inferiores.

La obtención de los productos del procedimiento se consigue también  
por el método señalado en g), en el que se emplean los fenoles más arriba  
citados (fórmula general IX). Los fenoles pueden ser utilizados también  
en forma de sus sales de metales alcalinos, tales como las sales sódicas  
205 o potásicas. Como componentes de la reacción de la fórmula general X, se  
emplean 1-halógeno-2-hidroxi-3-isopropilaminopropanos. Se puede partir  
también de ésteres sulfúricos o sulfónicos del 1,2-dihidroxi-3-isopropil-  
aminopropano. La reacción se realiza mejor en presencia de un agente fi-  
jador de los ácidos, tal como un hidróxido alcalino. En un medio alcalino  
210 puede el 1-halógeno-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano empleado transformar-  
se interinamente en el correspondiente 1,2-epoxipropano, que reacciona con  
el fenol. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un disol-  
vente, tal como alcohol, benzol, toluol, dióxano, tetrahidrofurano o dimetil  
formamida, a temperatura normal o elevada. Los compuestos empleados como  
215 sustancias de partida, de la fórmula general X, son accesibles, por ejem-  
plo, mediante la reacción de isopropilamina con epiclorhidrina a tempera-  
turas bajas.

Por el procedimiento indicado en h), se puede hacer reaccionar tam-  
bién un aldehído de la fórmula general XI con isopropilamina, reducién-  
220 dose seguidamente, o bien se puede hidrogenar directamente este aldehído  
por vía catalítica, en presencia de isopropilamina. La reacción tiene lu-  
gar en las condiciones indicadas en d). Si Y representa un átomo de oxi-  
geno, entonces la reducción del grupo "ceto" tiene lugar nuevamente al  
mismo tiempo que la reducción del enlace doble C-N.



225 Otro método conforme al procedimiento de acuerdo con el invento, es la reducción de amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula general XII, tal como ha sido mencionada en i). Los ácidos difeniléter-carboxílicos en que se basan estas amidas carboxílicas, se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los fenoles más arriba indicados, mediante la reacción con ácido  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cloropropiónico. Las amidas de ácidos hidroxicarboxílicos obtenidas a partir de ellos de la manera usual, pueden ser transformadas en las correspondientes amidas cetocarboxílicas, por medio de una oxidación suave.

235 La reducción de las amidas carboxílicas para obtener los productos del procedimiento, se lleva a cabo con hidruros metálicos complejos, preferentemente con hidruro de aluminio y litio. Como disolventes se emplean disolventes indiferentes, tales como éter o tetrahidrofurano. En el caso de amidas cetocarboxílicas ( $Y = O$ ), se reduce al mismo tiempo el grupo "ceto".

240 Finalmente se pueden obtener los productos del procedimiento también desbenzilandos compuestos de la fórmula general XIII o, en el caso de representar  $R_1$  y/o  $R_2$  radicales acilo, hidrolizándolos. El desdoblamiento del benzilo se lleva a cabo ventajosamente por medio de hidrogenación catalítica en presencia de metales preciosos, tales como paladio o platino. Si se emplean compuestos acilos, siendo el radical acilo preferentemente un radical acilo alifático inferior, tal como acetilo, o un radical propionilo, entonces la hidrólisis se lleva a cabo en un medio acuoso ácido, o bien en un medio acuoso alcalino. La obtención de los correspondientes compuestos bencílicos y/o acílicos de la fórmula general XIII puede ser realizada por uno cualquiera de los métodos más arriba descritos, empleándose las correspondientes sustancias de partida benziladas o aciladas, en lugar de las sustancias de partida más arriba descritas. Si  $R_1$  representa, por ejemplo, un radical aciloxi, entonces se emplean los correspondientes derivados de orto-aciloxifenil-fenoles en calidad de sustancias de partida, transformándose en los compuestos de la fórmula general XIII por cualquiera de los procedimientos descritos en a) a i). Si se quieren obtener sustancias de partida de la fórmula XIII, en las que  $R_2$  significa un radical acilo, entonces se puede, por ejemplo, acilar el compuesto de la fórmula general XIII, a continuación de lo cual se transfor-

245

250

255



260 man los correspondientes compuestos acídicos por el procedimiento b), para obtener compuestos de la fórmula XIII. De manera análoga se procede al tratarse de compuestos, en los que  $R_2$  representa el radical benzilo, llevándose entonces a cabo, en lugar de la acilación, la benzilación de los correspondientes compuestos OH. Si se desea partir de compuestos de la

265 fórmula XIII, en los que  $R_3$  significa el radical benzilo, entonces se pueden emplear, conforme a los procedimientos a), b), c), e) o g), los correspondientes compuestos N-benzílicos, en lugar de las aminas primarias. Si se tienen yuxtapuestos radicales acilo y benzilo en lugar de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , entonces se pueden desdoblar estos grupos sucesivamente, de la manera ya descrita.

270

Los productos del procedimiento pueden ser obtenidos como bases libres o en forma de sus sales y, caso de ser necesario, purificados por los medios de tratamiento usuales, por ejemplo, mediante recristalización o transformación eventualmente en las bases libres y tratamiento a continuación con un ácido apropiado. Los productos del procedimiento pueden ser transformados eventualmente en las sales tolerables fisiológicamente de ácidos orgánicos o inorgánicos.

275

Como ácidos orgánicos pueden citarse, por ejemplo:

280 El ácido acético, el malónico, el propiónico, el láctico, el succínico, el tartárico, el maleico, el fumárico, el cítrico, el málico, el benzoico, el salicílico, el oxetanosulfónico, el acetúrico y el etileno diaminotetraacético.

Como ácidos inorgánicos pueden ser considerados, por ejemplo:

285 Los hidrácidos, tales como, por ejemplo, los ácidos clorhídrico o bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido amidosulfónico.

A partir de los difeniléteres así conseguidos, se pueden obtener los isómeros ópticamente activos, haciendo reaccionar para ello los compuestos de la fórmula general I con ácidos ópticamente activos.

290 Como ácidos que pueden ser empleados de acuerdo con el invento para la producción de sales ópticamente activas, citaremos, por ejemplo, los siguientes: Ácido tartárico (+) y (-), ácido dibenzoiltartárico (+) y (-), ácido ditoluiltartárico (+) y (-), ácido mandélico (+) y (-), áci-



1957

295 do canfórico (+) y (-), ácido canfo- $\beta$ -sulfónico (+), ácido  $\alpha$ -bromocanfo- $\pi$ -sulfónico (+) y ácido N-(p-nitro-benzoil)-(+)-glutámico.

La obtención de las sales ópticamente activas puede llevarse a cabo en agua o en disolventes orgánicos con contenido de agua o anhidros. Ha demostrado ser ventajoso el empleo de alcoholes o de ésteres de ácidos carboxílicos orgánicos.

300 Para la obtención de compuestos ópticamente activos, se hace reaccionar el racemato de la base en un disolvente, preferentemente en proporciones molares, con un ácido ópticamente activo, y se aíslan las sales ópticamente activas de los compuestos de la fórmula general I. En determinados casos se puede emplear también únicamente un medio equivalente del ácido ópticamente activo, para eliminar del racemato una de las antípodas ópticas, así como también se pueden emplear cantidades en exceso de ácidos ópticamente activos. Según la clase del ácido ópticamente activo, se puede obtener la antípoda deseada, bien sea directamente, o bien a partir de las aguas madre del primer cristalizado.

310 A continuación, y de la manera usual, se puede liberar de la sal la base ópticamente activa; y transformar esta base ópticamente activa en una sal de uno de los ácidos orgánicos o inorgánicos tolerables fisiológicamente, que ya han sido citados.

315 Los compuestos conforme al invento son medicamentos valiosos. Así, por ejemplo, ha demostrado el 1-isopropilamino-3-(o-fenilfenoxi)-propanol-(2) ser un antagonista extraordinariamente fuerte de los  $\beta$ -receptores del sistema nervioso adrenérgico.

320 Esta acción antagonista fué confrontada con la del 1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-isopropilamino-etanol. En el anillo traqueal del cobaya "in vitro", es el producto del procedimiento 6 veces más eficaz que el conocido 1-( $\beta$ -naftil)-2-isopropilamino-etanol, ascendiendo la ED<sub>50</sub> (dosis efectiva) a 0,014  $\gamma$ /ml, frente a una ED<sub>50</sub> de 0,06  $\gamma$ /ml del 1-( $\beta$ -naftil)-2-isopropilamino-etanol.

325 En la aurícula derecha aislada del cobaya, es el antagonismo específico igualmente pronunciado. Después de una dosis de 0,1  $\gamma$ /ml del 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2), se corre la curva dosis-acción del 1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-isopropilamino-etanol, administrado en forma acumulativa, en 38 veces hacia la derecha, con lo que la ED<sub>50</sub> as-



330 ciende asimismo 38 veces. Por consiguiente asciende la dosis de 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-etanol necesaria para el mismo efecto del 50% ( $ED_{50}$ ) sobre la fuerza de contracción y la frecuencia de pulsaciones por minuto, después del tratamiento previo con el compuesto conforme al invento, a 380  $\mu$ /ml, frente a 10  $\mu$ /ml con anterioridad a la administración del 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2).

335 Apoyándose en el concepto  $PA_{10}$  de Schild, se determinó un valor  $A_{10}$ , es decir, la dosis del antagonista (en este caso el bloqueador del  $\beta$ -receptor), después de cuya administración resulta que la dosis 10 veces mayor del agonista [1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-etanol] es tan sólo igual de activa que la dosis sencilla del agonista antes de la administración de la sustancia inhibidora.

340 La dosis  $A_{10}$  asciende para el 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) a 0,033  $\mu$ /ml respecto a la fuerza de contracción, siendo con ello 17 veces menor que la dosis  $A_{10}$  del conocido 1-( $\beta$ -naftil)-2-isopropilamino-etanol, es decir, que el 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) es 17 veces más fuerte que el 1-( $\beta$ -naftil)-2-isopropilamino-etanol.

345 La dosis aguda  $LD_{50}$  del 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2), que es de 24,0 mg/kg por vía intravenosa, resulta tan sólo insignificamente menor que la del 1-( $\beta$ -naftil)-2-isopropilamino-etanol (45,0 mg/kg por vía intravenosa), no estando desde luego el reducido aumento de la toxicidad en proporción con la acción antagonística, que es muchas veces superior.

350 Las sustancias halladas representan por lo tanto, con relación al 1-( $\beta$ -naftil)-2-isopropilamino-etanol, una mejora sustancial para el bloqueo específico de los  $\beta$ -receptores del sistema nervioso adrenérgico, en especial para los receptores del corazón responsables de las acciones inotropas y cronotropas positivas.

355 El isómero ópticamente activo levógiro del citado producto del procedimiento, o sea, el (-)-1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2), es todavía marcadamente superior al correspondiente compuesto racémico.

360 Los productos del procedimiento pueden ser administrados en forma de las bases libres o de sus sales, por vía oral en forma de tabletas



365 o de grageas, eventualmente mezclados con excipientes usuales para usos farmacéuticos y/o con estabilizadores, o bien, por vía parenteral en forma de soluciones contenidas en ampollas. Como excipiente para tabletas, se pueden considerar, por ejemplo, la lactosa, la fécula, el tragacanto y/o el estearato de magnesia.

370 Para fines de inyección se suele emplear una dosificación de aproximadamente 2-20 mg, mientras que para la dosificación por vía peroral, oscila entre 5 y 150 mg; una tableta o una gragea suelta, pueden contener aproximadamente 5-50 mg de sustancia activa.

Ejemplo 1

375 22,6 g (0,1 moles) de 1-(o-fenil-fenoxi)-2,3-epoxipropano con un punto de ebullición de 132<sup>o</sup>/0,1 mm (obtenido a partir de o-hidroxi-difenil y epiclorhidrina en presencia de un álcali), se disuelven en 250 ml de etanol y se mezclan con 8,9 g (0,15 moles) de isopropilamina. La mezcla de la reacción se agita durante 2 h. a 60<sup>o</sup>, y después se extraen el disolvente y el exceso de isopropilamina mediante destilación. El residuo cristaliza después de triturado en un mortero o después de inoculado y, una vez recristalizado desde benzol/éter de petróleo, proporciona 26 g de 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2), con un punto de fusión de 74<sup>o</sup>.

380 A partir de la base libre, disuelta en éter, se obtiene, después de agregar ácido clorhídrico etanólico, el hidrocloreuro en un rendimiento casi cuantitativo. El hidrocloreuro funde después de recristalizado desde etanol/éter, a 99<sup>o</sup>.

390 En una reacción análoga se obtiene a partir de 1-(o-(o'-metoxi-fenil)-fenoxi)-2,3-epoxipropano (punto de ebullición  $Kp_{0,8}$ : 166<sup>o</sup>), el 1-isopropilamino-3-(o-(o'-metoxi-fenil)-fenoxi)-propanol-(2), cuyo hidrocloreuro tiene un punto de fusión de 186<sup>o</sup> (desde etanol/éter), y a partir de 1-(o-(o'-etoxi-fenil)-fenoxi)-2,3-epoxipropano (punto de ebullición  $Kp_{0,1}$ : 148<sup>o</sup>), el 1-isopropilamino-3-(o-(o'-etoxi-fenil)-fenoxi)-propanol-(2), cuyo hidrocloreuro funde a 130-132<sup>o</sup> (desde etanol/éter).

Ejemplo 2

395 26,3 g (0,1 moles) de 1-cloro-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) (obtenido a partir de 1-(o-fenil-fenoxi)-2,3-epoxi-propano y ácido clorhídrico), disueltos en 250 ml de etanol, se mezclan con 17,7 g (0,3 moles) de isopro



400 pilamina y se agitan durante 5 horas a 60°. Después de evaporado el disolvente y el exceso de isopropilamina, se recibe el residuo en ácido clorhídrico diluido, y se extrae las partes neutrales con éter. De la solución acuosa, ajustada alcalinamente con lejía de sosa cáustica diluida, se extrae con éter la base libre. El 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2), que queda como residuo cristalino después de evaporado el éter, funde a 74° y es idéntico al producto de la reacción del ejemplo 1.

405 Ejemplo 3

24,3 g (0,1 moles) de 1-amino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2), (obtenido a partir de 1-(o-fenil-fenoxi)-2,3-epoxi-propano y amoníaco), se disuelven en 100 ml de acetona y, después de agregar 0,5 g de dióxido de platino, se hidrogenan durante 24 horas a temperatura ambiente bajo presión atmosférica. La solución de la reacción filtrada, se concentra hasta la sequedad en el vacío. A partir del residuo se obtiene el 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) con un punto de fusión de 73 - 74° (desde benzol/éter de petróleo).

415 Ejemplo 4

Una solución de 10 g de ácido (+) dibenzoiltartárico en 25 ml de acetato de etilo, se agrega a una solución de 7,6 g de 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2), y se deja reposar a temperatura ambiente. Al cabo de aproximadamente 20 horas, se extraen los cristales por absorción, y se lavan con un poco de acetato de etilo frío. Mediante recristalización se puede obtener a partir de dichos cristales el (+)-1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2)-(+)-dibenzoiltartrato. Punto de fusión: 148 - 150° (desde acetato de etilo);  $\alpha_D^{20}$ : - 48,1° (c = 1,0; metanol).

425 Mediante el tratamiento con lejía de sosa cáustica diluida, se obtiene a partir de esta sal el (+)-1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2), punto de fusión: 48 - 49° (desde éter de petróleo);  $\alpha_D^{20}$ : + 16,4° (c = 1,0; metanol). La base proporciona un hidrocloreuro con un punto de fusión de 92 - 93° (desde etanol/éter);  $\alpha_D^{20}$ : + 25,6° (c = 1,0; metanol).

430 Las aguas madres se concentran en el vacío hasta su desecación, y el residuo se trata con lejía de sosa cáustica diluida y con éter. La capa etérea se separa, se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Después de evaporado el éter, se extrae con n-heptano el residuo viscoso como jarabe. A partir de la solución de n-heptano filtrada se obtiene, una vez concen-



435 trada por evaporación, un aceite incoloro que, después de frotado, solidifica en forma cristalina. El (-)-1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) obtenido, se recrystaliza desde n-heptano hasta el valor de giro constante. Punto de fusión: 48 - 49°;  $[\alpha]_D^{20}$ : - 16,5° (c = 1,0; metanol).

440 Para transformar la base libre en el hidrocioruro, se disuelve el (-)-1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) en un poco de etanol absoluto, se mezcla con ácido clorhídrico etanólico hasta que la reacción es débilmente ácida, y se precipita el hidrocioruro mediante la adición de éter. El hidrocioruro de (-)-1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) funde (recrystalizado desde etanol/éter) a 92 - 93°,  $[\alpha]_D^{20}$ : -25,6° (c = 1,0; metanol).

445 Ejemplo 5

7,5 g (0,02 moles) de 1-(N-isopropil-N-benzil-amino)-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2), (obtenido a partir de 1-(o-fenil-fenoxi)-2,3-epoxipropano y N-isopropil-N-benzil-amina) se hidrogenan a presión atmosférica y a 65°, en presencia de paladio, hasta la absorción teórica de hidrógeno. Después de evaporado el disolvente de la solución filtrada, solidifica el residuo frotado en forma cristalina. La sustancia funde - recrystalizada desde benzol/éter de petróleo - a 74° y es idéntica al 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) obtenido por otro procedimiento.

455 Ejemplo 6

460 6,2 g (0,02 moles) de 3-isopropil-5-(o-fenil-fenoxi-metil)-oxazolidona-(2), punto de fusión: 87 - 89°, (obtenida mediante ciclización de 1-(N-carbometoxi-N-isopropilamino)-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) se mezclan con 5 g de NaOH finamente pulverizados y se calientan durante 10 minutos a 150°. La mezcla de la reacción enfriada, es recibida en agua, se acidula con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La capa acuosa se ajusta con NaOH a un valor alcalino, se extrae con éter y se seca la solución etérea. Después de evaporado el disolvente queda un residuo cristalino que, recrystalizado varias veces desde acetato de etilo y éter de petróleo, funde a 74° y no produce depresión con 1-isopropilamino-3-(o-fenil-fenoxi)-propanol-(2) de otra procedencia.

465 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 16 de Julio de 1.965 bajo el número F 46 617 IVb/12qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del ar-

título 4º del Convenio de la Unión.

22 MAR

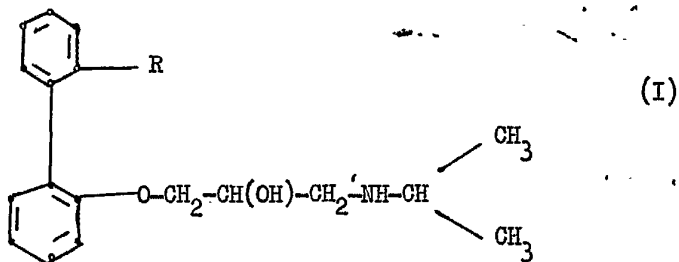


470

REIVINDICACIONES

1). Un procedimiento para la obtención de difeniléteres sustituidos básicamente, de la fórmula general I

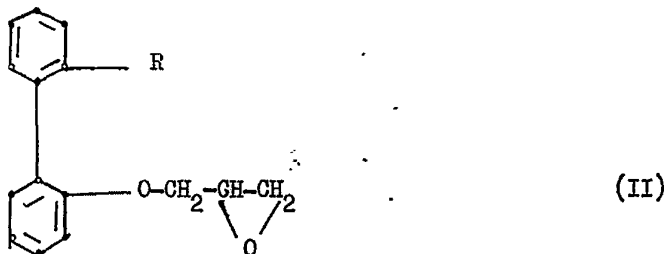
475



480

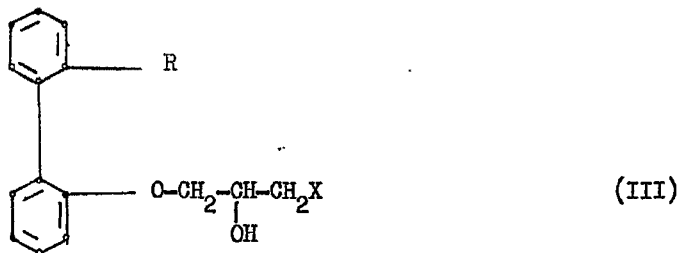
en la que R significa hidrógeno, un grupo hidroxilo o grupos alcoxi o aralcoxi inferior, así como de sus isómeros ópticos y sales de las bases racémicas u ópticamente activas, caracterizado porque  
a) epóxidos de la fórmula general II

485



son hechos reaccionar con isopropilamina, o porque  
b) un compuesto de la fórmula general III

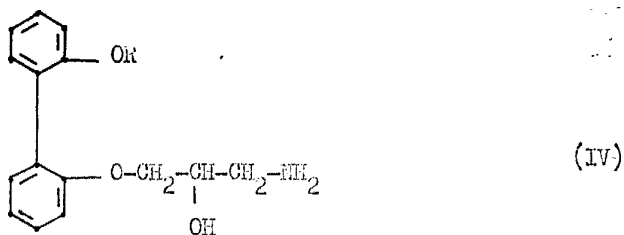
490





en la que X representa un átomo de halógeno, el radical ácido sulfúrico o un radical de ácido sulfónico, es hecho reaccionar con isopropilamina, o porque

495 c) a la inversa, una amina de la fórmula general IV

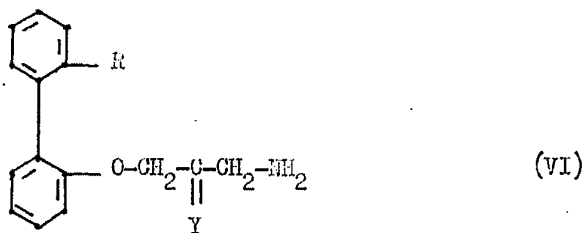


500 es hecha reaccionar con un compuesto de la fórmula V



o porque

505 d) una amina de la fórmula general VI



510

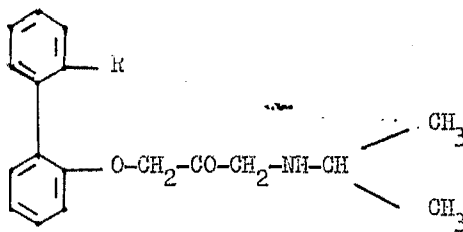
II

en la que Y representa oxígeno o el grupo -OH, es hecha reaccionar con acetona, reduciéndose a continuación el producto de la condensación, o se hidrogena acetona catalíticamente en presencia de una amina de la fórmula VI, o porque

515 e) se reduce una cetona de la fórmula general VII



520

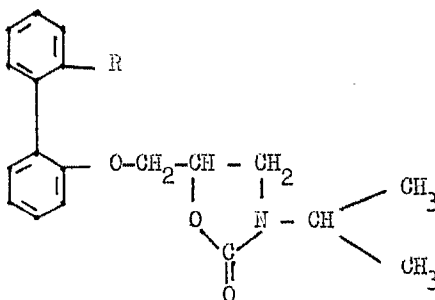


(VII)

o porque

f) un derivado de la oxazolidona, de la fórmula general VIII

525



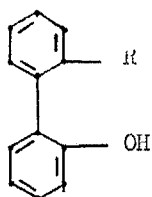
(VIII)

530

se hidroliza, o porque

g) un fenol de la fórmula general IX

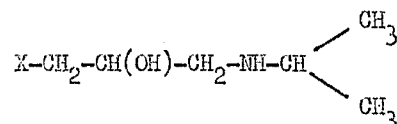
535



(IX)

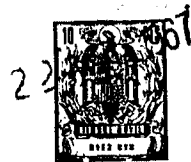
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general X

540



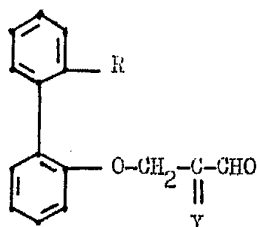
(X)

en presencia de un agente fijador de los ácidos, o porque



h) un aldehido de la fórmula general XI

545



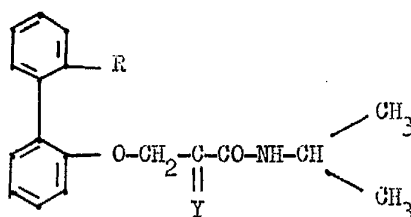
(XI)

es hecho reaccionar con isopropilamina, reduciéndose a continuación el producto de la condensación, o bien se hidrogena un aldehido de la fórmula XI en presencia de isopropilamina y por vía catalítica, o porque

550

i) una amida de ácido carboxílico de la fórmula general XII

555

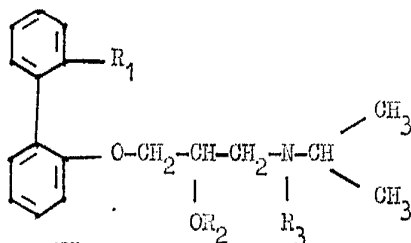


(XII)

se reduce con hidruros metálicos complejos, o porque

k) en un difeniléter de la fórmula general XIII

560



565

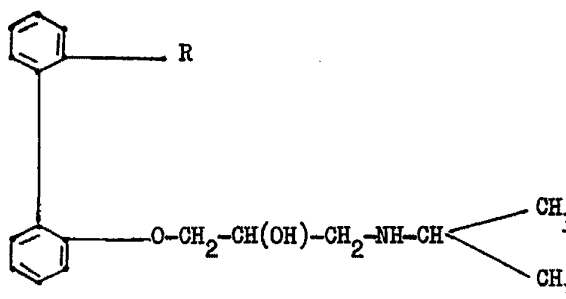
en la que  $R_1$  tiene el mismo significado que R o representa un radical aciloxi, representando  $R_2$  hidrógeno, un radical acilo o el radical benzilo, y  $R_3$  hidrógeno o el radical benzilo, si bien  $R_1$  no tiene el mismo significado que R cuando  $R_2$  y  $R_3$  representan sendos átomos de hidrógeno, se separan los grupos benzilo y/o se hidrolizan los grupos acilo



570 y eventualmente se hacen reaccionar los compuestos básicos obtenidos con  
ácidos ópticamente activos, liberándose de ellos las bases ópticamente  
activas, siendo obligatoria la disociación en los compuestos ópticamente  
activos en los procedimientos a), b), d), e) y k), y transformándose las  
bases racémicas u ópticamente activas en sales de ácidos tolerables  
575 fisiológicamente.

2). Procedimiento para la obtención de difeniléteres racémicos y ópticamente  
activos, sustituidos básicamente, de la fórmula general I

580



en la que R significa hidrógeno, un grupo hidroxilo, o grupos alcoxi o aralcoxi  
inferiores.

590

3). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ÉTERES DEL DIFENILO SUSTITUIDOS  
BÁSICAMENTE".

Esta Memoria consta de veinte hojas foliadas y mecanografiadas por un  
solo lado de sus caras.

Madrid, 13 de Julio de 1.966