

405484

PATENTE DE INVENCION

Ref. 2919/I.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D



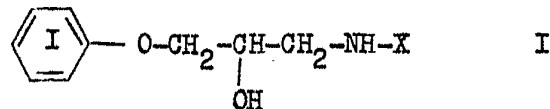
# Memoria Descriptiva

sobre:

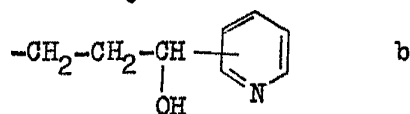
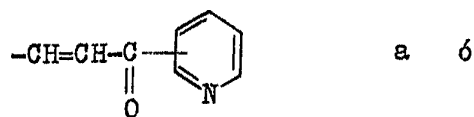
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
1-FENOXI-3-AMINO-PROPAN-2-OL.

*Solicitante* CASSELLA FARBERWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en 6000 Frankfurt(Main)-Fechenheim, República Federal Alemana.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados, farmacológicamente valiosos, del 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, de fórmula general I




en la que X significa



405484

- 2 -



- y el núcleo fenilo I puede estar sustituido una, dos o tres veces, especialmente por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, fenilo, halógeno o el resto  $-NR_1R_2$ , donde  $R_1$  significa alquilo o acilo y  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo; sus productos de condensación con aldehidos; y sus sales de adición de ácido. Los sustituyentes del núcleo fenilo I pueden ser iguales o diferentes. Se dá preferencia a los compuestos según la presente invención donde X significa  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$  
- 5.
10. Los restos piridilo en los compuestos según la presente invención pueden ser restos 2-, 3- ó 4-piridilo.
- Dentro del marco de la presente invención se entienden bajo los compuestos de fórmula general I, también los posibles estereoisómeros y los compuestos ópticamente activos y las mezclas de los mismos, especialmente el racemato.
15. Los sustituyentes del núcleo fenilo I poseen especialmente el siguiente significado:
- alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, terc.-butilo; alquenilo con hasta 6 átomos de carbono preferentemente vinilo, alilo, metalilo, crotilo; alquinilo con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, propargilo; cicloalquilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ciclopentilo y ciclohexilo; cicloalquenilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ciclopentilo; alcoxi, alqueniloxi y
- 20.
- 25.

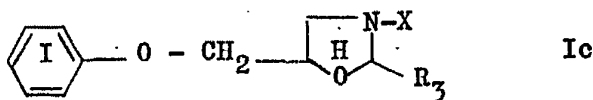


alquiniloxi, en cada caso con hasta 5 átomos de carbono, preferentemente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, aliloxi, metaliloxi, propargiloxi; halógeno, preferentemente bromo o cloro.

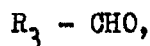
5. Los restos alquilo para  $R_1$  y  $R_2$  poseen preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono.

- Bajo el resto acilo, por  $R_1$ , se entiende un resto carbonilo aril- o alquilsustituido derivado de un ácido carboxílico aromático o alifático con hasta 11 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzilo, naftilo, fenilacetilo, preferentemente, sin embargo, acetilo o benzilo.
- 10.

Los productos de condensación con aldehidos de los compuestos de fórmula general I son oxazolidinas de fórmula Ic



15. que se forman por la condensación de los compuestos de fórmula general I con un aldehido de fórmula




en la que  $R_3$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono.

20. Para la formación de sales con los compuestos de fórmula general I son adecuados los ácidos inorgánicos y orgánicos. Ácidos adecuados son, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido

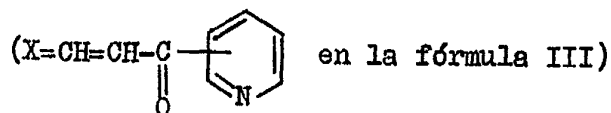
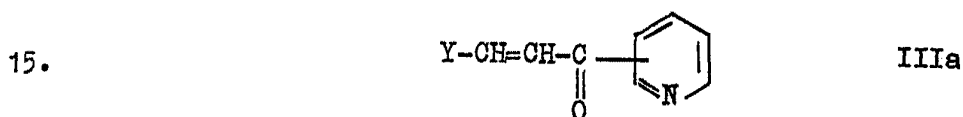




te ya a temperatura normal.

- Si X significa  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$   se acelera la reacción mediante adición de un ácido, preferentemente ácido clorhídrico. Con Y = OH son suficientes ya cantidades catalíticas del ácido, por ejemplo, del ácido acético o del ácido fórmico.
5. Si Y significa ONa u OK, entonces se agrega aproximadamente 1 mol del ácido. En su lugar se puede emplear también el compuesto de fórmula general II en forma de una sal, por ejemplo, del hidroháluro. Si Y significa halógeno entonces se puede emplear el compuesto de fórmula general III también en forma de un hidroháluro. En el procedimiento de la invención se pueden formar las sales de adición de ácido de los compuestos I.
- 10.

Los compuestos de piridilpropenona necesarios como productos de partida de fórmula general IIIa.



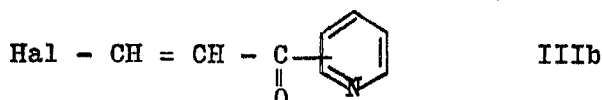
- se pueden obtener haciendo reaccionar la 2-, 3- o bien 4-acetil-piridina bajo las condiciones de una condensación alcalina con ésteres, con un éster de ácido fórmico, especialmente formato de metilo o de etilo. De las sales sódicas o bien potásicas, así obtenibles, de los ácidos 2-, 3- ó 4-piridincarboxíli
- 20.


405484

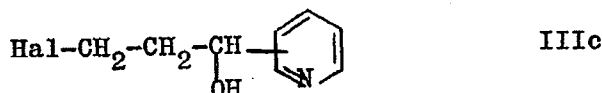
- 6 -



- cos vinilógicos, se pueden obtener por hidrólisis los ácidos piridincarboxílicos vinilógicos (Y = OH en la fórmula IIIa), que a su vez, se pueden transformar con agentes de halogenación adecuados, tales como, por ejemplo, cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo en los correspondientes haluros de ácido piridincarboxílico vinilógicos de fórmula general IIIb (Hal = halógeno, especialmente Cl ó Br).
- 5.



- Los compuestos de fórmula general III, en los cuales Y significa halógeno (Hal), especialmente bromo o cloro y X significa X =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$   y a los cuales por lo tanto corresponde la fórmula general IIIc
- 10.

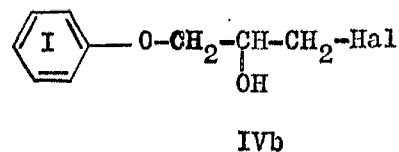
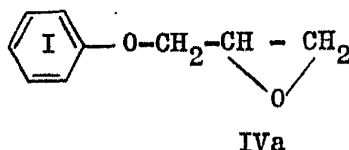


- se pueden obtener de los correspondientes compuestos IIIb por hidrogenación, convenientemente con hidruros complejos, tales como, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, borohidruro de sodio o similares.
- 15.

- Los compuestos de fórmula II necesarios como compuestos de partida se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IVa ó IVb
- 20.

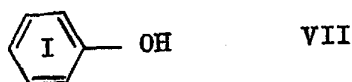
405484

- 7 -



5. donde en IVb Hal significa un átomo de halógeno, especialmente cloro o bromo o una mezcla de un compuesto IVa con un compuesto IVb igualmente sustituido en el núcleo de fenilo I con amoniaco o compuestos disociadores de amoniaco. La reacción se puede realizar bajo presión atmosférica o bajo presión más elevada a temperatura ambiente o acelerar o completar mediante alimentación de calor, por ejemplo, mediante calentamiento a 70°C.

10. Los compuestos de fórmula general IVa y IVb se pueden obtener por reacción de un fenol de fórmula general VII

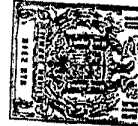


15. con una epihalohidrina, convenientemente con epiclorhidrina o epibromhidrina. Según las condiciones de reacción se forma aquí un compuesto de fórmula general IVa ó IVb o una mezcla de compuestos de las fórmulas generales IVa y IVb. El producto de reacción formado se puede aislar para su ulterior reacción, pero también se puede seguir reaccionando directamente sin aislar.

20.

405484

- 8 -



- Los productos de condensación con aldehidos de fórmula la Ic, de los compuestos obtenidos según la presente invención se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general I con un aldehido de fórmula  $R_3-CHO$ , donde  $R_3$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior, en un disolvente o disolvente, por ejemplo, etanol, preferentemente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido acético o ácido clorhídrico y, preferentemente, a temperatura elevada. El agua formada durante la reacción se puede eliminar con ayuda de un agente de arrastre, por ejemplo, benceno, mediante destilación azeotrópica o mediante un agente deshidratante, tal como carbonato potásico anhidro.
- 5.
- 10.

- Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general I se pueden obtener, en forma en sí conocida, a partir de los componentes. Aquí, es por lo general ventajoso emplear un diluyente, obteniéndose en general, con un exceso de ácido, las di-sales de los compuestos de fórmula general I. Las sales de adición de monoácidos se obtienen ó bien mediante adición dirigida de solamente 1 mol de ácido ó bien mediante hidrólisis parcial de las sales de adición de di-ácidos.
- 15.
- 20.

- A partir de los racematos se pueden obtener los compuestos ópticamente activos, en forma en sí conocida, por disociación de los racematos con ayuda de ácidos ópticamente activos. Ácidos ópticamente activos adecuados son, por ejemplo:
- 25.
- + Acido mandélico
  - Acido tartárico



+ Acido dibenzoil-tartárico

- Acido di-p-toluil-tartárico

l Acido canférico

5. En la reacción del racemato con un ácido ópticamente activo se forman sales que se diferencian tanto en sus propiedades ópticas como también físicas, por ejemplo, en sus solubilidades y puntos de fusión y que por esta razón se pueden separar, por ejemplo, por cristalización fraccionada. De las sales así separadas se pueden liberar los compuestos ópticamente activos de fórmula general I empleando bases, por ejemplo, con hidróxido de potasio o de sodio.

10. Los compuestos obtenidos según la presente invención de fórmula general I, sus productos de condensación con aldehídos Ic y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles, poseen valiosas propiedades farmacéuticas. Los compuestos de fórmula general Ia poseen efectos sobre el sistema nervioso central y propiedades anorecticas. Los compuestos de fórmula general Ib son adecuados para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardíacas, especialmente de Angina de Pectoris y diferentes formas de arritmia cardíaca. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear por lo tanto por sí solos o en mezcla entre sí, o en mezcla con diluyentes o excipientes farmacéuticamente compatibles, como preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleoginosas, emulsiones, soluciones o sus-
- 15.
- 20.
- 25.

405484

- 10 -



- pensiones inyectables acuosas u oleoginosas, polvos dispersables y mezclas de aerosol. Los preparados farmacéuticos pueden contener también, además de los compuestos según la presente invención de fórmula I, una o varias otras sustancias farmacéuticamente activas, por ejemplo, tranquilizantes, tal como luminal, meprobamato y cloropromacinas; vasodilatadores, tales como, por ejemplo, trinitrato de glicerina y carbocromos diuréticos, tales como por ejemplo, tiazida de cloro; agentes tonificantes del corazón, tales como por ejemplo, preparados de digitalis; agentes hipotensivos, tales como por ejemplo, alcaloides de rauwolfia; broncodilatadores y agentes simpato-miméticos, tales como por ejemplo, isoprenalina y efedrina.

Una tableta con un compuesto de la presente invención puede poseer, por ejemplo, la siguiente composición:

- |     |  |       |
|-----|--|-------|
| 15. | 1-( $\beta$ -piridil)-3- $\overline{3}$ -(o-etoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino/ |       |
|     | propanol-1 en la forma ópticamente activa levogira                               | 5 mg  |
|     | Aerosil  | 5 mg  |
|     | Fécula de maíz DAB 7   | 20 mg |
|     | Lactosa DAB 7  | 30 mg |
| 20. | Avicel M.F. XIII   | 24 mg |
|     | Kollidon 25  | 4 mg  |
|     | Estearato de magnesio USP XVIII  | 2 mg  |

- Según la gravedad del caso a tratar, se le pueden administrar al paciente, por ejemplo, tres veces al día 1 a 2 de estas tabletas.

405484

- 11 -



Las sustancias según la presente invención se comprobaron en su efecto bloqueador sobre los  $\beta$ -receptores como sigue:

Método:

5. Los experimentos se efectuaron en perros bastardos de ambos sexos. Para la anestesia se inyectó i.v. una mezcla de cloralosa y uretano. Adicionalmente se administró sulfato de morfina en forma subcutánea. Los animales se incubaron y con ayuda de un aparato respiratorio BIRD Mark 7 se les administró respiración artificial. Bajo control fluoroscópico se introdujo un catéter en el ventrículo izquierdo. La presión ventricular izquierda se midió con ayuda de un registrador de presión de Statham con correspondiente autofrecuencia. El primer cociente diferencial de la curva de presión ventricular izquierda (=  $Dp/dt$  indicado en mm Hg/seg) se derivó electrónicamente de la señal de presión. Todas las mediciones se registraron en forma continua en un registrador BRUSH Mark 260.

Procedimiento experimental:

20. Se inyectaron i.v. tres dosis consecutivas de isoproterenol (0,1 - 0,2 - 0,5  $\gamma$ /kg). Después se administraron i.v. dosis incrementadas de los compuestos de ensayo efectuándose con cada dosis después de unos 10 minutos una inyección de isoproterenol. El efecto  $\beta$ -bloqueador se consideró como máximo cuando el efecto estimulante de 0,5  $\gamma$ /kg de isoproterenol i.v. por  $Dp/dt$  máx. quedó casi totalmente suprimido.

405484

- 12 -



Las diferentes dosis se sumaron y esta dosis se empleó para comparar la eficacia de los distintos compuestos con respecto a su autoeficacia sobre el  $D_p/dt$  max.

5. La tabla a continuación da los resultados de las comprobaciones farmacológicas.

Compuesto	Dosis comulativa mg/kg i.v.	Variaciones provocadas por el compuesto $D_p/dt$ max. %
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-aliloxi-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino- $\gamma$ -propanol-1	0,4	+ 0
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-etoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino- $\gamma$ -propanol-1	0,4	+ 0
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(m-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil-amino- $\gamma$ -propanol-1	0,9	- 11
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(p-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino- $\gamma$ -propanol-1	0,9	+ 79
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-fenil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino- $\gamma$ -propanol-1	0,9	- 22
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(p-terc.-butilfenoxi)-2-hidroxi-propil-amino- $\gamma$ -propanol-1	0,85	- 22
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-cloro-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino- $\gamma$ -propanol-1	0,9	+ 220
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -m-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino- $\gamma$ -propanol-1	0,9	+ 30
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-alil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino- $\gamma$ -propanol-1	0,9	- 20



Compuesto	Dosis acumulativa mg/kg i.v.	Variaciones provo- cadas por el com- puesto Dp/dt max. %
1-[[ $\beta$ -Piridil]-3-[[ $\beta$ -(p-butoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil-amino]-propanol-1	0,9	+ 22
1-[[ $\beta$ -Piridil]-3-[[ $\beta$ -(o-etoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-propanol-1 (levogiro)	0,19	- 8
1-[[ $\beta$ -Piridil]-3-[[ $\beta$ -(o-ciclo-pentilfenoxi)-2-hidroxi-propil-amino]-propanol-1	0,6	- 19
Propanol (Compuesto comparativo)	0,9	- 41

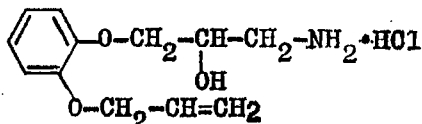
Los compuestos de ensayo se comprobaron en forma de sus hidroclo-  
ruros

La obtención de los compuestos de la presente inven-  
ción se describe con más detalle en los ejemplos siguientes.

- Los compuestos de la presente invención son frecuentemente  
5. aceites no destilables, razón por la que en algunos casos no  
se indica ningún punto de fusión. En todos los casos está sin  
embargo asegurada la estructura indicada por el análisis mole-  
cular y/o el espectro infrarrojo o de resonancia magnética  
nuclear.

10. EJEMPLO 1

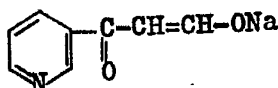
Se suspenden 4,2 g de hidrocloruro de 1-amino-3-  
(o-aliloxifenoxi)-propano-2-ol



405484 - 14 -

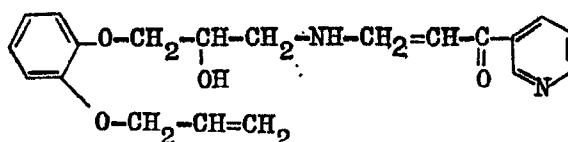


en 33 cc de alcohol, después se adicionan 2,8 g de sal sódica del alcohol nicotinoilvinílico



y la mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente.

5. La suspensión se separa por succión y el residuo se lava con alcohol. El filtrado, junto con el alcohol de lavado, se concentra por evaporación en vacío. Queda un aceite que solidifica después de breve tiempo. El residuo se trabaja varias veces con agua y después se recristaliza en alcohol. Se obtiene así el 1-nicotinoilvinilamino-3-(o-aliloxifenoxi)-propan-2-ol.
- 10.



P.f.: 98°C

Análisis: (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

calculado: C 67,8 H 6,2 N 7,9

15. hallado: 67,7 6,4 8,1

Rendimiento: 4,6 g = 81 % de la teoría.

La sal sódica necesaria del alcohol nicotinoilvinílico se puede obtener como sigue:

20. Se suspenden 47 g de metilato de sodio en 340 cc de benceno absoluto, después se gotea, bajo agitación, a 10°C,

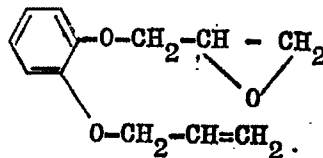


5. lentamente una mezcla de 74 g de formato de etilo y 100 g de 3-acetilpiridina y la mezcla se deja a continuación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se separa por succión, se lava dos veces con benceno absoluto, después dos veces con alcohol absoluto y finalmente dos veces con éter. Se obtiene así la sal sódica del alcohol nicotinoilvinílico en un rendimiento del 90 % de la teoría.

10. Si en lugar de 3-acetilpiridina se emplea la 2- ó 4-acetilpiridina se obtienen, en la reacción con formato de etilo y metilato de sodio, en forma análoga, las sales sódicas del ácido piridin- o bien -4-carboxílico vinilógeno.

El 1-amino-3-(o-aliloxifenoxi)-propan-2-ol necesario se puede obtener como sigue:

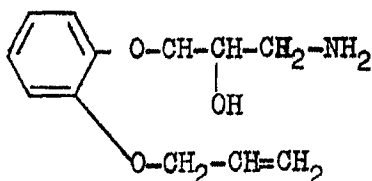
15. Se disuelven 60 g de 1-(o-aliloxifenoxi)-2,3-epoxipropano



20. (obtenido de o-aliloxifenol y epiclorhidrina en presencia de potasa en acetona) en 600 cc de metanol, se agregan 300 cc de amoníaco líquido y se agita durante 3 horas en el autoclave a 70°C. A continuación se concentra por evaporación, el residuo se disuelve en benceno, se extrae dos veces con ácido clorhídrico diluido y la fase ácida acuosa se separa, se alcaliniza, se extrae tres veces con benceno y las fases bencé-



nicas reunidas se concentran por evaporación. El residuo sólido se recristaliza una vez en benceno. Se obtiene así el 1-amino-3-(o-aliloxifenoxi)-propano-2-ol

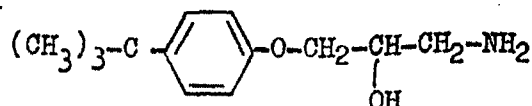


5. en un rendimiento de 67 % de la teoría. P.f. 89°C.

La base se puede transformar en la forma usual con ácido clorhídrico éterico en el hidrocloreto de 1-amino-3-(o-aliloxifenoxi)-propano-2-ol del p.f. 110°C.

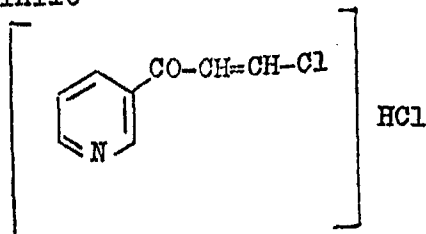
#### EJEMPLO 2

10. Se disuelven 4,4 g de 1-amino-3-(p-terc.-butilfenoxi)-propano-2-ol



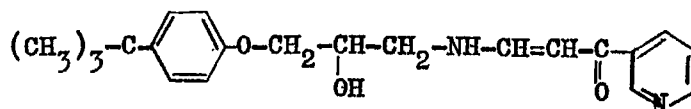
en 80 cc de acetato de etilo y se agregan 5,6 g de potasa anhidra. A esta mezcla se agrega, bajo enfriamiento y agitación,

15. lentamente una mezcla de 4,1 g de hidrocloreto de cloruro de nicotinoilvinilo





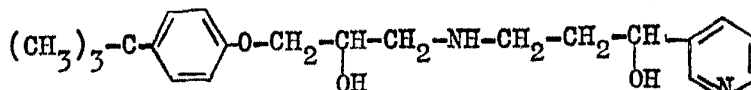
- (obtenida de la sal sódica del alcohol nicotinoilvinílico, que primeramente se transforma con gas HCl en el hidrocloreto del alcohol nicotinoilvinílico libre y después, con cloruro tiónílico, en el hidrocloreto del cloruro de ácido nicotínico
5. (vinilógeno), en 50 cc de éster acético y se agita a continuación durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se separa por succión, el residuo se disuelve en agua, se alcaliniza con bicarbonato sódico y la solución se extrae nuevamente con éster acético. Los extractos éster acéticos se concentran por evaporación en vacío junto con el filtrado de éster acético original. Después de recristalizar varias veces en tolueno se obtiene así el 1-nicotinoilvinilamino-3-(p-terc. butil-fenoxi)-propan-2-ol.
- 10.



15. P.f. 97°C  
 Análisis: (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  
 Cálculo: C 71,2 H 7,3 N 7,9  
 Hallado: 72,1 7,3 7,7  
 Rendimiento: 5,8 g = 82 % de la teoría

20. El 1-nicotinoilvinilamino-3-(p-terc.-butil-fenoxi)-propan-2-ol se puede reducir, como se ha descrito en el ejemplo 2, con borohidruro de sodio, al 1-(3'-β-piridil-3'-hidroxipropil-amino)-3-(p-terc.-butil-fenoxi)-propan-2-ol

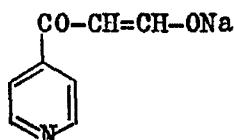
405484



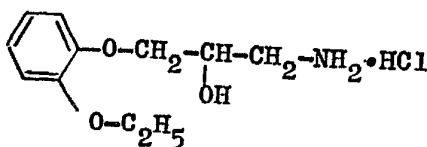
(p.f. del dioxalato 176°C).

EJEMPLO 3

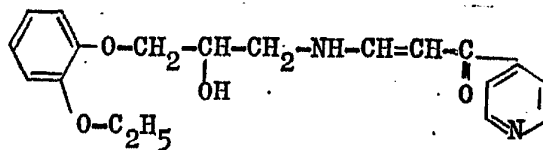
5. Se agitan 11,4 g de sal sódica del ácido piridin-4-carboxílico vinilógeno



con 16,5 g de hidrocloreuro de 1-amino-3-(o-etoxifenoxi)-propan-2-ol



10. en 120 cc de etanol durante 24 horas a temperatura ambiente. Se separa por succión, el residuo se lava con etanol, después se concentran los filtrados de etanol en vacío. Queda un aceite que solidifica después de varias horas. El producto se lava varias veces con agua, después se recristaliza en metanol/agua.
15. Se obtiene así el 1-(isonicotinilvinilamino-3-(o-etoxifenoxi)-propan-2-ol



P.f. 69°C

análisis: (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

calculado: C 66,6 H 6,4 N 8,2

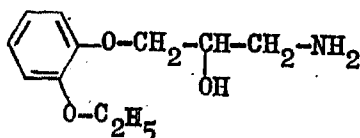
5. hallado: 66,3 6,6 7,9

Rendimiento: 15 g = 66 % de la teoría.

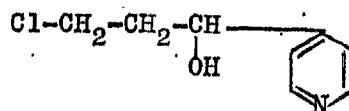
#### EJEMPLO 4

Si se hace reaccionar 1-amino-3-(o-etoxifenoxi)-propan-2-ol

10.



con 1-(γ-piridil)-3-cloro-propan-1-ol

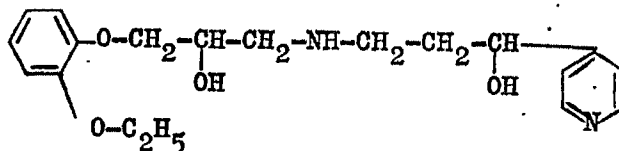


15.

(obtenido por reducción de cloruro de isonicotinoilvinilo) en acetona absoluta y potasa anhidra, se obtiene el 1-(3'-γ-piridil-3'-hidroxi-3'-hidroxi-propilamino)-3-(o-etoxifenoxi)-propan-2-ol

405484

- 20 -



como producto cristalino:

P.f. 92°C

Análisis: (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

5. Calculado: C 65,9 H 7,5 N 8,1

Hallado: 65,6 7,5 8,1

Rendimiento: 9,9 g = 67 % de la teoría.

10. Según los ejemplos 1 a 4, se obtuvieron los compuestos mencionados en la tabla. En la tabla 2-Py significa un resto 2-piridilo:

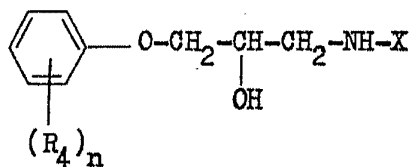


En forma correspondiente, 3-Py significa un resto 3-piridilo y 4-Py un resto 4-piridilo.

15. En la tabla dada a continuación se mencionan compuestos de fórmula general

405484

- 21 -



donde  $(\text{R}_4)_n$  y X tienen los significados indicados en la tabla.

	$(\text{R}_4)_n$	X	
	3-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	Aceite, no destilable
5.	3-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-3-Py	Dioxalato P.f. 156°C (descom.)
	2-Ciclopentil	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 110°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-3-Py	Dioxalato P.f. 166°C (descom.)
	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 105°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-3-Py	Dioxalato P.f. 151°C (descom.)
10.	4-CH <sub>3</sub> CO-NH-	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 107°C (descom.)
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-3-Py	Aceite, no destilable


405484

- 22 -



	$(R_4)_n$	X	
	2,6-Cl <sub>2</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 127°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-3-Py	Dioxalato P.f. 160°C (descom.)
5.	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 92°C
	4-OCH <sub>3</sub>	-CH=CH-CO-Py	P.f. 108°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-3-Py	Dioxalato P.f. 139°C
	2-OCH <sub>3</sub>	} -CH=CH-CO-3-Py	P.f. 94°C
	4-CH <sub>2</sub> -OH-CH <sub>2</sub>		
	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-CO-2-Py	P.f.: 88°C
10.	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Acete
	2-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	-CH=CH-CO-4-Py	Acete
	2-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Dioxalato P.f. 142°C
	2-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	-CH=CH-CO-2-Py	Acete
	2-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Acete
15.	2-Ciclohexil	-CH=CH-CO-4-Py	P.f. 103°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Dioxalato P.f. 161°C
	3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH=CH-CO-4-Py	Acete
	3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Acete
	2-Cl	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 126°C



	$(R_4)_n$	X	
	2-Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-3\text{-Py}$	P.f. 96°C
	4 - N $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CO} \end{array}$ 	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-2\text{-Py}$	P.f. 127°C
	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-2\text{-Py}$	Dioxalato P.f. 183°C
5.	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-3\text{-Py}$	Acete
	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-3\text{-Py}$	Dioxalato P.f. 158°C
	2,4-Br <sub>2</sub>	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-2\text{-Py}$	Acete
	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-2\text{-Py}$	Dioxalato P.f. 143°C
	2,4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-4\text{-Py}$	P.f. 138°C
10.	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-4\text{-Py}$	Dioxalato P.f. 157°C
	4-Cl 2-CH <sub>3</sub> -CO-NH- } 4-Cl 2-CH <sub>3</sub> -CO-NH- }	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-4\text{-Py}$	P.f. 97°C
	4-Cl 2-CH <sub>3</sub> -CO-NH- } 4-Cl 2-CH <sub>3</sub> -CO-NH- }	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-4\text{-Py}$	Dioxalato P.f. 149°C
	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-3\text{-Py}$	Acete
	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-3\text{-Py}$	Dioxalato P.f. 127°C
15.	2,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-3\text{-Py}$	Acete

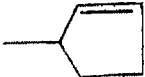
405484

- 24 -



	$(R_4)_n$	X	
	2,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-3-Py   OH	Dioxalato P.f. 172°C
	2-CH=CH <sub>2</sub>	-CH=CH-CO-2-Py	Acete
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Dioxalato P.f. 118°C
5.	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-CO-4-Py	P.f. 112°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Dioxalato P.f. 162°C
	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-CO-4-Py	P.f. 112°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Dioxalato P.f. 158°C
	3-OCH <sub>3</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	Acete
10.	"	-CH=CH-CO-3-Py	Dioxalato P.f. 139°C
	4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 100°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-3-Py   OH	P.f. 87°C
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 91°C
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-3-Py   OH	Dioxalato
15.	4-Br, 2-Cl	-CH <sub>2</sub> =CH-CO-2-Py	P.f. 119°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Dioxalato P.f. 161°C
	4-Cl, 5-CH <sub>3</sub> , 2-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH=CH-CO-2-Py	P.f. 123°C



	$(R_4)_n$	X	
	4-Ol, 5-CH <sub>3</sub> , 2-1C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Dioxalato P.f. 179°C
	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 82°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-3-Py   OH	Dioxalato P.f. 154°C
5.	2 	-CH=CH-CO-4-Py	Aceite
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Aceite
	2-Br	-CH=CH-CO-4-Py	Aceite
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Dioxalato P.f. 141°C
	2-O-CH-CH-CH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	-CH=CH-CO-2-Py	Aceite
10.	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Aceite

N O T A

=====

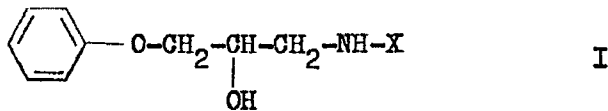
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su

405484



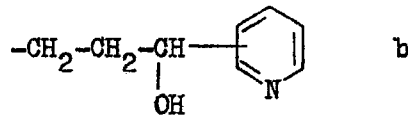
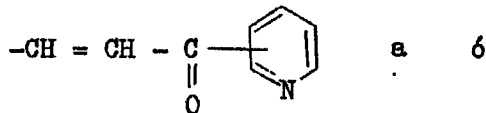
principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con el nº 011415/71 de 3 de agosto de 1971 y a una solicitud de patente presentada en Alemania con el nº P 22 09 467 de 29 de febrero de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE 1-FENOXI-3-AMINO-PROPAN-2-OL; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, de fórmula general I:



15.

en la que X significa

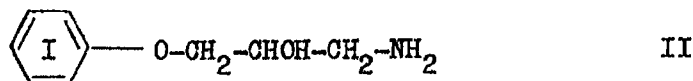


y el núcleo fenílico I puede estar sustituido, una, dos o tres veces, por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, fenilo, halógeno y el resto  $\text{NR}_1\text{R}_2$ , donde  $\text{R}_1$  significa alquilo o acilo

*Re*



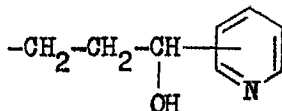
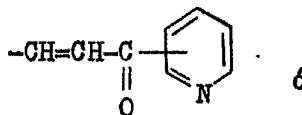
y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo; sus productos de condensación con aldehidos; y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



5. se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



en la que X significa



10. e Y significa halógeno siempre que X signifique  $\text{---CH=CH---C} \begin{array}{l} \text{||} \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$

o también signifique  $\text{---OH}$ ,  $\text{---OK}$ ,  $\text{---ONa}$ , tras lo cual, si se desea, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un aldehido de fórmula R<sub>3</sub>-CHO, en la que R<sub>3</sub> es hidrógeno o un resto alquilo inferior, para preparar los productos de condensación aldehídica, o con ácidos para preparar las sales de adición de ácido.

15.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

*Pej*

405484

- 28 -



Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

27 SET. 1972

Madrid,

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p. r. Firmado: J. Suarez Piles

*José Suarez*

*Rey*