

PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: 2919/II.

407061

407061



Memoria Descriptiva

sobre:

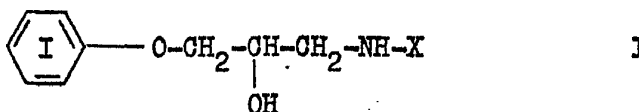
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE  
1-FENOXI-3-AMINO-PROPAN-2-OL.

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

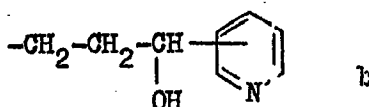
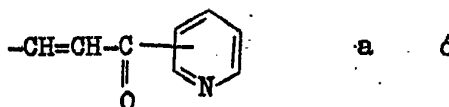
F.C. 7-5-75

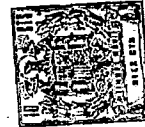
Int. Cl.: C07D//A61K

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





407061

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  $-CH_2-CH_2-CHOH-$



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 opticamente 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

25.



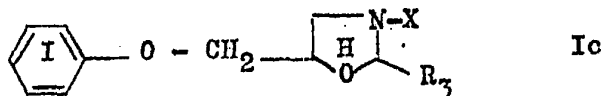
407061

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

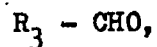
5. Los restos alquilo para  $R_1$  y  $R_2$  poseen preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono.

10. 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, benzoilo, naftoilo, fenilacetilo, preferentemente, sin embargo, acetilo o benzoilo.

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

407061

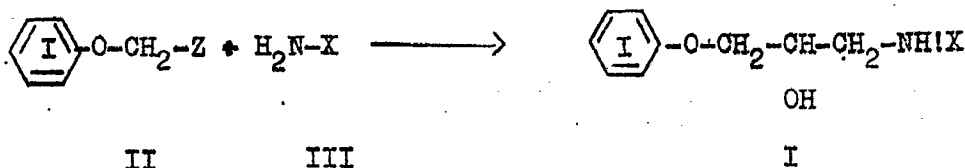


bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido acético, ácido salicílico, ácido benzóico, ácido cítrico o ácido adípico. Se da preferencia a las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

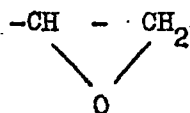
5.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general I, se caracteriza porque un compuesto de fórmula general II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III, a un compuesto I, según la presente invención:

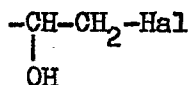
10.



Aquí, X tiene el significado ya indicado y Z significa



a ó



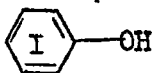
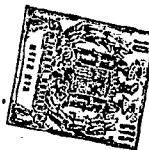
15.

Hal representa un átomo de halógeno, especialmente cloro o bromo. El núcleo fenilo I puede estar sustituido como antes se ha indicado.

La reacción según este procedimiento se realiza en



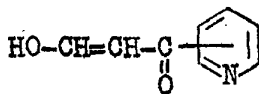
407061



IV

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

10. Los compuestos de partida de fórmula general III, se pueden obtener haciendo reaccionar la 2-, 3- o bien 4-acetilpiridina bajo las condiciones de una condensación alcalina 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-piridincarboxílicos vinilógicos, se pueden obtener un hidrólisis los ácidos piridincarboxílicos vinilógicos de fórmula V:

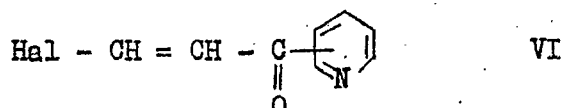


V

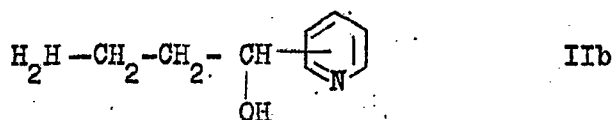
- 7 -  
407061



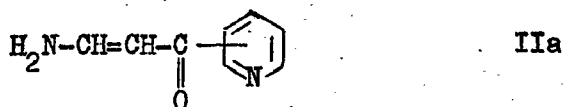
que a su vez, se pueden transformar con agentes de halogenación adecuados, tales como, por ejemplo, cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo en los correspondientes haluros de ácido piridincarboxílico vinilógicos de fórmula general VI (Hal = halógeno, especialmente Cl ó Br):



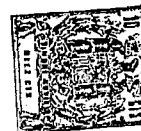
A partir de estos compuestos se obtienen, mediante reacción con bencilamina y ulterior hidrogenación con, por ejemplo, borohidruro de sodio y ulterior desbencilación, los compuestos de fórmula general



Mediante reacción de compuestos de fórmula general VI, con cloruro de amonio, se obtienen compuestos de la fórmula general  
IIa



Para la reacción, se agitan, por ejemplo, los componentes en etanol, durante 24 horas, a continuación se filtra por succión, se evapora en vacío y se recristaliza.



- Los productos de condensación con aldehidos de fórmula Ic de los compuestos de 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 diluyente o disolvente, por ejemplo, etanol, preferentemente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido acético o ácido clorhídrico, y, preferentemente, a temperatura más 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 deshidratador, 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, 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 monoácido se obtienen bien mediante adición dirigida de solamente 1 mol de ácido o mediante hidrólisis parcial de las sales de adición de di-ácido.
- 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



-407061

- + Acido dibenzoil-tartárico
- Acido di-p-toluil-tartárico
- l Acido canférico

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.

Los compuestos según la presente invención de fórmula general I, sus productos de condensación con aldehidos 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 cardiacas, especialmente de Angina de Pectoris y diferentes formas de arritmia cardiaca. 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-



pensiones inyectables acuosas u oleaginosas, 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

5. farmacéuticamente activas, por ejemplo, tranquilizantes, tal como luminal, meprobamato y clorpromacinas; 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.
- 10.

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

15. 1-( $\beta$ -piridil)-3- $\sqrt{3}$ -(o-etoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino-7-propanol-1 en la forma ópticamente activa levogiro 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

25. de estas tabletas.

407061



- 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.
- 10.
- 15.

Procedimiento experimental:

20. Se inyectaron i.v. tres dosis consecutivas de isoproterenol (0,1 - 0,2 - 0,5  $\mu$ /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  $\mu$ /kg de isoproterenol i.v. por  $Dp/dt$  máx. quedó casi totalmente suprimido.
- 25.

POOR  
QUALITY



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  $Dp/dt$  max.

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

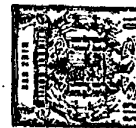
5.

Compuesto	Dosis acumulativa mg/kg i.v.	Variaciones provocadas por el compuesto $Dp/dt$ max. %
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-propilamino-7-propanol-1	0,4	+ 0
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-etoxifenoxi)-2-hidroxi-propilamino-7-propanol-1	0,4	$\pm$ 0
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(m-metilfenoxi)-2-hidroxi-propil-amino-7-propanol-1	0,9	- 11
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(p-metoxifenoxi)-2-hidroxi-propilamino-7-propanol-1	0,9	+ 79
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-fenilfenoxi)-2-hidroxi-propilamino-7-propanol-1	0,9	- 22
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(p-terc.-butilfenoxi)-2-hidroxi-propil-amino-7-propanol-1	0,85	- 22
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-clorofenoxi)-2-hidroxi-propilamino-7-propanol-1	0,9	+ 220
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -m-metoxifenoxi)-2-hidroxi-propilamino-7-propanol-1	0,9	+ 30
1- $\beta$ -Piridil-3- $\beta$ -(o-alilfenoxi)-2-hidroxi-propilamino-7-propanol-1	0,9	- 20

POOR  
QUALITY

407061

- 13 -

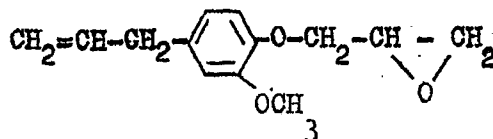


Compuesto	Dosis acumulativa mg/kg i.v.	Variaciones provo- cadas por el com- puesto Dp/dt max. %
1- <u>15</u> -Piridil-3- <u>3</u> -(p-butoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil amino- <u>7</u> -propanol-1	0,9	+ 22
1- <u>15</u> -Piridil-3- <u>3</u> -(o-etoxi fenoxi)-2-hidroxi-propil amino- <u>7</u> -propanol-1 (levogiro)	0,19	- 8
1- <u>16</u> -Piridil-3- <u>3</u> -(o-ciclo-pentilfenoxi)-2-hidroxi-propil amino- <u>7</u> -propanol-1	0,6	- 19
Propanol (Compuesto comparativo)	0,9	- 41

Los compuestos de ensayo se comprobaron en forma de sus hidroclozuros

EJEMPLO

4,4 g de 1-(2'-metoxi-4'-alil-fenoxi)-2,3-epoxi-propano



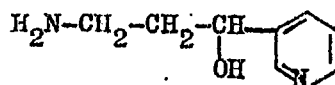
5. (obtenido por calentamiento de eugenol con epiclorhidrina y potasa en benceno anhidro;  $K_p$  0,8 mm: 138 - 145°C) se calien-

407061

- 14 -



tan, bajo reflujo, durante 8 horas, con 6 g de 1-( $\beta$ -piridil)-3-amino-propan-1-ol



5. en 60 cc de alcohol. Después se concentra por evaporación en vacío, el residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido, la solución se lava varias veces con benceno, se alcaliniza con sosa y la solución alcalina se extrae con cloroformo.

10. Los extractos cloroformicos se concentran por evaporación en vacío, el residuo se disuelve en un poco de dioxano absoluto, se separa por filtración de una parte insoluble y el filtrado se mezcla con ácido oxálico etérico. Se obtiene primeramente un precipitado untuoso que solidifica al calentar con etanol absoluto. El producto se recristaliza varias veces en etanol absoluto. Se obtiene así el dioxalato de 1-(3' $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-propilamino)-3-(2'-metoxi-4'-alilfenoxi)propan-2-ol

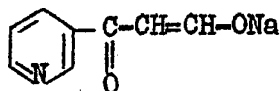
15. P.f.: 132°C descomposición  
Análisis: (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>)  
calculado: C 54,3      H 5,8      N 5,1  
20. hallado:    54,1      6,0      4,8  
Rendimiento: 4,8 g = 43 % de la teoría.

El 1-( $\beta$ -piridil)-3-amino-propan-1-ol necesario como producto de partida se puede obtener como sigue:

25. Se hace reaccionar la sal sódica del alcohol nicotinoilvinílico

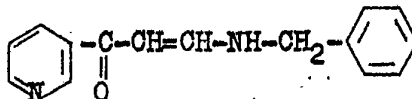
407061

- 15 -



5. con hidrocioruro de bencilamina (proporción molar 1:1), y la mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. 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. Así, se obtiene la N-(nicotinoilvinil)bencilamina:

10.



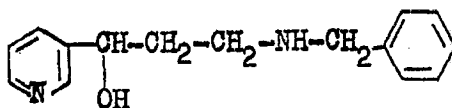
15. que se disuelve en una mezcla de metanol y agua. A continuación se añade borohidruro sódico y se agita la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente. Entonces, se sigue agitar durante 8 horas añadiendo en porciones borohidruro sódico a 70°C, se evapora la mezcla en vacío, y el residuo se recoge en una mezcla de agua y cloroformo, se separa la fase cloroformica, la solución acuosa se extrae aún dos veces con cloroformo, la fase cloroformica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El aceite residual
20. se disuelve en ácido clorhídrico diluido, la solución se extrae tres veces con benceno y, a continuación, la fase acuosa se alcaliniza con sosa y finalmente se extrae tres veces con cloroformo. La solución cloroformica se lava con agua,

407061

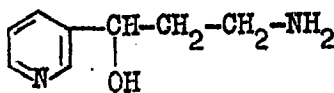


- 16 -

seca y se concentra por evaporación en vacío. Se obtiene así, en un rendimiento del 55%, el 1-( $\beta$ -piridil)-3-bencilamino-propan-1-ol

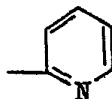


5. como producto oleaginoso que se puede desbencilar, en la forma usual, con hidrógeno, en el autoclave, al 1-( $\beta$ -piridil)-3-amino-propan-1-ol



10. (aceite viscoso). En forma análoga se pueden obtener también otros compuestos de fórmula general IIIb

Según el ejemplo, se obtuvieron los compuestos mencionados en la tabla. En la tabla, 2-Py significa un resto 2-piridilo:



407061

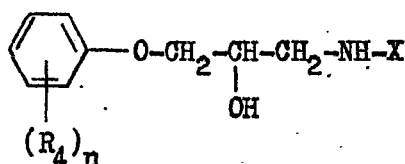
- 17 -



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

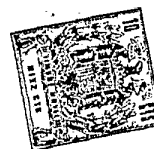
En la tabla dada a continuación se mencionan compuestos de fórmula general

5.



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

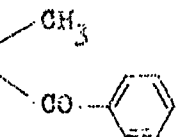
	$(\text{R}_4)_n$	X	
	3-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	Aceite, no destilable
	3-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-3-Py	Dioxalato P.f. 156°C (descom.)
10.	2-Ciclopentil	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 110°C
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHOH-3-Py	Dioxalato P.f. 166°C (descom.)
	2-C <sub>6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



$(R_4)_n$	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.)
2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	P.f. 92°C
5. 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> -CH=CH <sub>2</sub>		
2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-CO-2-Py	P.f.: 88°C
2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Acete
10. 2-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> O	-CH=CH-CO-4-Py	Acete
2-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> O	-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
2-Ciclohexil	-CH=CH-CO-4-Py	P.f. 103°C
15. "	-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

407061



(R <sub>4</sub> ) <sub>n</sub>	X	
2-Cl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-3-Py   OH	P.f. 96°C
4 - 	-CH=CH-CO-2-Py	P.f. 127°C
"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Dioxalato P.f. 183°C
5. 3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	Acete
"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-3-Py   OH	Dioxalato P.f. 158°C
2,4-Br <sub>2</sub>	-CH=CH-CO-2-Py	Acete
"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Dioxalato P.f. 143°C
2,4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH=CH-CO-4-Py	P.f. 138°C
10. "	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Dioxalato P.f. 157°C
4-Cl 2-CH <sub>3</sub> -CO-NH-	-CH=CH-CO-4-Py	P.f. 97°C
4-Cl 2-CH <sub>3</sub> -CO-NH-		
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Dioxalato P.f. 149°C
2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	Acete
"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-3-Py   OH	Dioxalato P.f. 127°C
15. 2,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH=CH-CO-3-Py	Acete

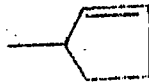


	$(R_4)_n$	X	
	2,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-3-Py   OH	Dioxalato P.f. 172°C
	2-CH=CH <sub>2</sub>	-CH=CH-CO-2-Py	Acete
	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Dioxalato P.f. 118°C
5.	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-CO-4-Py	P.f. 112°C
	"	-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-O <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> , 2-10 <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH=CH-CO-2-Py	P.f. 123°C

407061



- 21 -

$(R_4)_n$	X	
4-Cl, 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	Acete
"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-4-Py   OH	Acete
2-Br	-CH=CH-CO-4-Py	Acete
"	-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	Acete
10. "	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-2-Py   OH	Acete

NOTA

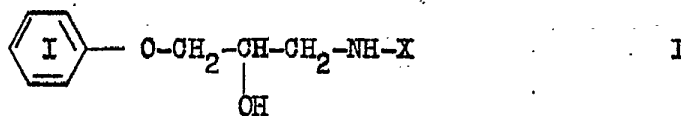
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren

15.



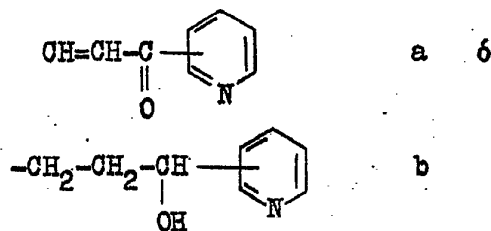
- su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con el nº 011415/71 de 3 de agosto de 1.971 y una solicitud de Patente presentada en Alemania con el nº P 22 09 467.3 de 29 de febrero de 1972, acogiéndose por lo tanto a los 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 y  $\text{R}_2$  significa hidrógeno o alquilo; sus productos de

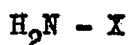
*13*

407061



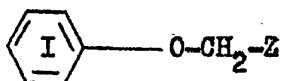
- 23 -

condensación con aldehidos; y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque un compuesto de fórmula general III



III

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

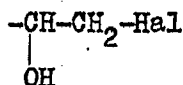


II

en la que Z significa



a 6



b

10. donde Hal significa halógeno, tras lo cual, si se desea, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula I con un aldehido de fórmula  $\text{R}_3\text{-CHO}$ , en la que  $\text{R}_3$  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.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, 27 SET. 1972

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p p Firmado: J. Suarez Diaz

*Jesús Suárez*

*Ag*