

PATENTE DE INVENCION <sup>23</sup>

Ref. 2942/II.



415045

415045

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A61K

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

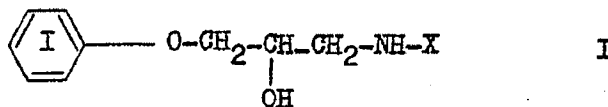
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL  
1-FENOXI-3-AMINO-PROPAN-2-OL.

=====

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

=====

La invención se refiere a un procedimiento para  
la obtención de nuevos derivados farmacologicamente valio-  
sos del 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol de fórmula general I:

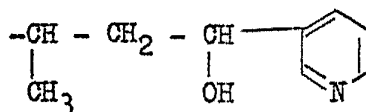
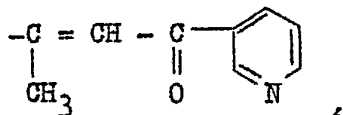


415045



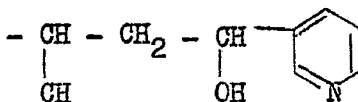
- 2 -

en la que X significa



5. y el núcleo fenílico I puede estar sustituido una, dos o tres veces, especialmente por alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, alcoxi, alquenoiloxi, alquiniloxi, fenilo, halógeno o 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 condensación aldehído y sales de adición de ácido.
10. Los sustituyentes del núcleo fenílico I pueden ser iguales o diferentes.

Tienen preferencia los compuestos donde X significa



15. Dentro del margen 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.

20. Los sustituyentes del núcleo fenílico I poseen especialmente el siguiente significado:
- alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, terc.butilo;
- alquenoilo con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente

415045



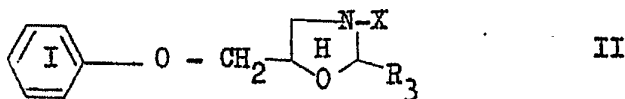
- 3 -

- 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;  
5. cicloalquenilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ciclopentenilo;  
alcoxi, alqueniloxi y alquiniloxi, en cada caso con hasta 5 átomos de carbono, preferentemente metoxi, etoxi, propoxi,  
10. butoxi, aliloxi, metaliloxi, propargiloxi;  
halógeno, preferentemente bromo o cloro.

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

15. Bajo el resto acilo para  $R_1$  se entiende el resto carbonilo aril- o alquil sustituido 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.

20. Los productos de condensación aldehído de los compuestos de fórmula general I son oxazolidinas de fórmula II



que se forman en la condensación de compuestos de fórmula general I con un aldehído de fórmula

25.  $R_3 - CHO$

415045



- 4 -

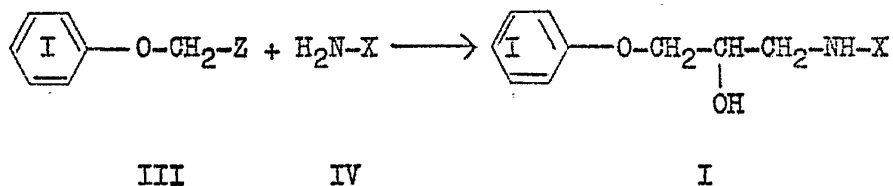
donde R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono.

Para la formación de sales con los compuestos de fórmula general I son adecuados los ácidos inorgánicos y orgánicos. Acidos adecuados son, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, los ácidos fosfórico, sulfúrico, oxálico, láctico, tartárico, acético, salicílico, benzoico, cítrico o adípico. Tienen preferencia las sales de adición de ácido de aplicación terapéutica.

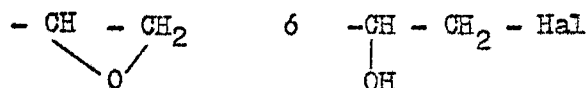
10. Los núcleos fenílicos I de los siguientes cuadros de fórmulas pueden estar sustituidos como indicado anteriormente en la fórmula general I.

Para la obtención de los compuestos de fórmula general I se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

15. III con un compuesto de fórmula general IV:



Aquí, X tiene el significado ya mencionado y Z significa



donde Hal significa un átomo de halógeno, especialmente de cloro o bromo.

20. La reacción se efectúa normalmente en un disolven-

415045

- 5 -



- te o agente de dispersión adecuado en el que se disuelven o suspenden los participantes en la reacción. Tales disolventes o agentes de dispersión son, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo, benceno, tolueno, xileno; las cetonas, tales como por ejemplo, acetona, metilacetona; hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloroformo, tetraclorocarbono, clorobenceno, cloruro metilénico; éteres, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano; sulfóxidos, tales como, por ejemplo, sulfóxido dimetilico; amidas de ácido terciarias, tales como, por ejemplo, dimetilformamida y N-metilpirrolidona. Como disolventes se emplean especialmente los disolventes polares, tales como, por ejemplo, alcoholes. Alcoholes adecuados son, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, terc.butanol, etc. La reacción se efectúa a temperaturas de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente o agente de dispersión empleado. La reacción se desarrolla frecuentemente ya a temperaturas de 40 a 50°C.

- Puede ser conveniente emplear el compuesto de partida de fórmula general IV hasta en un exceso 10 veces molar y/o agregar el componente de reacción de fórmula general III en forma disuelta o suspendida al componente de reacción de fórmula IV disuelto o bien suspendido. La proporción molar entre los compuestos de fórmula general III y IV puede ascender a 1:1 a 1:10 y en caso dado aún más.

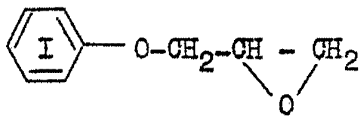
En la realización de la reacción se puede emplear

415045

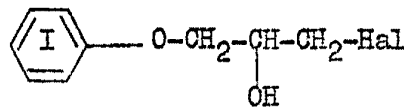


- 6 -

como compuesto de fórmula general III un compuesto de fórmula general V o de fórmula general VI o una mezcla de estos dos compuestos.

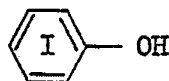


V



VI

5. En presencia de un compuesto de fórmula general VI se puede efectuar la reacción también en presencia de aceptores de ácido, tales como potasa, sosa, etc. Sin los agentes aceptores de ácido se obtienen entonces generalmente los hidroháluros de los compuestos de fórmula general I.
10. Los compuestos de fórmula general V y VI se pueden obtener por reacción de un fenol de fórmula general VII



VII

- con una epihalogenohidrina, convenientemente con epiclorohidrina o epibromohidrina. Según las condiciones de reacción se forma aquí un compuesto de fórmula general V ó VI ó una mezcla de los compuestos de fórmula general V y VI. El producto de reacción formado se puede aislar para su ulterior reacción con amoníaco, pero también se puede seguir reaccionando directamente sin aislarle.
20. La obtención de los compuestos de partida de fórmula general IV se describe en los ejemplos.
- Los productos de condensación de aldehído de fórmu-

415045



- 7 -

- la II se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general I con un aldehído de fórmula  $R_3\text{-CHO}$ , donde  $R_3$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior, en un disolvente o diluyente, 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 retirar con ayuda de un agente de arrastre, por ejemplo, benceno, por destilación azeotrópica o mediante un agente de deshidratación, 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 el empleo de un diluyente, obteniéndose con un exceso de ácido, por lo general, las di-sales de los compuestos de fórmula general I. Las sales de adición de monoácido se obtienen bien mediante adición dirigida de solo 1 mol de ácido o por hidrólisis parcial de las sales de adición de di-ácido.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de fórmula general I, sus productos de condensación de aldehído II y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles poseen valiosas propiedades farmacéuticas. Así son, por ejemplo, adecuadas para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades del corazón. Además poseen, en parte, fuertes propiedades  $\beta$ -adrenolíticas o antiarrítmicas. Los compuestos se pueden
- 25.

415045



- 8 -

- emplear, por lo tanto, por sí solos, 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,
5. tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables, polvos dispersables o mezclas aerosoles. Los preparados farmacéuticos pueden contener, además de los compuestos de fórmula general I, también una o varias
10. otras sustancias de eficacia farmacéutica, por ejemplo, agentes tranquilizantes, tales como, por ejemplo, luminal, meprobamato y clorpromazinas; vasodilatadores, tales como, por ejemplo, trinitrato de glicerina y carbocromeno; diuréticos, tales como, por ejemplo, clorotiazida; agentes tonificantes
15. cardíacos, tales como, por ejemplo, preparados de digitalis; agentes hipotensivos, tales como por ejemplo, los alcaloides de Rauwolfia; dilatadores bronquiales y agentes simpatomiméticos, tales como, por ejemplo, isoprenalina y efedrina. Para la demostración del efecto farmacológico se determinó mediante un cateter de punta de manómetro, en el perro narcotizado, la presión sanguínea del ventrículo izquierdo y el  $dp/dt$  de él derivado se midió y registró en forma continua.
- 20.

Se inyectó isoproterenol (0,5  $\gamma$ /kg i.v.) en periodos de 15 minutos antes y después de dosis incrementadas de la sustancia de ensayo. Las variaciones del  $dp/dt$  max.

25. después del isoproterenol se determinaron antes y después de

415045



- 9 -

la administración intravenosa de la sustancia de ensayo. Estos valores se emplearon para el cálculo del  $DE_{50}$ . Las dosis indicadas en cada caso son las dosis acumulativas de la sustancia de ensayo. Los valores obtenidos figuran en la tabla a continuación:

	Sustancia	$DE_{50}$ dp/dt mg/kg i.v.
5.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-etoxifenoxi)-propan-2-ol	0,0151
10.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-aliloxifenoxi)-propan-2-ol	0,0080
15.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-clorofenoxi)-propan-2-ol	0,0082
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(m-metoxifenoxi)-propan-2-ol	0,0120
20.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-etoxifenoxi)-propan-2-ol	0,0448
25.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(m-metilfenoxi)-propan-2-ol	0,0175
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-alilfenoxi)-propan-2-ol	0,0178
30.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-metoxifenoxi)-propan-2-ol	0,0060

415045

- 10 -



Sustancia	DE <sub>50</sub> dp/dt mg/kg i.v.
5. 1-(3'-β-piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-propoxifenoxi)-propan-2-ol	0,0167
1-(3'-β-piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-acetamino-fenoxi)-propan-2-ol	0,0146
10. 1-(3'-β-piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-clorofenoxi)-propan-2-ol	0,0300
(-)-1-(3'-β-piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-etoxi-fenoxi)-propan-2-ol levogiro	0,0026
15. Preparado comparativo: Propranolol	0,0561

20. Las sustancias con un fuerte efecto propio negativo-inotrópico, tal como el PROPRANOLOL se enjuician en la clínica negativamente, ya que son capaces de provocar una insuficiencia cardiaca aguda o bien reforzar una insuficiencia cardiaca ya existente.

25. De la tabla a continuación se desprende que los compuestos de la presente invención tienen un efecto propio inotrópico menos fuerte, o hasta son indiferentes (es decir, ni positiva ni negativamente inotrópicos) o positivamente inotrópicos:

Sustancia	Efecto propio sobre el dp/dt
30. 1-(3'-β-piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-etoxi-fenoxi)propan-2-ol	0

415045

- 11 -



	Sustancia	Efecto propio sobre el dp/dt
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-alil-oxifenoxi)-propan-2-ol	-
5.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-ciclopentilfenoxi)-propan-2-ol	-
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-metoxifenoxi)-propan-2-ol	+ +
10.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-butoxifenoxi)-propan-2-ol	- -
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-cloro-fenoxi)-propan-2-ol	0
15.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(m-metoxifenoxi)-propan-2-ol	- -
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-etoxifenoxi)-propan-2-ol	- -
20.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(m-metilfenoxi)-propan-2-ol	- -
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-fenilfenoxi)-propan-2-ol	0
25.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-alilfenoxi)-propan-2-ol	- -
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(3',4',5'-trimetoxifenoxi)-propan-2-ol	- -
30.		

415045



- 12 -

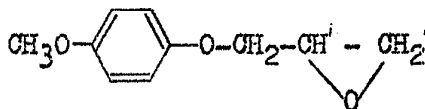
	Sustancia	Efecto propio sobre el dp/dt
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(2',3'-dimetoxifenoxi)-propan-2-ol	-
5.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(2',6'-diclorofenoxi)-propan-2-ol	+ +
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-metoxifenoxi)-propan-2-ol	+ + +
10.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-propoxifenoxi)-propan-2-ol	+ +
	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-acetaminofenoxi)-propan-2-ol	-
15.	1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-clorofenoxi)-propan-2-ol	-
20.	(-)-1-(3'- $\beta$ -piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(o-etoxifenoxi)-propan-2-ol levogiro	0
	Preparado comparativo: Propranolol	- - -
25.	En la tabla significan: + = positivamente inotrópico    - = negativamente inotrópico 0 = indiferente El número de - y + indica la fuerza del efecto.	
	La obtención de los compuestos de fórmula general	
30.	I se describe con más detalle en los ejemplos a continua-	



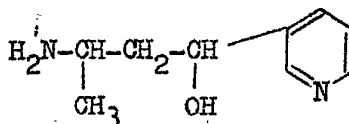
- ción. Los compuestos son frecuentemente aceites no destilables, razón por la que, en algunos casos, no se indica ningún punto de fusión. En todos los casos se ha confirmado, sin embargo, la estructura indicada mediante el análisis molecular y/o el espectro infrarrojo o bien el espectro de resonancia nuclear.

EJEMPLO 1

3,6 g de 1-(4'-metoxi-fenoxi)-2,3-epoxipropano



10. (obtenido por calentamiento de 4-metoxifenol con epiclorohidrina y potasa en benceno anhidro; p.eb.: 1,25 mm 140 a 145°C) se calientan bajo reflujo durante 5 horas con 17 g de 1-(β-piridil)-3-amino-butan-1-ol



15. en 65 cc de etanol. Después se concentra por evaporación en vacío (unos 10 a 14 Torr), el residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido, la solución se lava varias veces con benceno, se pone alcalino con sosa y la solución alcalina se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra por evaporación en vacío (unos 10 a 14 Torr).

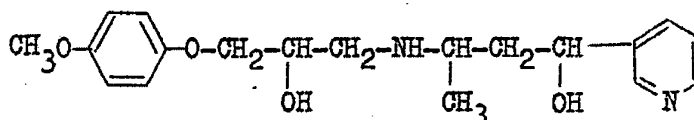
Se obtiene así el 1-(3'-β-piridil-3'-hidroxi-1'-metil-propilamino)-3-(p-metoxifenoxi)-propan-2-ol como acei-

415045



- 14 -

te viscoso, amarillo.



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

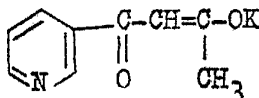
Calculado: C 65,9 H 7,5 N 8,1

5. Hallado: 65,5 7,5 7,9

Rendimiento: 3,3 g = 48 % de la teoría.

El 1-(β-piridil)-3-amino-butan-1-ol, necesario como producto de partida, se puede obtener como sigue:

10. Se sintetiza primeramente la sal potásica de la nicotinoilacetona



como sigue:

15. 22,4 g de terc.butilato potásico se suspenden en 150 cc de benceno anhidro, después se gotea, bajo agitación a 10°C, lentamente una mezcla de 18,3 g de acetato de etilo y 24,2 g de 3-acetilpiridina y la mezcla se deja a continuación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se separa entonces por succión, se lava dos veces con benceno anhidro, después dos veces con etanol anhidro y finalmente

20. dos veces con dietiléter. Se obtiene así la sal potásica de la nicotinoilacetona en un rendimiento del 77 % de la teoría.

415045

- 15 -



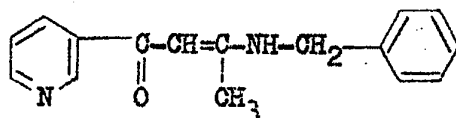
La sal sódica de la nicotinoilacetona se puede obtener también de nicotinato de etilo y acetona anhidro en presencia de etilato de sodio, en forma conocida, por ejemplo, según A. Ferenczy, Monatshefte für Chemie, página 674 (1897).

5.

2 g de la sal potásica de la nicotinoilacetona se suspenden entonces en 50 cc de etanol y se agregan 1,6 g de hidrocloreto de bencilamina y la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión se separa por succión y el residuo se lava con etanol. El filtrado, junto con el alcohol de lavado, se concentra por evaporación en vacío. Queda un aceite que solidifica después de breve tiempo. El aceite solidificado se trabaja varias veces con agua junto al residuo que quedó al lavar con alcohol y después se recristaliza en etanol. Se obtiene así la N-(2-nicotinoil-1-metil-vinilamino)-bencilamina.

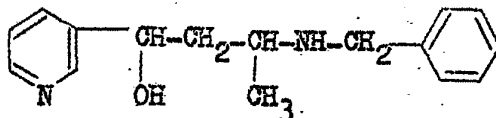
10.

15.



Mediante reducción con borohidruro sódico se obtiene de ésta en un rendimiento del 62 % el 1-( $\beta$ -piridil)-3-bencilamino-butan-1-ol (aceite).

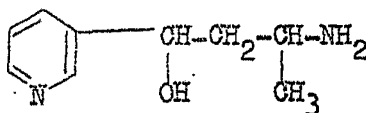
20.



que se puede desbencilar en la forma usual con hidrógeno en el autoclave al 1-( $\beta$ -piridil)-3-amino-butan-1-ol

415045

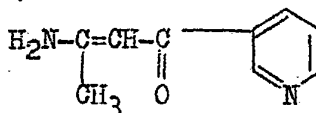
- 16 -



(aceite viscoso).

El 1-( $\beta$ -piridil)-3-amino-butan-1-ol se puede obtener también de la manera siguiente:

5. 5 g de 2-nicotinoil-1-metil-vinilamina



- se disuelven en 50 cc de etanol y a 70°C, bajo agitación, se mezclan durante 6 horas, en porciones con un total de 6 g de borohidruro sódico. Después se mantiene la mezcla durante
10. otras 10 horas a 70°C. A continuación se concentra por evaporación, el residuo se recoge en cloroformo/agua, se separa la fase clorofórmica, se seca y se concentra por evaporación en vacío (10 a 14 Torr). El aceite que queda se destila. La fracción que se obtiene a 0,3 Torr entre 125 y 150°C se di-
15. suelve a continuación en dioxano y la solución se mezcla con una solución de ácido tartárico en dioxano. El tartrato ligeramente higroscópico que se precipita se separa por succión, se recristaliza en dimetilformamida/éster acético y finalmente se transforma en la base libre. Se obtiene así, en un rendimiento del 73,%, el 1-( $\beta$ -piridil)-3-amino-butan-1-ol.
- 20.

La 2-nicotinoil-1-metil-vinilamina necesaria para la reducción se puede obtener como sigue:

7,5 g de nicotinoilacetona se disuelven en 45 cc de

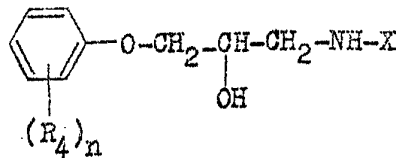
415045

- 17 -



- etanol anhidro y después se agita en el autoclave, después de agregar 20 cc de amoniaco, durante 3 días a 50°C. La solución clara deja, después de concentrar por evaporación, un aceite que solidifica después de breve tiempo. Después de recristalizar en tolueno se obtiene, en un rendimiento del 91 %, la 2-nicotinoil-1-metil-vinilamina (p.f. 82°C).
- 5.

Conforme al ejemplo se obtuvieron los compuestos mencionados en la tabla a continuación.



10.	(R <sub>4</sub> ) <sub>n</sub>	X	
	2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	$  \begin{array}{c}  -\text{CH}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-3-\text{Py} \\    \quad \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH}  \end{array}  $	aceite
	2-O <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$  \begin{array}{c}  -\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-3-\text{Py} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	p.f. 111°C
	2-ciclopentilo	$  \begin{array}{c}  -\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-3-\text{Py} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	p.f. 116°C
	2-ciclopentilo	$  \begin{array}{c}  -\text{CH}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-3-\text{Py} \\    \quad \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH}  \end{array}  $	aceite viscoso
15.	4-OCH <sub>3</sub>	$  \begin{array}{c}  -\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-3-\text{Py} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	p.f. 117°C

415045

- 18 -



	(R <sub>4</sub> ) <sub>n</sub>	X	
	3-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 85°C
	3-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite
	4-CH <sub>3</sub> -CO-NH	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 166°C
5.	4-CH <sub>3</sub> -CO-NH	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite
	2-Cl	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 177°C
	2-Cl	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite
	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 123°C
	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite
10.	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 118°C
	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite

415045



- 19 -

	$(R_4)_n$	X	
	3-OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 96°C
	3-OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	2-OCH <sub>3</sub> , 4-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 153°C
5.	2-OCH <sub>3</sub> , 4-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 114°C
	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 92°C
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
10.	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 111°C
	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite

415045

- 20 -



(R <sub>4</sub> ) <sub>n</sub>	X	
2,6-Cl <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 118°C
2,6-Cl <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite
2-Br	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 129°C
5. 2-Br	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 100°C
4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-Cl	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 141°C
4-Cl	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite
10. H	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 93°C
H	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \qquad   \\ \text{CH}_3 \qquad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-O-CH $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 114°C

415045

- 21 -





	$(R_4)_n$	X	
	4-O-CH	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{---CH---CH}_2\text{---CH---3-Py} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	aceite
	4-OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	$\begin{array}{l} \text{---C=CH---CO---3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 108°C
	4-OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	$\begin{array}{l} \text{---CH---CH}_2\text{---CH---3-Py} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
5.	4-Br	$\begin{array}{l} \text{---C=CH---CO---3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 157°C
	4-Br	$\begin{array}{l} \text{---CH---CH}_2\text{---CH---3-Py} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	2-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	$\begin{array}{l} \text{---C=CH---CO---3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 139°C
	2-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	$\begin{array}{l} \text{---CH---CH}_2\text{---CH---3-Py} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{l} \text{---C=CH---CO---3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 117°C
10.	3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$\begin{array}{l} \text{---CH---CH}_2\text{---CH---3-Py} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	2-ciclohexilo	$\begin{array}{l} \text{---C=CH---CO---3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 123°C
	2-ciclohexilo	$\begin{array}{l} \text{---CH---CH}_2\text{---CH---3-Py} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \end{array}$	aceite

415045



- 22 -

	$(R_4)_n$	X	
	2-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	-C-CH-CO-3-Py   CH <sub>3</sub>	p.f. 116°C
	2-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	-CH-CH <sub>2</sub> -CH-3-Py            CH <sub>3</sub> OH	aceite
	4-N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CO} \end{array}$ 	-C-CH-CO-3-Py   CH <sub>3</sub>	p.f. 163°C
5.	4-N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CO} \end{array}$ 	-CH-CH <sub>2</sub> -CH-3-Py            CH <sub>3</sub> OH	aceite
	2,4-Br <sub>2</sub>	-C-CH-CO-3-Py   CH <sub>3</sub>	p.f. 127°C
	2,4-Br <sub>2</sub>	-CH-CH <sub>2</sub> -CH-3-Py            CH <sub>3</sub> OH	aceite
	2-CH=CH <sub>2</sub>	-C-CH-CO-3-Py   CH <sub>3</sub>	p.f. 112°C
	2-CH=CH <sub>2</sub>	-CH-CH <sub>2</sub> -CH-3-Py            CH <sub>3</sub> OH	aceite
10.	2,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C-CH-CO-3-Py   CH <sub>3</sub>	p.f. 129°C
	2,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH-CH <sub>2</sub> -CH-3-Py            CH <sub>3</sub> OH	aceite
	4-Cl, 2-NH-CO-CH <sub>3</sub>	-C-CH-CO-3-Py   CH <sub>3</sub>	p.f. 122°C

415045





- 23 -

	$(R_4)_n$	X	
	4-Cl, 2-NH-CO-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	2,4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 136°C
	2,4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
5.	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 108°C
	2-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	4-Cl, 5-CH <sub>3</sub> , -2-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 147°C
	4-Cl, 5-CH <sub>3</sub> , -2-iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	4-Br, 2-Cl	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 131°C
10.	4-Br, 2-Cl	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
	$\begin{array}{c} \text{2-OCH-CH=CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-3-Py} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 117°C
	$\begin{array}{c} \text{2-OCH-CH=CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-C-CH}_2\text{-CH-3-Py} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite

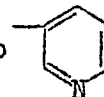
415045

- 24 -



$(R_4)_n$	X	
2- 	$\begin{array}{c} -C=CH-CO-3-Py \\   \\ CH_3 \end{array}$	p.f. 123°C
2- 	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH-3-Py \\   \quad   \\ CH_3 \quad OH \end{array}$	aceite
2-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} -CH=CH-CO-3-Py \\   \\ CH_3 \end{array}$	p.f. 107°C
5. 2-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	$\begin{array}{c} -CH=CH-CO-3-Py \\   \\ CH_3 \end{array}$	p.f. 124°C

-3-Py significa el resto



## N O T A

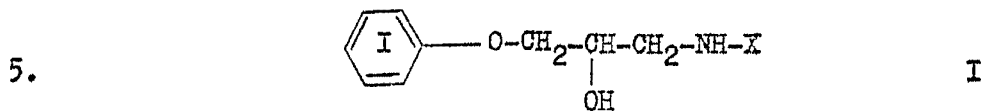
=====

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Luxemburgo con el nº 65.414 de 24 de mayo de 1.972, 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:
- 15.

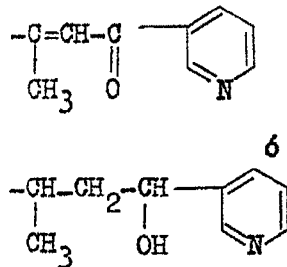


PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL 1-FENOXI-3-AMINO-PROPAN-2-OL; caracterizándose por lo siguiente:

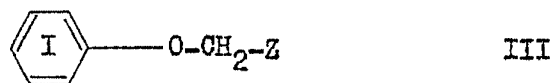
1.- Procedimiento para la obtención de derivados del 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol de fórmula general I:



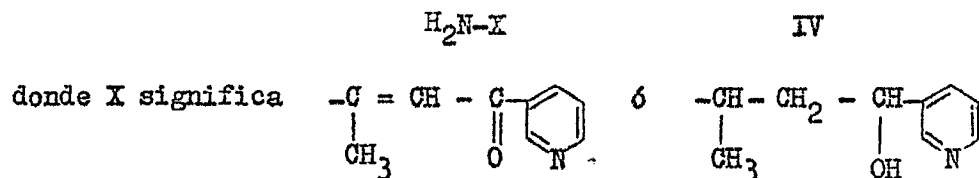
en la que X significa



10. y el núcleo fenílico I puede estar sustituido una, dos o tres veces, especialmente por alquilo, alqueno, alquínilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, alquenoiloxi, alquíniloxi, 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 aldehído y sales de adición de ácido,
15. caracterizado porque un compuesto de fórmula general III:



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV:

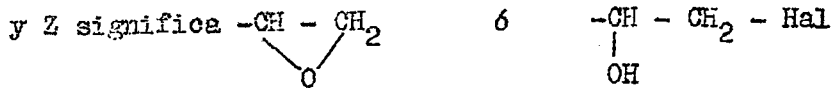


~~10~~

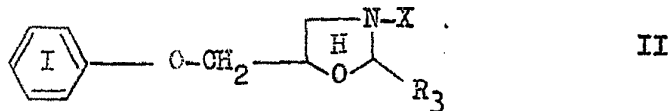
415045



- 26 -



y Hal significa halógeno, y porque el compuesto que se forma se hace reaccionar en caso dado con un aldehído de fórmula  $R_3-CHO$ , donde  $R_3$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono se hace reaccionar a una oxazolidina de fórmula II



ó, en caso dado, con un ácido a una sal de adición de ácido.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el núcleo fenílico I está sustituido una, dos o tres veces por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueno y alquino, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo y cicloalqueno con un tamaño de anillo en cada caso de 5 a 8 átomos de carbono, alcoxi, alquenoxi o alquinoxio, en cada caso con hasta 5 átomos de carbono, fenilo, cloro o bromo o el resto  $-NR_1R_2$ , donde  $R_1$  significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o acilo con hasta 11 átomos de carbono y  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo con hasta 4 átomos de carbono.

- 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque el núcleo fenílico I está sustituido por vinilo, alilo, metililo o crotilo.

- 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el núcleo fenílico I está sustituido por

~~8~~

415045

- 27 -

- 3 OCT. 1975



ciclopentenilo.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el núcleo fenílico I está sustituido por ciclopentilo o ciclohexilo.

5. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el núcleo fenílico I está sustituido por metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, aliloxi, metaliloxi, propargiloxi.

10. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el núcleo fenílico I está sustituido por el resto  $-NR_1R_2$ , donde  $R_1$  significa metilo, etilo, acetilo, benzilo y  $R_2$  significa metilo o etilo.

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

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 3 OCT. 1975

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT.

D. GOMEZ AGUIRRE Y MUÑOZ  
Firmado: L. Gago Fernández