

419969

190



F.C. 17-3-76

Incl. CIA. COFD//A61K

nº 419.969

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

por VEINTE años

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

C H I N O I N

Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT.

entidad húngara, domiciliada en Tó u. 1-5
Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERI
VADOS DE 2-OXAZOLINA"

= = = = =

Inventores: István Tibor Tóth, Pál Bite, György
Magyar, Eszter Diszler, József Borsy,
Andrea Maderspach, István Polgári,
Sándor Elek y István Elekes

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº
GO-1222 de fecha 20 octubre 1972.

CO7D//A6/K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos derivados de 2-oxazolina y de composiciones farmacéuticas que los contienen. - - - - -

5. En la técnica anterior se han descrito cierto número de derivados de 2-oxazolina. Algunos de estos derivados de 2-oxazolina están substituídos en la posición 2 por un grupo alquilo, alquenilo, aralquilo, aralquenilo, arilo o cicloalquilo, mientras que otros compuestos son derivados
10. de 2-amino-2-oxazolina en que el átomo de nitrógeno lleva un substituyente que es parcialmente similar a los anteriores grupos (Chem. Rev., 71, 483, 1971; Angew. Chem. 84, 343, 1972). Estos compuestos conocidos poseen propiedades fungicidas, antibacterianas, reguladoras del sistema nervioso central, anorexigénicas, disminuidoras de la presión sanguínea, inhibidoras de la acetilcolinestearasa e hipoglicémicas. - - - - -
- 15.

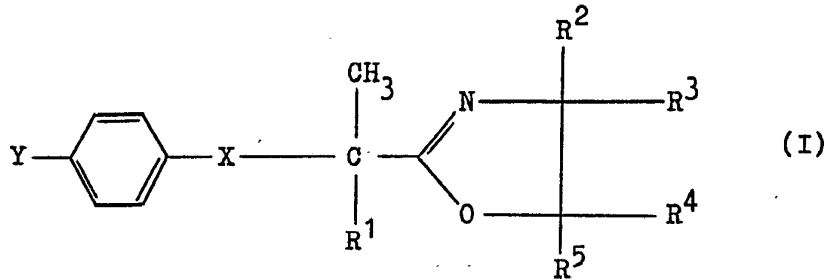
20. Los derivados de 2-(bifenilmetil)-2-oxazolina presentan actividad antiflogística (patente belga nº 474.100), mientras que las 5-(3,4-dihalogenofenoximetil)-2-amino-2-oxazolinás poseen propiedades antimicrobianas (patente norteamericana nº 3 637 726). - - - - -

419969

19 OCT



Según la presente invención se provee un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 2-oxazolina de la fórmula (I) - - - - -



5. en que R¹ significa hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; - - - - -
- R² y R³ son hidrógeno y si tanto R⁴ como R⁵ son hidrógeno R² y R³ significan grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono o grupos hidroximetilo; - - - - -
10. R⁴ y R⁵ son hidrógeno y si tanto R² como R³ son hidrógeno, R⁴ y R⁵ significan grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos amino, que pueden hallarse opcionalmente mono o disustituidos por grupos alquilo que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos aliloximetilo; - - - - -
15. X significa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NH; - - - - -
- Y significa un átomo de halógeno o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. - - - - -



419969

Los nuevos compuestos de la fórmula I difieren de los compuestos conocidos tanto en su estructura química por ser derivados 2-[aril(oxi-, tio- o amino)-alquil]-2-oxazolina como por su utilidad terapéutica (contrariamente a los compuestos conocidos ejercen efecto hipolipémico e hipocolestérico).

5.

Son compuestos representativos preferidos de los compuestos de la fórmula (I) los siguientes derivados: - -

2-[p-clorofenoxi]-isopropil]-4-metil-4-hidroximetil-2-oxazolina; - - - - -

10.

2-[p-clorofenoxi]-isopropil]-4-etil-4-hidroximetil-2-oxazolina; - - - - -

2-(p-clorofenoxi)-4,4-bis-hidroximetil-2-oxazolina; - - - - -

2- { [4-(4'-clorofenil)-fenoxi]-isopropil } -4,4-bis-hidroximetil-2-oxazolina; - - - - -

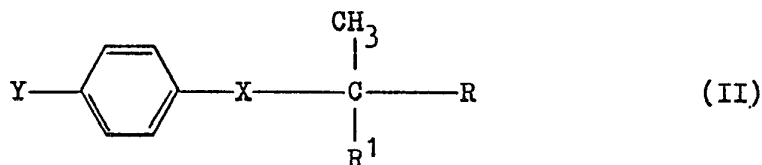
15.

2- { [4-(4'-clorofenil)-fenoxi]-isopropil } -4-metil-4-hidroximetil-2-oxazolina; - - - - -

2-[2'-(p-clorofenoxi)-butil-2']-4-metil-4-hidroximetil-2-oxazolina. - - - - -

20.

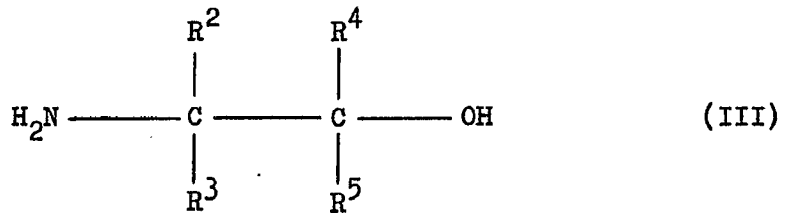
Dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) - - - - -



419969⁹⁰



5. en que R significa un grupo nitrilo o carboxi y R¹, X e Y tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente, con la condición de que si X significa un grupo NH, R es un grupo carboxi con un beta-aminoalcohol de la fórmula (III) - - - - -



en que R²-R⁵ tienen el mismo significado que el indicado anteriormente. - - - - -

10. Si se utiliza un ácido carboxílico de la fórmula (II) como material de partida, se prefiere utilizar el beta-aminoalcohol de la fórmula (III) con un exceso de 0-50% - particularmente 10-25% - y realizar la reacción en xileno anhidro al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El agua formada en la reacción puede sacarse continuamente de la mezcla de reacción como una mezcla azeotrópica de xileno y agua utilizando un aparato separador de agua. Con el calentamiento de la mezcla de reacción hasta la ebullición durante 8-12 horas, se obtiene el producto deseado. - - - - -

20. Si se utiliza un nitrilo de la fórmula (II) como material de partida, la reacción se realiza preferentemente en un disolvente anhidro o en ausencia de un disolvente. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador y

419969¹⁹ 00



- a una temperatura de 100-180°C. Como disolvente puede utilizarse un exceso (preferentemente 50-100%) de uno de los materiales de partida (preferentemente el aminoalcohol) o un alcohol anhidro (tal como n-butanol o ciclohexanol). Como catalizador pueden utilizarse alcoholatos de alcalino (preferentemente metilato sódico o etilato sódico) o sales solubles de cinc o cadmio (preferentemente acetato cádmico, acetato de cinc o cloruro de cinc), preferentemente en una cantidad de 0,03-0,1 mol/mol. En el curso de la reacción se desprende amoníaco gaseoso y el final de la reacción es indicado por la terminación del desprendimiento de gas amoníaco. - - - - -
5. - - - - -
10. - - - - -

Los materiales de partida de las fórmulas II y III son parcialmente conocidos. - - - - -

15. Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse por métodos conocidos (Ber., 52, 89, 1919; Gazz. chim. ital., 36, 334, 1906; Arkiv Kemi, 7, 437, 1954; J. Med. Chem. 12, 1001, 1969). Los beta-aminoalcoholes de la fórmula (III) pueden prepararse también por métodos conocidos (patente alemana nº 718 569, patente norteamericana nº 2 413 153). - - - - -
20. - - - - -

25. De los nitrilos utilizados como material de partida el 2-[4-(4'-clorofenil)-fenoxi]-2-metilpropionitrilo es un compuesto nuevo que puede prepararse haciendo reaccionar la correspondiente amida de ácido con oxiclорuro fosforoso a una temperatura de entre 80°C y 90°C. - - - - -

419969 19



En el procedimiento de la presente invención pueden utilizarse preferentemente los siguientes materiales de partida. - - - - -

5. Acidos carboxílicos de la fórmula II: alfa-(p-clorofenoxi)-propiónico; ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico; ácido 2-(p-bromofenoxi)-2-metilpropiónico; ácido 2-(p-clorofenil-tio)-2-metilpropiónico; ácido 2-(p-cloroanilino)-2-metilpropiónico; ácido 2-[4-(4'-clorofenil)-fenoxi]-2-metilpropiónico. - - - - -

10. Nitrilos de la fórmula (II): 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropionitrilo; 2-(p-clorofenoxi)-2-metilbutironitrilo; 2-(p-clorofenil-tio)-2-metilpropionitrilo; 2-[4-(4'-clorofenil)-fenoxi]-2-metilpropionitrilo. - - - - -

15. Aminoalcoholes de la fórmula III: etanolamina, 1-amino-2-propanol, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-metil-1-propanol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, 1-amino-3-dietilamino-2-propanol, 3-aliloxi-2-oxipropilamina-1.

20. Los nuevos derivados de 2-oxazolina de la fórmula (I) poseen una actividad farmacológica útil y pueden utilizarse ante todo como agentes activos disminuidores del nivel de colesterol y de lípidos. Así, a una dosis de 30-150 mg/kg proporcionan los mismos resultados que el etil-2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropionato (Atromid, una droga bien conocida y utilizada en general en este campo) cuando se utiliza

25.

419969

19 OCT



za una dosis de 300 mg/kg. Los compuestos de la fórmula (I) no son tóxicos y no presentan ningún síntoma de toxicidad ni cuando se administran a una dosis oral de 1000 mg/kg.

Así, el índice terapéutico de los compuestos preparados según la presente invención es significativamente más favorable que el del Atromid. - - - - -

5.

La actividad terapéutica de los compuestos preparados según la presente invención se demuestra por medio de la Tabla I. Se utilizó el siguiente método de ensayo: ratas macho que pesaban 180-200 g se trataron durante 10 días con dosis orales, respectivamente, de 10, 30, 100 y 300 mg/kg del compuesto de ensayo. Los animales se utilizaron en grupos de 10 para cada dosis. Como referencia se utilizó compuesto Atromid en una dosis oral de 100 y 300 mg/kg. El día

10.

11º los animales se sangraron y se determinaron el contenido total de colesterol (Zlatkis, A.; Zak, B.; Boyle, A.J.: Lab. clin. Med. 41, 486, 1953), el contenido de triglicéridos (Van Handel, E.; Zilversmit, D.B.: J. Lab. clin. Med. 50, 152, 1957) y el nivel de ácidos grasos libres (Dole, V.P.; clin. Invest. 35, 150, 1956) del suero. Se midió el cambio del peso corporal y del peso del hígado de los animales y el contenido de colesterol y de triglicérido del hígado después de la extracción (Folch, J.; Lees, M.; Stanley, G.H.: J. biol. Chem. 266, 497, 1957). - - - - -

15.

20.

Los resultados se indican en la Tabla I/A. - - -

25.

Tabla I/A.

Compuesto	Dosis mg/kg p.o.	% cambio del peso corporal	% cambio del peso del hígado	% cambio del conteo de colesterol del suero	% cambio del conteo de triglicérido del suero	% cambio del conteo de ácido graso libre del suero	% cambio del conteo de colesterol del hígado	% cambio del conteo de triglicérido del hígado
Control de 2-(2'-isopropil-4,4-bis-hidroximetil-2-oxazolona)	10	+16,1	-5,14	+5,9	-13,4	+18,2	+17,6	+6,9
	30	+25,6	-6,5	∅	+3,8	+13,6	+12,8	-4,3
	100	+19,3	+9,5	-12,3	-12,6	-24,3	+12,7	-10,1
	300	+11,7	+31,70	-38,5	-44,5	∅	+9,7	-18,8
		+23,5	-	-	-	-	-	-
Control de 2-(2'-isopropil-4-etil-4-hidroximetil-2-oxazolona)	10	+32,1	-	-0,4	-44,8	-19,9	-	-17,2
	30	+20,6	∅	-10,7	-37,8	-20,0	∅	-3,2
	100	+26,3	-1,4	-31,3	-41,3	+9,9	+8,4	-27,5
	300	+22,5	+7,9	-38,1	-59,1	-9,9	+8,7	-54,8
		+23,9	+34,3	-	-	-	-	-
Control de 2-(2'-clorofenoxi)-isopropil-4-metil-4-hidroximetil-2-oxazolona	10	+27,0	-	-4,8	+7,8	+10,1	-	+12,5
	30	+22,2	+2,0	-1,6	-7,1	+16,9	+16,3	-16,8
	100	+25,6	+8,0	-23,3	-29,0	-11,0	-9,4	+5,1
	300	+26,9	+32,8	-29,0	-34,9	+3,3	-4,6	+10,3
		+52,8	+24,5	-29,0	-	-	-	-
Atromid-S		+20,7	-	-9,7	-37,4	-6,3	-5,1	-10,7
Control de Atromid-S	100	+18,8	+21,6	-17,4	-37,4	-31,9	-3,8	-31,9
	300	+12,7	+49,6	-	-	-	-	-



419969 19



Según la presente invención se provee también la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo compuestos de la fórmula (I) en mezcla con vehículos adecuados inertes no tóxicos, sólidos o líquidos. Las composiciones pueden recibir la forma de sólido (tabletas, grageas) o de líquido (solución, emulsión, suspensión). Las composiciones pueden prepararse por métodos conocidos en la industria farmacéutica. Pueden utilizarse vehículos usuales (por ejemplo talco, almidón, estearato magnésico, carbonato cálcico, etc.). Las composiciones pueden comprender opcionalmente aditivos (por ejemplo agentes humectantes, desintegrantes, emulsionantes, etc.) y otros compuestos biológicamente activos. - - - - -

Las dosis diarias pueden variar dentro de amplias gamas y dependen de las condiciones del paciente y de los detalles del caso particular. En general se prefiere administrar los compuestos de la fórmula (I) en una cantidad diaria de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1,5 g. -

Otra ventaja de los compuestos de la fórmula (I) es su excelente absorción. Es notable que los compuestos preparados según la presente invención son sustancias en general cristalinas que pueden ponerse al mercado como tabletas o grageas, es decir en forma de dosis unitarias simples, contrariamente al aceitoso Atromida que puede formularse sólo como cápsulas. - - - - -

En los Ejemplos se hallarán nuevos detalles de la

419969

1900



presente invención sin que se limite el alcance de la invención a los Ejemplos. - - - - -

Ejemplo 1

5. 2-[(p-clorofenoxi)-isopropil]-4-etil-4-hidroximetil-2-oxazolina. - - - - -

10. 19,57 g (0,1 mol) de 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropionitrilo se hacen reaccionar con agitación durante 7 horas con 17,88 g (0,15 mol) de 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol en presencia de 0,41 g (0,0075 mol) de un catalizador de metilato sódico a una temperatura de entre 140-150°C. La reacción se inicia al cabo de algunos minutos con un desprendimiento intenso de gas amoníaco a esta temperatura. El final de la reacción se observa por el cese del desprendimiento de gas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente,

15. el aceite coloreado de gris pardo se disuelve en 200 ml de cloroformo. La solución en cloroformo se lava con agua hasta reacción neutra, la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el cloroformo se destila. El aceite restante (26,7 g) se mezcla con 100 ml de petroéter y los

20. cristales precipitados se filtran y se secan. El producto bruto obtenido (22 g) se disuelve en 30 ml de benceno y, después de la adición de 80 ml de petroéter, la mezcla se enfría a -10°C y los cristales blancos precipitados se filtran. Se obtienen 19,35 g del producto. P.f.: 94-95°C. - -

419969



Ejemplo 2

2-{[4-(4'-clorofenil)-fenoxi]-isopropil}-4,4-bis-
-hidroximetil-2-oxazolina. - - - - -

- Se hacen reaccionar 27,17 g (0,1 mol) de 2-[4-(4'-
5. -clorofenil)-fenoxi]-2-metilpropionitrilo bajo agitación du-
rante 10 horas con 18,17 g (0,15 mol) de 2-amino-2-hidroxi-
metil-1,3-propanodiol en presencia de 0,41 g (0,0075 mol)
de catalizador de metilato sódico a una temperatura de
150-160°C. La reacción tiene lugar con un desprendimiento
10. intenso de gas amoníaco. Acabada la reacción la mezcla se
refrigera a temperatura ambiente, disolviéndose el producto
resinoso coloreado de verde pardo obtenido en 120 ml de eta-
nol caliente, añadiéndose 40 ml de agua a la solución des-
pués de lo cual se decolora con carbón vegetal a temperatu-
ra ambiente. Se añaden 250 ml de agua a la solución decolo-
15. rada que se enfría a +5°C y el producto precipitado se fil-
tra y se seca. El producto seco (32 g), P.f.: 138-143°C, se
purifica por recristalización a partir de etilacetato. Los
22,57 g de producto recristalizado, rendimiento del 60%,
20. tienen un P.f. de 151,5-152°C. - - - - -

Preparación del material de partida, el 2-[4-(4'-
-clorofenil)-fenoxi]-2-metilpropionitrilo: - - - - -

- 28,98 g (0,1 mol) de 2-[4-(4'-clorofenil)-fenoxi]-
-2-metilpropionamida se hacen reaccionar bajo agitación du-
rante 3 horas con 25 ml (0,27 mol) de oxiclورو de fósforo
- 25.

419969

19 00



- a una temperatura de 80-90°C. La reacción tiene lugar con un desprendimiento intenso de gas ácido clorhídrico. Acabada la reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte cuidadosamente con agitación continua en 200 g de hielo troceado. El hielo se funde, el producto cristallino coloreado pardo precipitado se filtra y lava con agua hasta reacción neutra (libre de ácido). El producto perfectamente aspirado se disuelve en 150 ml de alcohol anhidro,
- 5.
- 10.
- Se añaden 100 ml de agua al filtrado y luego se enfría en hielo-agua y los cristales precipitados de color beige se filtran y se secan. Se obtienen 14,93 g del producto (rendimiento 55%), P.f.: 76-77°C. - - - - -

Ejemplo 3

15. 2-[(p-clorofenil-tio)-isopropil]-4,4-bis-hidroxi-metil-2-oxazolina. - - - - -

- Se hacen reaccionar 21,17 g (0,1 mol) de 2-(p-clorofenil-tio)-2-metilpropionitrilo bajo agitación durante 8 horas con 18,17 g (0,15 mol) de 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol en presencia de 0,54 g (0,01 mol) de catalizador de metilato sódico a una temperatura de 170-180°C. Acabada la reacción, la mezcla se enfría a 25°C y se disuelve en 200 ml de cloroformo. La parte insoluble se filtra y la solución en cloroformo se lava con agua hasta la reacción neutra.
- 20.
25. La solución se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora hasta la sequedad. El residuo es de 25,6 g, P.f. 85-90°C.

419969 190



Después de recristalización, a partir de una mezcla de ben-
ceno-petroéter, se obtienen 15,8 g del producto (rendimien-
to 50%) P.f.: 110-112°C. - - - - -

Ejemplo 4

5. 2-[(p-clorofenoxi)-isopropil]-4,4-dimetil-2-oxazo-
lina. - - - - -

Se hacen reaccionar 19,57 g (0,1 mol) de 2-(p-clo-
rofenoxi)-2-metilpropionitrilo bajo agitación durante 34 ho-
ras con 17,83 g (0,2 mol) de 2-amino-2-metil-1-propanol en
10. presencia de 0,66 g (0,003 mol) de catalizador de acetato
de cinc a una temperatura de 140-150°C. La reacción tiene
lugar con un desprendimiento intenso de gas amoníaco. Acaba-
do el desprendimiento de gas, la mezcla se enfría, se di-
suelve en 300 ml de cloroformo y la solución se lava con
15. agua hasta la reacción neutra. Después de secar la solución
sobre sulfato magnésico anhidro se evapora hasta la seque-
dad. El aceite coloreado de verde amarillo (26,5 g) restan-
te se somete a destilación fraccionaria al vacío. La frac-
ción principal es un producto de 23,6 g (rendimiento 88%).
20. P.f.: 98-100°C/0,02 mmHg. El producto destilado cristaliza
después de reposar durante 48 horas, P.f.: 59-61°C. - - - -

Ejemplo 5

El mismo proceso que el descrito en el Ejemplo 4
con la única diferencia de que en vez de acetato de cinc se
25. utiliza catalizador de cloruro de cinc -en la misma propor-

419969 19 OCT



ción molecular. El peso del producto obtenido es de 23 g (rendimiento 86%). -----

Ejemplo 6

5. El mismo proceso que el descrito en el Ejemplo 4, con la única diferencia de que en vez del acetato de cinc se utiliza acetato de cadmio -en la misma proporción molecular. El peso del producto obtenido es de 23,2 g (rendimiento 87%). -----

Ejemplo 7

10. El mismo proceso que el descrito en el Ejemplo 1, con la única diferencia de que en vez del catalizador de metilato sódico se utiliza etilato sódico -en la misma proporción molecular. El peso del producto obtenido es de 19 g (rendimiento 64%). -----

Ejemplo 8

15. El mismo proceso que el descrito en el Ejemplo 2, con la única diferencia de que en vez del exceso de aminoalcohol se utilizan 10 ml de n-butanol. El peso del producto obtenido es de 22,18 g (rendimiento 59%). -----

Ejemplo 9

20. El mismo proceso que el descrito en el Ejemplo 3, con la única diferencia de que en vez del exceso de aminoal

419809

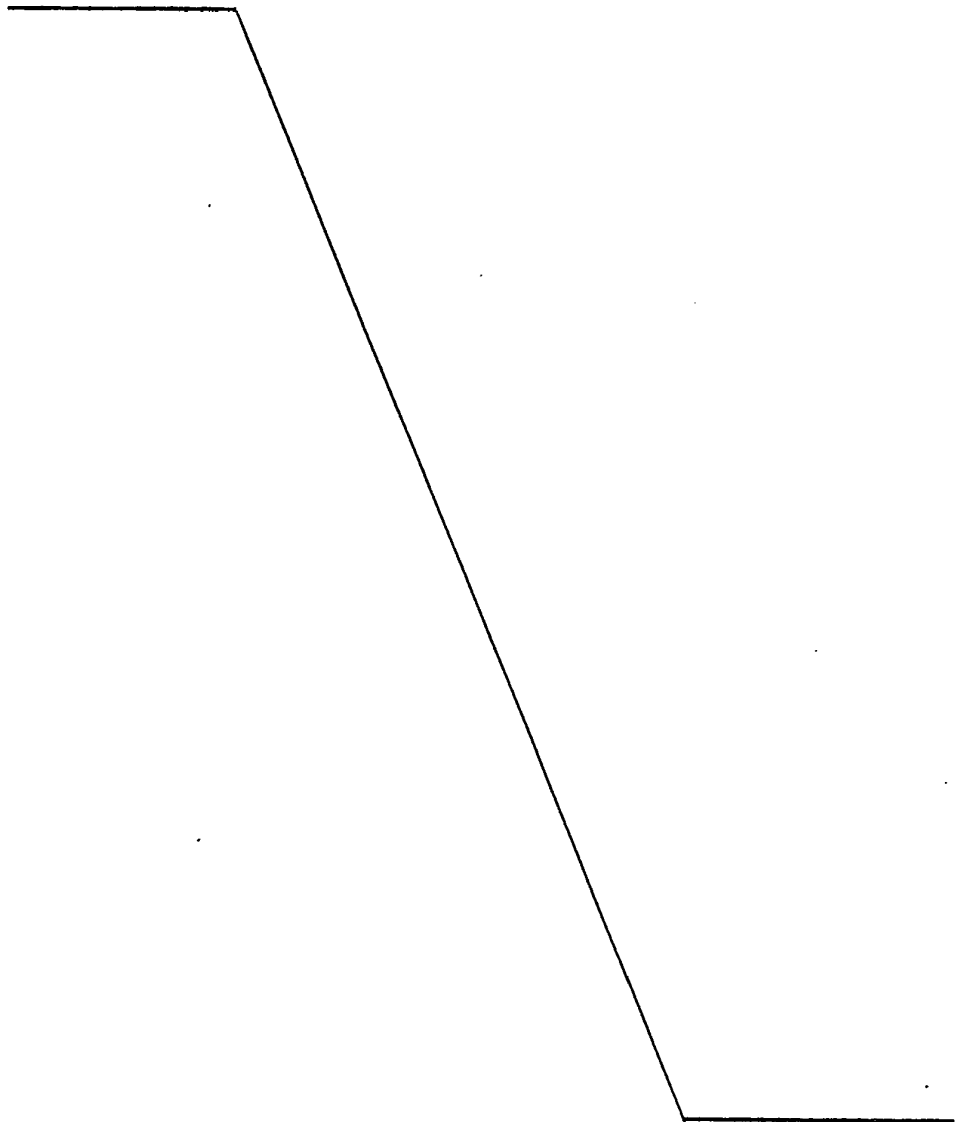
19 OCT 1960



cohol se utilizan 10 ml de ciclohexanol como solvente. El peso del producto obtenido es de 15,15 g (rendimiento 48%).

Ejemplos 10-17

Se sigue un procedimiento análogo a cualquiera de los descritos en los Ejemplos 1 a 6. Los datos de los compuestos preparados se indican en la Tabla I. - - - - -



419969



Tabla I.

Ejempl plo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Rendimiento (%) catalizador				P.f. °C	
								A	B	C	D	P.e. °C/Hg mm	P.e. °C/Hg mm
10.	-CH ₃	H	H	H	H	0	Cl	40	65	67	70	106/0,1	
11.	-CH ₃	-C ₂ H ₅	H	H	H	0	Cl	45	67	69	73	130/0,3	
12.	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ OH	H	H	0	Cl	65	75	86	88	71-72 138/0,15	
13.	-CH ₃	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H	H	0	Cl	75	73	88	87	141-142	
14.	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₂ OH	H	H	0	Cl	75	76	84	87	135/0,05	
15.	-CH ₃	H	H	-CH ₃	H	0	Cl	43	62	64	71	126/0,4	
16.	-CH ₃	H	H	-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	0	Cl	70	75	76	81	140/0,1	
17.	-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	H	0	Cl	64	-	-	-	148/0,2	

A=NaOCH₃; B=ZnCl₂; C=Zn(CH₃COO)₂·2H₂O; D=Ca(CH₃COO)₂·2H₂O;

419969¹⁹⁰⁰



Ejemplo 18

2-[(p-clorofenoxi)-isopropil]-4,4-bis-hidroximetil-
-2-oxazolina. - - - - -

5. Se hierven 21,45 g (0,1 mol) de ácido 2-(p-cloro-
fenoxi)-2-metilpropiónico y 15,14 g (0,125 mol) de 2-amino-
-2-hidroximetil-1,3-propanodiol durante 12 horas en 900 ml
de xilol anhidro en un aparato provisto de una columna sepa-
radora de agua. El agua formada durante el curso de la reac-
ción se acumula como una mezcla aceotrópica en la columna
10. separadora de agua de la que se elimina de tanto en tanto.
Cuando el sistema no pierde más agua se detiene la ebulli-
ción. La solución caliente de xileno se descarga de la par-
te insoluble. Después de enfriar los cristales blancos pre-
cipitados de la solución de xileno se filtran y se lavan con
15. benceno. Después del secado el producto crudo obtenido (21,8
g, P.f.: 133-135°C) se recristaliza a partir de etanol acuo-
so al 70%. El producto puro (12 g, rendimiento 40%) tiene
un P.f. de 141,5-142,5°C. - - - - -

Ejemplo 19

20. 2-{[4-(4'-clorofenil)-fenoxi]-isopropil}-4-hidro-
ximetil-4-metil-2-oxazolina. - - - - -

25. Se hierven 29,07 g (0,1 mol) de ácido 2-[4-(4'-
-clorofenil)-fenoxi]-2-metilpropiónico y 13,15 g (0,125 mol)
de 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol disueltos en 1400 ml de
xileno anhidro durante 11 horas en un aparato provisto de

419969 19 DEC



- una columna de separación de agua. La mezcla acumulada de agua-xileno se saca de tanto en tanto de la columna. Cuando el sistema no pierde más agua se detiene la ebullición. El xileno se destila al vacío y el residuo parcialmente cristallino y parcialmente aceitoso se mezcla con 300 ml de éter.
5. Después de reposar durante algunas horas los cristales se filtran y el filtrado de éter se decolora con carbón activo (vegetal) y luego se evapora hasta la sequedad. El residuo se mezcla con una mezcla de ciclohexano-éter (4:1) y después de 2 días los cristales precipitados se filtran. El producto crudo secado, de 17,6 g, tiene un P.f. de 123-127°C. Se recrystaliza a partir de una mezcla alcohol-agua (4:3). El producto final obtenido (10,8 g, rendimiento 30%) tiene un P.f. de 130-131°C. - - - - -
- 10.

15.

Ejemplos 20-25

Se sigue un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 18. Los datos de los compuestos preparados se indican en la Tabla II. - - - - -

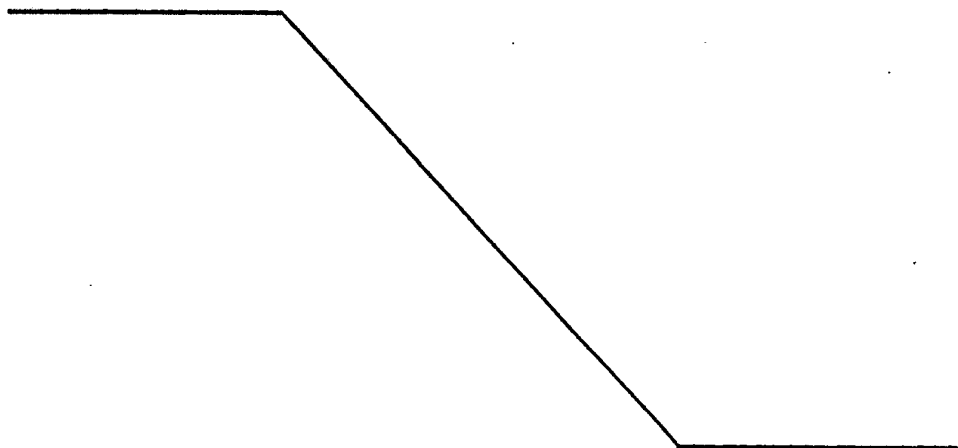


Tabla II.

No. del Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Rendimiento %	P.f. °C P.e. °C/mm Hg
20.	CH ₃ -	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H	H	-NH-	Cl	38	116-118
21.	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ OH	H	H	O	C ₆ H ₅	31	101-102
22.	CH ₃ -	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H	H	O	Br	39	130-131,5
23.	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ OH	H	H	S	Cl	42	64-66
24.	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ OH	H	H	S	Cl	41	150-160/1,0
25.	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ OH	H	H	O	Cl	40	148-150



419969 19 OCT

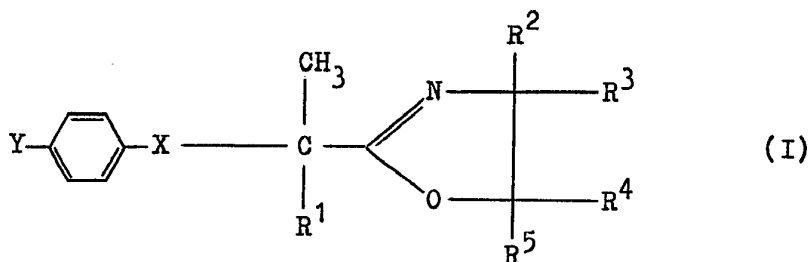


N O T A

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

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

5. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 2-oxazolina, de la fórmula (I) - - - - -



en que R¹ significa hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; - - - - -

10. R² y R³ son hidrógeno y si tanto R⁴ como R⁵ son hidrógeno R² y R³ significan grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono o grupos hidroximetilo; - - - - -

15. R⁴ y R⁵ son hidrógeno y si tanto R² como R³ son hidrógeno, R⁴ y R⁵ significan grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, grupos amino, que pueden hallarse opcionalmente mono o disustituidos por grupos alquilo que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos aliloximetilo; - - - - -

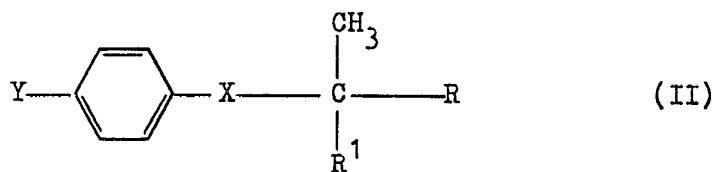
419969 1900



X significa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NH; - - - - -

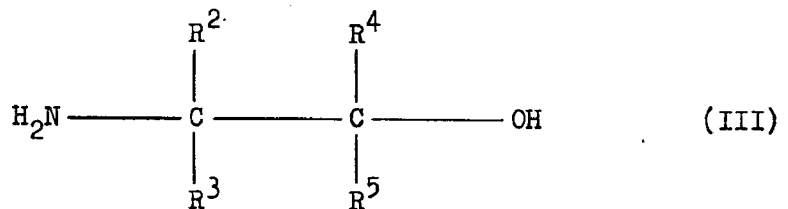
Y significa un átomo de halógeno o un grupo fenilo opcionalmente substituído con halógeno, - - - - -

5. caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) - - - - -



(en que R significa un grupo nitrilo o carboxi y R¹, X e Y tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente, con la condición de que si X significa un grupo NH, R es un grupo carboxi) con un beta-aminoalcohol de la fórmula (III) - - - - -

10.



en que R²-R⁵ tienen el mismo significado que el indicado anteriormente. - - - - -

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar el aminoalcohol de la fórmula (III) en un exceso de 10-25% calculado respecto al

419969

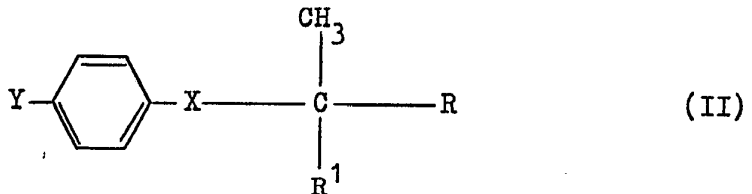
19 OCT.



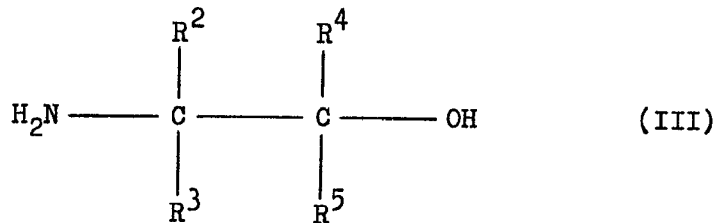
compuesto de la fórmula (II) en que R es carboxi y R¹, X e Y tienen el mismo significado que en la reivindicación 1. -

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque comprende realizar la reacción en xileno anhidro en el punto de ebullición de la mezcla de reacción y eliminar continuamente el agua formada en la reacción como mezcla azeotrópica de agua y xileno. - - - - -

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) - - - - -



(en que R es un grupo nitrilo y R¹, X e Y son como se ha indicado en la reivindicación 1) con un compuesto de la fórmula (III) - - - - -



15. (en que R²-R⁵ tienen el mismo significado que el indicado en la reivindicación 1), en un disolvente anhidro o en ausencia de disolvente. - - - - -

419969

19 OCT. 1971



5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque comprende utilizar un exceso de 50-100% de uno de los materiales de partida, preferentemente del aminoalcohol de la fórmula (III) o utilizar un alcohol anhidro de adecuado punto de ebullición, preferentemente n-butanol o ciclohexanol, como medio de reacción. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de un catalizador. - - - - -

10. 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque comprende utilizar un alcoholato de alcalino, preferentemente metilato sódico o etilato sódico, como catalizador. - - - - -

15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque comprende utilizar una sal soluble de cinc o cadmio, preferentemente acetato de cinc, cloruro de cinc o acetato de cadmio, como catalizador. - - - - -

20. 9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque comprende utilizar el catalizador en una cantidad de 0,03-0,1 mol/mol. - - - - -

10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 9, caracterizado porque comprende realizar la reacción a una temperatura de entre 100-180°C y preferentemente 120-150°C. - - - - -



II,

419969 190

11.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-OXAZOLINA". -----

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 19 OCT. 1973

P.A. M. CURELL SUÑOL