



ESPAÑA

18 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	433.125	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
34.57A	20.12.73.	LUXEMBURGO

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la obtención de derivados de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol.

71 SOLICITANTE (S)

Cassella Farowerke Mainkur Aktiengesellschaft.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Hanauer Landstrasse 526, 6000 Frankfurt a.M.- Fechenheim, Republica Federal Alemana.-

72 INVENTOR (ES)

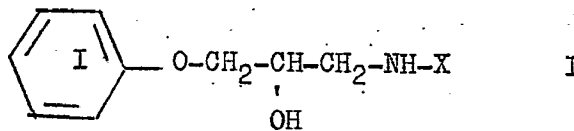
Dr. Thomas Raabe; Dr. Otto Gräwinger; Dr. Josef Scholtholt;  
Dr. Rolg-Eberhand Nitz y Dr. Eckhard Schraven.-

73 TITULAR (ES)

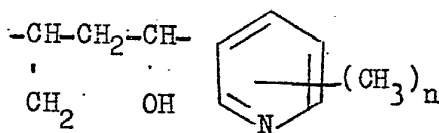
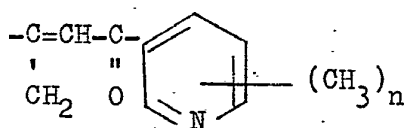
74 REPRESENTANTE

Don Jaime Gómez-Acebo y Modet.-

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



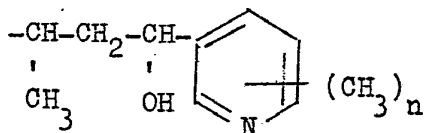
donde X significa:



15. n representa 1, 2 ó 3 y el núcleo fenílico I también puede estar sustituido una, dos o tres veces, especialmente por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, benciloxi, fenilo, halógeno o el resto -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, donde R<sub>1</sub> significa alquilo o ácido y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo, sus productos de condensación de aldehído y sus sales de adición de ácido.

20.

Los sustituyentes del núcleo fenílico I pueden ser iguales o diferentes. Tienen preferencia los compuestos donde X significa:

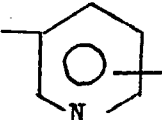


30. Dentro del margen de la presente invención se entienden bajo los compuestos de fórmula general I también los po-

sibles estereoisómeros y compuestos ópticamente activos y las mezclas de los mismos, especialmente el racemato.

Los sustituyentes del núcleo fenílico I tienen especialmente el siguiente significado:

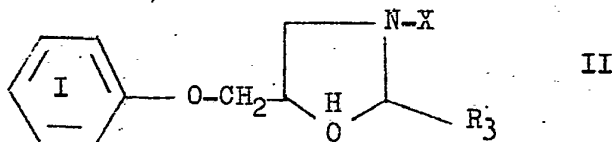
5. alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, terc.butilo;
- alquenilo con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente vinilo, alilo, metalilo, crotilo;
- alquinilo con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, propargilo;
10. cicloalquilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ciclopentilo y ciclohexilo;
- cicloalquenilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ciclopentenilo;
15. alcoxi con hasta 8 átomos de carbono, alqueniloxi y alquiniloxi, en cada caso con hasta 5 átomos de carbono, preferentemente metoxi, etoxi, n- e i-propoxi, butoxi, n-pentiloxi, n-octiloxi, aliloxi, metaliloxi, propargiloxi, benciloxi.
20. Halógeno: preferentemente fluor, cloro o bromo.
- Los restos alquilo para  $R_1$  o  $R_2$  poseen preferentemente 1 a 2 átomos de carbono. Bajo el resto acilo para  $R_1$  se entiende el resto carbonilo derivado de un ácido carboxílico aromático o alifático, sustituido por arilo o alquilo, con hasta 11 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, naitoilo, fenilacetilo, preferentemente, sin embargo, acetilo o benzoilo.
- 25.

30.   $(CH_3)_n$  tiene especialmente el siguiente significado: 4-metil-piridilo, 6-metil-piridilo, 2,6-dimetilpiridilo,

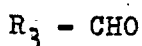
4,5-dimetilpiridilo, 4,6-dimetilpiridilo, 2,4-dimetilpiridilo, 2,4,6-trimetilpiridilo.

Los productos de condensación de aldehido de los compuestos de fórmula general I son las oxazolidinas de fórmula

5. II:



10. que se forman en la condensación de los compuestos de fórmula I con un aldehido de fórmula



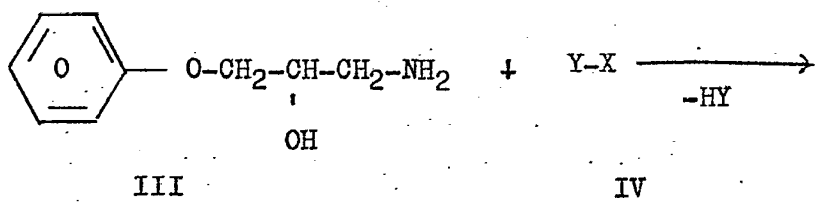
donde  $R_3$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono.

15. Para la formación de las sales con los compuestos de fórmula general I son adecuados los ácidos inorgánicos y orgánicos. Ácidos adecuados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, sulfúrico, oxálico, láctico, tartárico, acético, salicílico, benzoico, cítrico, adípico o naftalín-1,5-disulfónico. Se da preferencia a las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

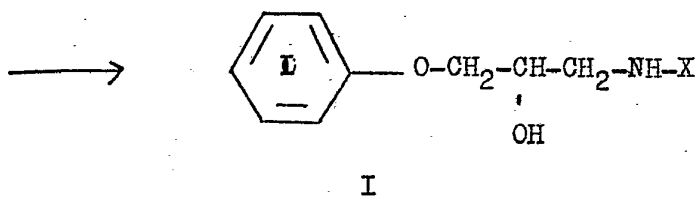
20. Los núcleos fenílicos I de los siguientes cuadros de fórmula pueden estar sustituidos como anteriormente se ha indicado en la fórmula general I.

25. Para la obtención de los compuestos de fórmula general I se hace reaccionar un 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol de fórmula general III con un compuesto de fórmula general IV bajo disociación de H-Y a un compuesto I de la presente invención:

5.

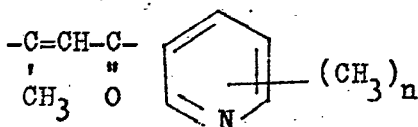


10.



Aquí tiene X el significado ya indicado, e Y significa halógeno, especialmente cloro o bromo y siempre que X signifique también -OH, OK o ONa.

15.



20.

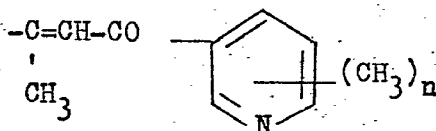
La reacción se efectúa normalmente en un disolvente o dispersante adecuado en el cual están disueltos o bien suspendidos los reactantes. Tales disolventes o dispersantes son, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo, benceno, tolueno, xileno; cetonas, por ejemplo, acetona, metiletilcetona; hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloroformo, tetraclorocarbono, clorobenceno, cloruro metilénico; éteres, tales como por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano; sulfóxidos, tales como, por ejemplo, sulfóxido dimetilico; amidas terciarias de ácido, tales como, por ejemplo, dimetilformamida y N-metilpirrolidona. Como disolventes se emplean especialmente los disolventes polares, tales como

25.

30.

por ejemplo, alcoholes; alcoholes adecuados son, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, terc.butanol, etc. La reacción se efectúa a temperaturas de 20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente o dispersante empleado. La reacción se desarrolla frecuentemente ya a temperatura normal.

En caso de que X signifique:



se acelera la reacción mediante adición de un ácido, preferentemente ácido clorhídrico. Ejemplos de otros ácidos adecuados son los ácidos carboxílicos, tales como, por ejemplo, ácido fórmico, acético, propiónico, butírico; ácidos sulfónicos tales como, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico; ácidos minerales, tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico y fosfórico. Si se emplea un compuesto de fórmula general IV con  $\text{-Y=OH}$  entonces son suficientes para la aceleración de la reacción cantidades catalíticas del ácido, por ejemplo, del ácido acético o fórmico. Si se emplean compuestos de fórmula general IV con  $\text{Y = ONa}$  u  $\text{OK}$  entonces se agrega aproximadamente 1 mol del ácido. En lugar de agregar un ácido se puede emplear, para la aceleración de la reacción, también el compuesto de fórmula general III en forma de una sal, por ejemplo, del hidroháluro. Si se emplea un compuesto de fórmula general IV donde Y signifique halógeno, entonces este compuesto de fórmula general IV se puede emplear también en forma del hidroháluro.

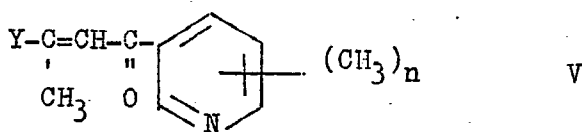
En el procedimiento de obtención según la presente invención se pueden formar las sales de adición de ácido de

compuesto I o al agregar un agente aceptor de ácido tal como potasa o sosa, las aminas libres.

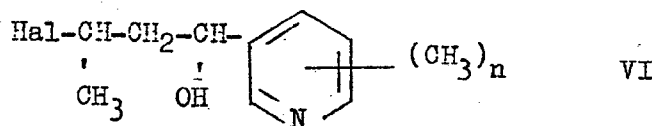
Los compuestos de partida necesarios de fórmula general IV representan, según el significado de X, bien derivados de la 1-(3-piridil)-but-2-en-ona-1 de fórmula general V o del 1-(3-piridil)-butan-1-ol de fórmula general VI:

5.

10.



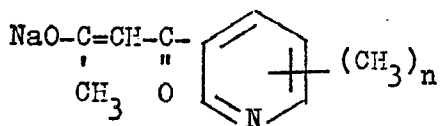
15.



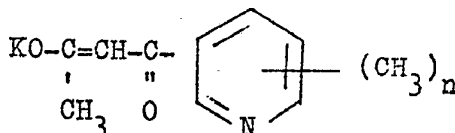
20.

Aquí tiene Y el significado ya indicado y Hal significa halógeno, especialmente cloro o bromo. Los compuestos de partida de fórmula general V se pueden obtener haciendo reaccionar bien éster de ácido metilnicotínico, especialmente el metilnicotinato de metilo o de etilo, con acetona bajo las condiciones de una condensación de éster alcalina, o bajo las condiciones análogas un éster de ácido acético, especialmente el acetato de metilo o de etilo, con metil-3-acetilpiridinas. Se obtiene así la sal sódica o bien potásica de fórmula VII

25.



VII

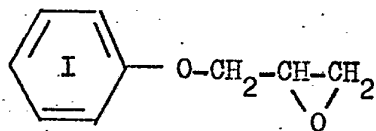


VIII

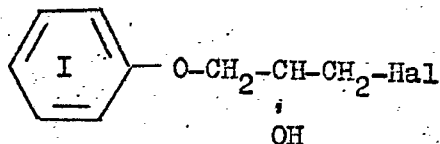
30.



compuesto de fórmula general XII o XIII:



XII



XIII

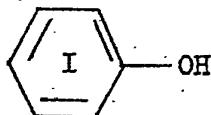
5.

donde en XIII Hal representa un átomo de halógeno, especialmente cloro o bromo, o una mezcla de un compuesto XII con un compuesto XIII, sustituido igual en el núcleo fenílico I, con amoníaco o compuestos disociadores de amoníaco. La reacción se puede realizar bajo presión atmosférica o bajo presión más elevada a temperatura ambiente y acelerar o completar, mediante alimentación de calor, por ejemplo, por calentamiento a 70°C.

10.

15.

Los compuestos de fórmulas generales XII y XIII se pueden obtener por reacción de un fenol de fórmula general XIV:



XIV

20.

con una epihalogenohidrina, convenientemente con epiclorohidrina o epibromohidrina. Según las condiciones de reacción se forma aquí un compuesto de fórmula general XII o XIII o una mezcla de los compuestos de fórmula general XII y XIII. El producto de reacción formado se puede aislar antes de su ulterior reacción con amoníaco, pero también se puede seguir reaccionando directamente sin aislarlo.

25.

30.

Los productos de condensación de aldehído de fórmula

II se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula general I con un aldehído de fórmula  $R_3\text{-CHO}$  donde  $R_3$  significa hidrógeno ó un resto alquilo inferior, en un disolvente ó diluyente, por ejemplo, etanol, preferentemente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido acético ó ácido clorhídrico y preferentemente a temperatura más elevada. El agua que se forma durante la reacción se puede retirar con ayuda de un agente arrastrador, por ejemplo, benceno, por destilación azeotrópica ó mediante un agente deshidratador, tal como carbonato potásico anhidro.

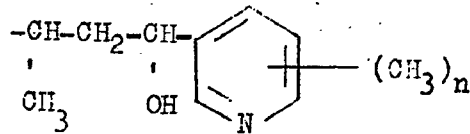
Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general I se pueden obtener en forma en sí conocida de los componentes. Para ello es, por lo general, ventajoso el empleo de un diluyente obteniéndose en caso de un exceso en ácido por lo general las di-sales de los compuestos de fórmula general I.

Las monosales de adición de ácido se obtienen bien mediante adición dirigida de sólo 1 mol de ácido ó por hidrólisis parcial de las disales de adición de ácido.

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 con adecuados, por ejemplo, para el tratamiento ó profilaxis de enfermedades cardíacas. Además poseen, en parte, propiedades  $\beta$ -adrenolíticas ó antiarrítmicas fuertemente pronunciadas. Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, por sí solos, en mezcla entre sí ó en mezcla con excipientes ó diluyentes farmacéuticamente aceptables como preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones ó emulsiones acuosas ú oleaginosas, soluciones ó suspensiones acuosas ú oleaginosas inyectables, polvos dispersables ó mezclas aerosol. Los

5. preparados farmacéuticos pueden contener, además de los compues-  
tos de fórmula general I, también una o varias otras sustan-  
cias farmacológicamente activas, por ejemplo, agentes tranqui-  
lizantes, tales como, por ejemplo, Luminal<sup>®</sup>, meprobamato y clo-  
10. ropromazinas, vasodilatadores, tales como, por ejemplo, trini-  
trato de glicerina y carbocromeno; diuréticos tales como, por  
ejemplo, clorotiazida; agentes tonificadores del corazón, ta-  
les como preparados de digitalis; agentes hipotensivos, tales  
como, por ejemplo, alcaloides de rauwolfia, bronquiodilata-  
res y agentes simpatomiméticos, tales como por ejemplo, iso-  
prenalina y efedrina.

15. De los compuestos obtenibles según la presente inven-  
ción de fórmula general I tienen especial preferencia aquellos  
en los cuales X tiene el significado de:



20. El efecto bloqueador de los compuestos de la presente  
invención sobre los  $\beta_1$ -receptores del corazón y sobre los  $\beta_2$ -  
receptores de los vasos se comprobó de la manera siguiente:

25. En perros bastardos de ambos sexos se midió en una nar-  
cosis de cloralosa-uretano-morfina la presión sanguínea en el  
ventrículo izquierdo y la señal de presión se diferencia me-  
diante un calculador análogo (BRUSH Instruments, Cleveland/  
Ohio) y, entre otros, se registró la velocidad del aumento  
de la presión (Dp/dt). Además se midió el riego sanguíneo de  
una Arteria femoralis mediante un Flowmeter electromagnético  
30. (Fa. Statham, Modelo M4000) y se registró el riego sanguíneo

en ml/min.

5. Las variaciones de la velocidad de aumento de presión máxima ( $Dp/dt$  máx.) con relación al valor Cero se iniciaron mediante administración l. v. de isoproterenol (0,5 gamma/kg) un conocido simpaticomimético (reacción  $\beta_1$ ), mientras las variaciones del riego sanguíneo periférico con respecto al valor Cero se indujo por administración intraarterial de isoproterenol (0,05 gamma/kg) (reacción  $\beta_2$ ) (D. DUNLOP and. R.G. Shanks: "Selective blockade of adrenoceptive beta-receptors in the heart"; Brit. H. Pharmac. Chemother. (1.968) 32, 201 - 218).

10. Las sustancias a comprobar en su bloqueo de los  $\beta$ -receptores se aplicaron a los animales narcotizados y estimulados con isoproterenol en dosificación i.v. aumentada y se determinó la cantidad de sustancia (en la que se presentó una inhibición del 50 % de las dos reacciones provocadas por el isoproterenol (ED50)).

15. En la Tabla a continuación se indican los valores ED50 de la inhibición de los  $\beta_1$ -receptores (mg/kg i.v.) y los valores ED 50 de la inhibición de los  $\beta_2$ -receptores (mg/kg i.v.). Además se calcularon, para ambos casos, los valores ED 50 relativos, tomando como base la 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-acetanilida empleada como sustancia comparativa, igualándose sus valores ED 50 a 100. El cociente formado del ED 50 de la inhibición de los  $\beta_2$ -receptores y del ED 50 de la inhibición de los  $\beta_1$ -receptores representa una medida para el efecto cardiosselectivo de las sustancias a comprobar. Contra mayor sea este cociente mejor es el efecto cardiosselectivo. Si el cociente de la sustancia comparativa 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)acetanilida se pone igual a 1, en-

20.

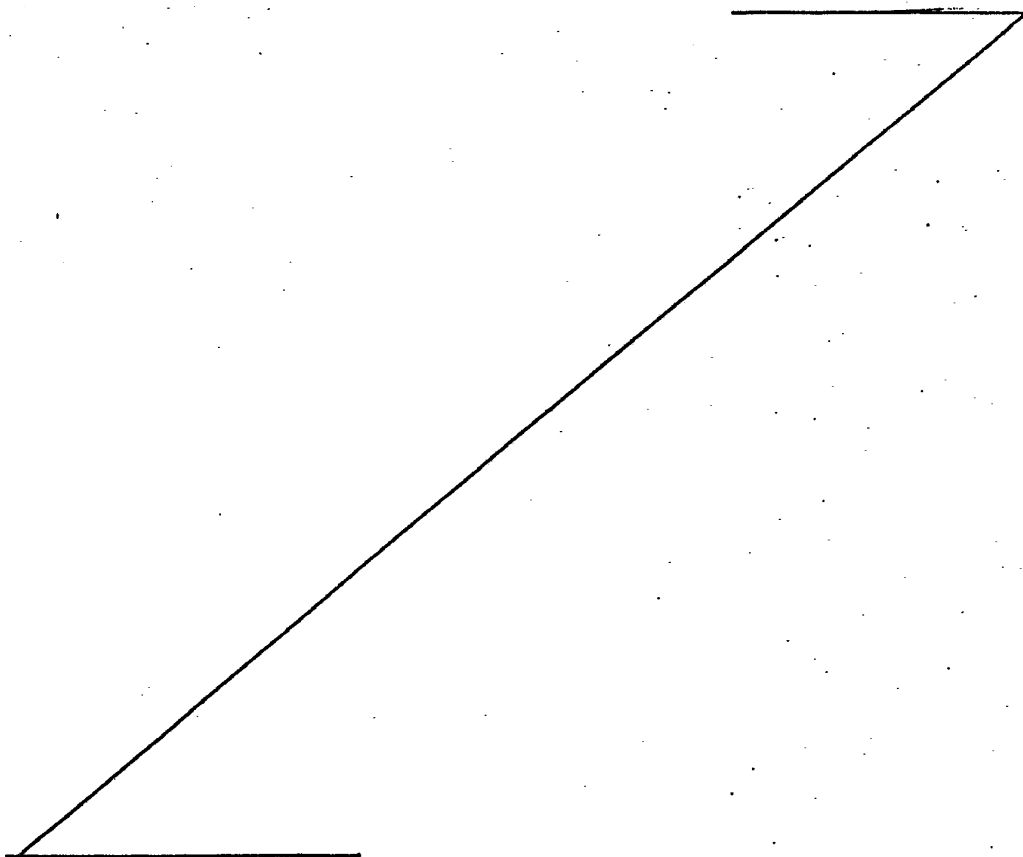
25.

30.

tonces indica el factor relativo en cuanto mejor es el efecto cardiosselectivo del compuesto segun la presente invención con relación a la sustancia comparativa.

5. Además, los valores ED-50 relativos para la inhibición de  $\beta_1$ -receptores (columna 2 de la tabla a continuación) son una medida para la eficacia de las sustancias a comprobar. Contra menor sean estos valores más eficaces son las sustancias, es decir, menor es la cantidad necesaria para provocar el efecto terapéutico.

10. La 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-acetanilida empleada como sustancia comparativa representa un preparado que se encuentra en el mercado como  $\beta$ -bloqueador, que lleva la denominación libre internacional "Practolol".



Sustancia comprobada	Inhibición de $\beta_1$ -receptores. ED 50 (mg/kg i.v.)	Inhibición relativa de $\beta_1$ receptores (Sustancia comparativa=100)	Inhibición de $\beta_2$ -receptores. ED 50 (mg/kg i.v.)	Inhibición relativa de $\beta_2$ -receptores. (sustancia comparativa = 100)	Cociente: ED50 inhibición de $\beta_2$ -receptores / ED50 inhibición de $\beta_1$ -receptores	Cociente con relación a la sustancia comparativa = 1
1-(4-n-propoxi-fenoxi)-3-(1-6-metil-piridil-3)-1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,011	4,6	1,80	6,81	171	1,5
1-(4-bromo-fenoxi)-3-(1-6-metil-piridil-3)-1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,074	31,1	-	-	-	-
1-(4-n-butoxi-fenoxi)-3-(1-6-metil-piridil-3)-1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,067	28,2	32,56	123,2	487	4,4
1-(4-n-pentiloxi-fenoxi)-3-(1-6-metil-piridil-3)-1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,057	29,9	7,74	29,2	136	1,2
1-(p-acetamido-fenoxi)-3-(1-6-metil-piridil-3)-1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol (como L-(+)-tartrato)	0,012	5,04	1,99	7,5	165	1,5
Sustancia comparativa: 4-(2-hidroxi-3 isopropil-amino-propoxi) acetanilida	0,238	100	26,505	100	110	1

Sustancia comprobada	Inhibición de $\beta_1$ -receptores. ED 50 (mg/kg i.v.)	Inhibición relativa de $\beta_1$ receptores (Sustancia comparativa=100)	Inhibición receptiva ED 50
1-(4-n-propoxi-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3- $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,011	4,6	1,
1-(4-bromo-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3- $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,074	31,1	
1-(4-n-butoxi-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3- $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,067	28,2	32,
1-(4-n-pentiloxi-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3- $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol	0,057	29,9	7,
1-(p-acetamido-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{6}$ -metil-piridil-3- $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol (como L-(+)-tartrato)	0,012	5,04	1,
Sustancia comparativa: 4-(2-hidroxi-3 isopropil-amino-propoxi) acetanilida	0,238	100	26,

Inhibición relativa de $\beta_1$ -receptores sustancia comparativa = 100	Inhibición de $\beta_2$ -receptores. ED 50 (mg/kg i.v.)	Inhibición relativa de $\beta_2$ -receptores. (sustancia comparativa = 100)	Cociente: ED50 inhibición de $\beta_2$ -receptores ED50 inhibición de $\beta_1$ -receptores	Cociente con relación a la sustancia comparativa = 1
4,6	1,80	6,81	171	1,5
31,1	-	-	-	-
28,2	32,66	123,2	487	4,4
29,9	7,74	29,2	136	1,2
5,04	1,99	7,5	165	1,5
10	26,505	100	110	1

Una tableta con un compuesto de la presente invención y 100 mg de peso total puede tener, por ejemplo, la siguiente composición:

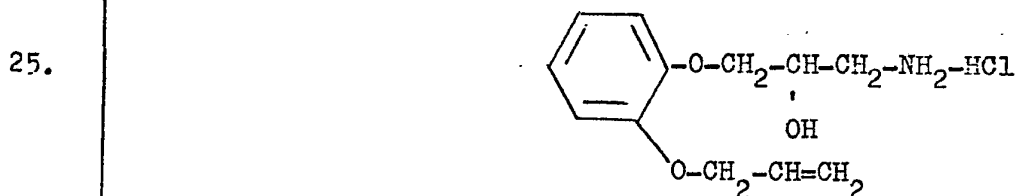
5. 5 mg de 1-(4-n-propoxi-fenoxi)-3-(1-(6-metil-piridil-3)-1-hidroxi-butil(3)-amino)-propan-2-ol
- 10 mg de ácido silícico coloidal (Aerosil <sup>®</sup>)
- 72,5 mg de lactosa DAB7
- 1,5 mg de gelatina
- 8,5 mg de fécula de maíz DAB7
10. 2,5 mg de estearato de magnesio USP XVIII

Según la gravedad del caso a tratar se pueden administrar a un paciente, por ejemplo, tres veces diarias 1 a 2 de estas tabletas.

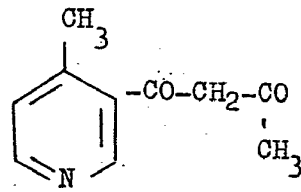
15. La obtención de los compuestos de fórmula general I se describe con mas detalle en los ejemplos siguientes. Los compuestos son frecuentemente aceites no destilables, por lo que en algunos casos no se indica ningún punto de fusión. En todos los casos se asegura, sin embargo, la estructura indicada por el análisis molecular y/o de resonancia infrarrojo
20. o bien nuclear.

EJEMPLO 1

5,2 g de hidrocloreuro de 1-(o-aliloxifenoxi)-3-amino-propan-2-ol



30. se suspenden en 70 cc de etanol, después se agregan 4,3 g de sal potásica de la 4-metil-nicotinoil-acetona



5.

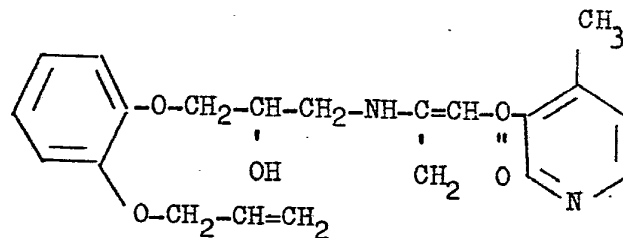
la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y finalmente se calienta durante 2 horas bajo reflujo. La suspensión se separa por succión y el residuo se lava con etanol. El filtrado, junto con el alcohol de lavado, se

10.

concentra por evaporación en vacío. Queda un residuo oleaginoso que solidifica después de breve tiempo. El aceite solidificado se trabaja, junto con el residuo que queda al lavar con alcohol, varias veces con agua y después se recristaliza en etanol. Se obtiene así el 1- $\beta$ -(4-metil-nicotinoil)-1-

15.

metil-vinilamino- $\gamma$ -3-(o-aliloxifenoxi)-propan-2-ol de fórmula:



20.

P.f. 111°C.

Análisis: (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

Calculado: C 69,1 H 6,8 N 7,3

25.

Encontrado: 69,3 6,6 7,1

Rendimiento: 69 % de la teoría.

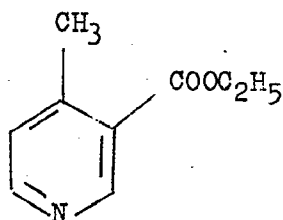
La 4-metil-nicotinoil-acetona necesaria se puede obtener, entre otros, como sigue:

30.

6,5 g de 4-metil-nicotinato de etilo  $\square$ obtenido de 3-ciano-4-metilpiridina con ácido sulfúrico concentrado y eta-

nol absoluto en el autoclave, análogo a las instrucciones de J.M. Bobbitt y D.A. Scola, J. Org. Chem., 25 560 (1.960)7.

5.



10.

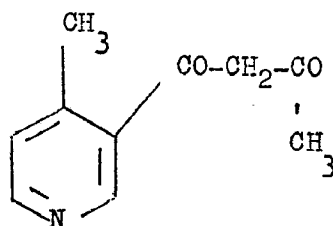
se disuelven en 50 cc de xileno absoluto, se agregan 4,5 g de terc.butilato potásico y después se gotean a 45°C 6,1 g de acetona anhidro. Se sigue agitando durante 1 hora, después se calienta durante 2 horas al reflujo. Se separa por destilación el etanol que se ha formado, así como la acetona residual, la solución xilénica se mezcla con agua, la fase acuosa se separa, la fase xilénica se lava aún dos veces con agua. Las fases acuosas reunidas se ajustan con ácido acético glacial a un pH de 4 y finalmente se ajusta con hidrogenocarbonato sódico a un pH de 5. Bajo este valor pH se obtiene un precipitado que se recristaliza una vez en agua.

15.

20.

Se obtiene así la 4-metil-nicotinoil-acetona

25.



del P.f. 70°C.

Análisis: (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>)

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

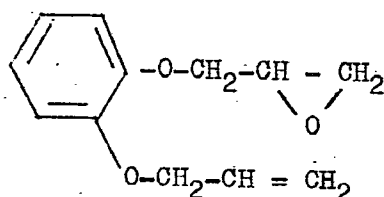
30.

Encontrado: 67,9 6,5 8,0

La 4-metil-nicotinoil-acetona se puede transformar con alcoholato potásico en la forma usual en su sal potásica.

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

5. 60 g de 1-(o-aliloxifenoxi)-2,3-epoxi-propano

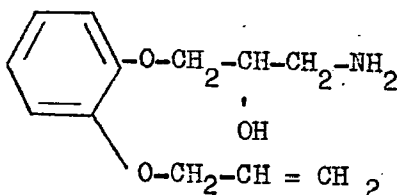


10.

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

15.

20. El residuo sólido se recrystaliza una vez en benceno. Se obtiene así el 1-(o-aliloxifenoxi)-3-amino-propan-2-ol



25.

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

La base se puede transformar, en la forma usual, con ácido clorhídrico etérico en el hidrocloreuro del 1-(o-aliloxifenoxi)-3-amino-propan-2-ol del p.f. 110°C.

30.

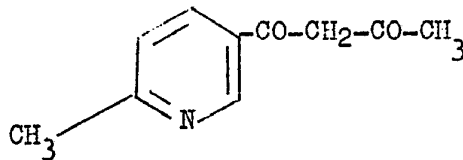
En forma correspondiente se pueden obtener también los siguientes productos de partida que, según el ejemplo anterior, se pueden emplear para el procedimiento de la presente invención:

5. 1-(4-n-propoxi-fenoxi-)2,3-epoxi-propano p.f. 43 - 45º  
1-(4-n-propoxi-fenoxi-)3-amino-propan-2-ol p.f. 99 - 101º  
1-(4-n-octiloxi-fenoxi-)2,3-epoxi-propano p.f. 46 - 48º  
1-(4-n-octiloxi-fenoxi-)3-amino-propan-2-ol p.f. 106 - 107º  
1-(4-n-benciloxi-fenoxi-)2,3-epoxi-propano p.f. 55º  
10. 1-(4-n-benciloxi-fenoxi-)3-amino-propan-2-ol p.f. 143 - 145º  
1-(4-n-amiloxi-fenoxi-)2,3-epoxi-propano p.f. 37 - 38º  
1-(4-n-amiloxi-fenoxi-)3-amino-propan-2-ol p.f. 101 - 103º

EJEMPLO 2

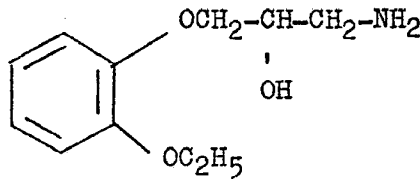
7,1 g de 6-metil-nicotinoil-acetona

15.



20.

9,3 g de 1-(o-etoxi-fenoxi)-3-amino-propan-2-ol racémico

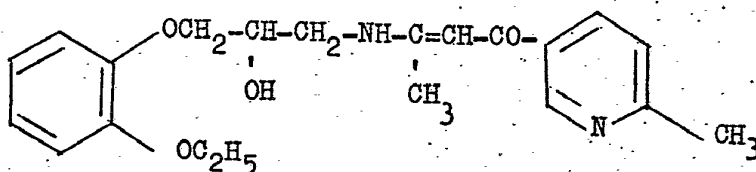


27.

y 60 cc de etanol se agitan durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución se evapora en vacío y el residuo se recristaliza en tolueno. Se obtienen así 12,6 g de 1-(6-metil-nicotinoil)-1-metil-vinilamino-3-(o-etoxi-fenoxi)-

30.

-propan-2-ol racémico de fórmula



5.

P.f. 99,5 - 101°C.

Análisis: (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

Calculado: C 68,1 H 7,1 N 7,5 O 17,3

Encontrado: 68,0 7,0 7,5 17,5

10.

La 6-metil-nicotinoil-acetona, empleada como sustancia de partida, se puede obtener como sigue:

270 g de 5-acetil-2-metil-piridina (obtenida según Angew. Ch. 67, pág. 398 de 1-metoxi-but-1-en-3-ona y 1-amino-but-1-en-3-ona), 5 litros de tolueno anhidro, 387 g de acetato de etilo y 537 g de terc.butilato potásico se agitan durante 20 horas a 40°C y a continuación se descompone con una mezcla de 3 litros de agua de hielo y 288 cc de ácido acético. Se separa y, en la forma usual, se obtienen de la solución toluénica 283,5 g de 6-metil-nicotinoil-acetona p.eb.

15.

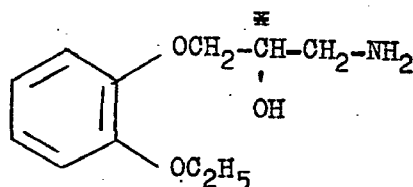
20.

108 - 117°/0,2 Torr, que cristaliza rápidamente y después de recrystalizar en ligroina funde a 57 - 58°C.

### EJEMPLO 3

Tratando en lugar del 1-(o-etoxi-fenoxi)-3-amino-propan-2-ol racémico su isómero levogiro

25.

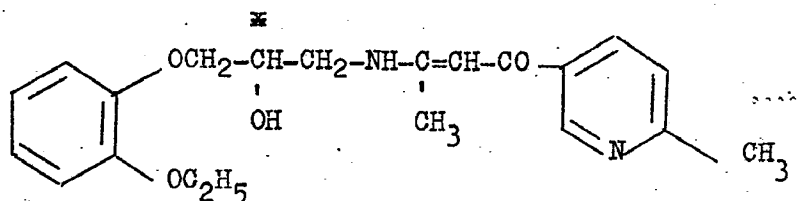


30.

en igual forma como se ha descrito en el ejemplo 2, se obtie-

ne el (-)-1-~~2~~-<sup>2</sup>-(6-metil-nicotinil)-1-metilvinilaminog<sup>7</sup>-3-  
 -(o-etoxi-fenoxi)-propan-2-ol levogiro

5.



P.f. 108 - 109°,  $\alpha_D^{25}$ : -5°.

Análisis: (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

10.

Calculado: C 68,1 H 7,1 N 7,5 O 17,3

Encontrado: 67,9 7,1 7,4 17,4

El 1-(o-etoxi-fenoxi)-3-amino-propan-2-ol levogiro, empleado como sustancia de partida, se puede obtener del racemato como sigue:

15.

20 g de 1-(o-etoxi-fenoxi)-3-amino-propan-2-ol (racémico) se disuelven en 295 cc de isopropanol y se mezcla con una solución de 7,1 g de ácido L (+)-tartárico en 100 cc de isopropanol, obteniéndose un precipitado blanco voluminoso.

20.

El producto blanco se separa por succión, se lava con isopropanol y se seca en vacío. Se obtienen así 26,7 g del tartrato (95 % de la teoría) del 1-amino-3-(o-etoxi-fenoxi)-propan-2-ol con un valor de giro óptico = +12°.

25.

Estos 26,7 g se recristalizan tres veces en una mezcla de 40 partes de dimetilformamida y 10 partes de agua. Se obtiene así, finalmente, el tartrato levogiro del 1-amino-3-(o-etoxi-fenoxi)-propan-2-ol (2 moles de amina por 1 mol de ácido tartárico) del valor de giro óptico -1° (p.f. 201°C).

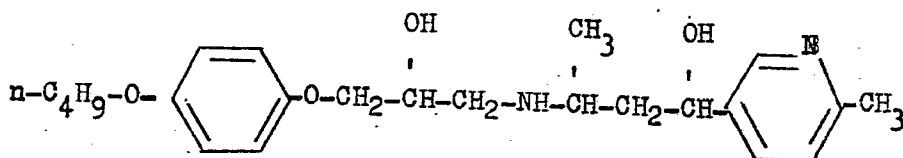
30.

4 g de la sal inamente pulverizada se suspenden en 60 cc de dioxano y, a temperatura ambiente (el calor de reacción se evacua por enfriamiento), se introduce durante 1/2 hora.

gas de  $\text{NH}_3$ . Se separa por succión del tartrato amónico y el filtrado de dioxano se concentra por evaporación en vacío. El residuo blanco sólido se recristaliza en ligroina. Se obtiene así el (-)-1-amino-3-(o-etoxi-fenoxi)-propan-2-ol levogiro del p.f.  $87^\circ\text{C}$ . Rendimiento: 2,6 g = 88 % de la teoría (calculado sobre el tartrato levogiro) valor de giro óptico =  $-5^\circ\text{C}$ .

#### EJEMPLO 4

En una suspensión de 7,3 g de 1-(4-n-butoxi-fenoxi)-3-amino-propan-2-ol (obtenido de p-butoxi-fenol con epiclorohidrina y reacción del producto de reacción con amoniaco) y 15,0 g de potasa anhidro en 100 cc de tolueno anhidro se introducen en pequeñas porciones 8,5 g de hidrocloreuro de 1-(2-metil-5-piridil)-3-cloro-butan-1-ol. La mezcla se agita durante 10 horas a temperatura ambiente y se sigue calentando durante 5 horas al baño María. Después de enfriar se separa la sal por succión y el filtrado se agita con agua y tanto ácido clorhídrico de manera que se ajusta un pH de 3 en la fase acuosa. La solución ácida se separa del tolueno y se lava con éster acético; se pone alcalino con potasa y se extrae varias veces con cloroformo. Mediante secado y evaporación de la solución cloroformica se obtienen 9,5 g de 1-(2-metil-5-piridil)-3-(1-[p-n-butoxi-fenoxi]-2-hidroxi-propil(3)-amino)-butan-1-ol en bruto de fórmula



como aceite, que se sigue purificando por cromatografía de co-

lumna.

Análisis: (C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

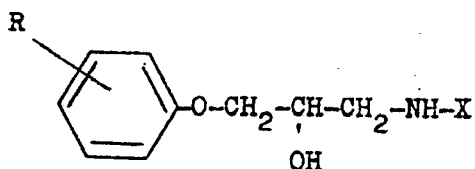
Calculado: C 68,6 H 8,5 N 7,0 O 15,9

Encontrado: 68,7 8,5 6,8 16,0

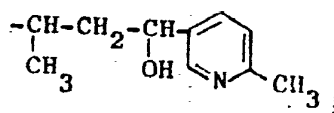
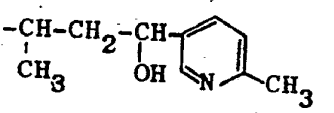
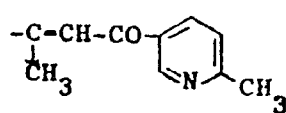
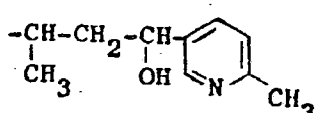
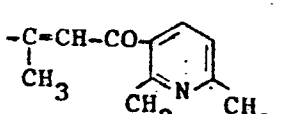
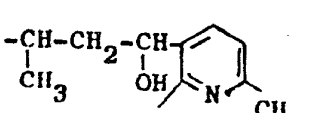
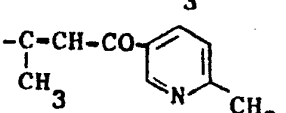
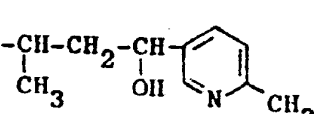
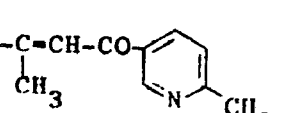
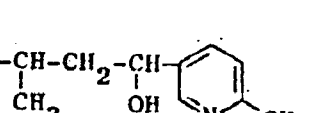
El hidrocloreuro de 1-(2-metil-5-piridil)-3-cloro-butan-1-ol empleado como sustancia de partida se obtiene como sigue:

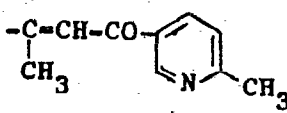
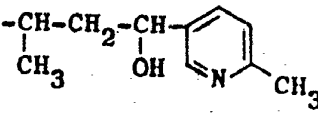
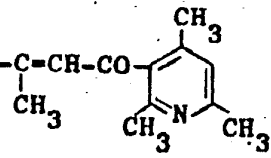
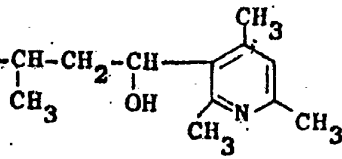

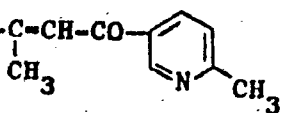

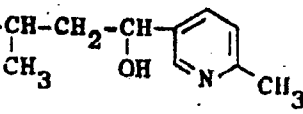
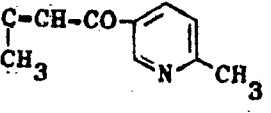
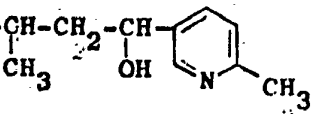
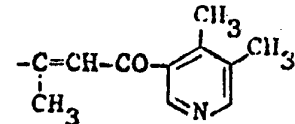
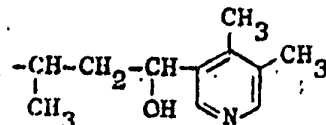
Una suspensión de la sal sódica de 6-metil-nicotinoil-acetona en tolueno anhidro se satura con ácido clorhídrico y después se hace reaccionar en forma conocida con cloruro tionílico. Del producto de reacción se obtiene por reducción el hidrocloreuro de 1-(2-metil-5-piridil)-3-cloro-butan-1-ol que se sigue empleando sin ulterior purificación.

Según las indicaciones de los ejemplos 1 a 4 se obtuvieron los siguientes compuestos:



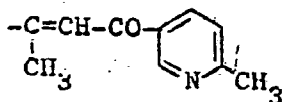
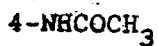
R	X	
2-Cl	$  \begin{array}{c}  -\text{C}-\text{CH}-\text{CO}- \\    \quad \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \quad \text{N} \\  \quad \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \text{CH}_3  \end{array}  $	P.f. 156-157°
2-Cl	$  \begin{array}{c}  -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\    \quad \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \\  \quad \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \text{N} \\  \quad \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \text{CH}_3  \end{array}  $	aceite
4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$  \begin{array}{c}  -\text{C}-\text{CH}-\text{CO}- \\    \quad \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \quad \text{N} \\  \quad \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \text{CH}_3  \end{array}  $	P.f. 148-149°
2-O-CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	$  \begin{array}{c}  -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\    \quad \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \\  \quad \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \text{N} \\  \quad \quad \quad   \\  \quad \quad \quad \text{CH}_3  \end{array}  $	aceite

	R	X	
5	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		aceite
	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		aceite
10	4-OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub> (n)		P.f. 111-112°
	4-OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub> (n)		P.f. 57-62°
15	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)		P.f. 116-117°
	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)		aceite
20	4-Br		P.f. 166-167°
	4-Br		aceite
25	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)		P.f. 112-114°
	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)		aceite

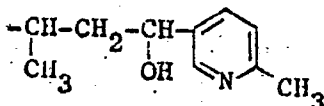
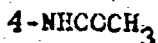
R	X	
5 4-OCH <sub>3</sub>		P.f. 128-129°
4-OCH <sub>3</sub>		aceite
10 4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)		P.f. 130-131°
4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)		aceite
15 4-OCH <sub>2</sub> - 		P.f. 142-143°
4-OCH <sub>2</sub> - 		aceite
20 4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)		P.f. 129-130°
4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)		aceite
25 4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)		P.f. 99-100°
30 4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)		aceite

R

X



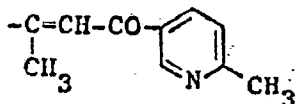
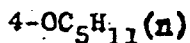
P.f. 190,5-191,5°



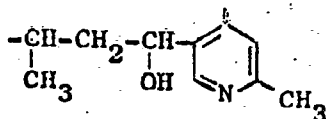
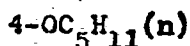
aceite; sal con 1/2 mol de ácido L-(+)-tartárico

P.f. 66-69°

(= L-(+)-tartrato neutro)



P.f. 137-138°

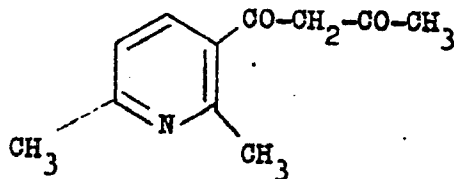


aceite

Obtención de las dicetonas de partida

Ejemplo A

Se calientan 2,5 litros de tolueno anhidro, 89,0 g de 3-acetil-2,6-lutidina, 109,0 g de acetato de etilo y 158 g de terc.butilato potásico bajo nitrógeno durante 1 hora a 60°C. La mezcla de reacción se vierte sobre 1/2 litro de agua de hielo y 81 cc de ácido acético, se separa y después de elaborar la capa toluénica, en la forma usual, se obtienen 107,9 g de 2,6-dimetil-nicotinoil-acetona



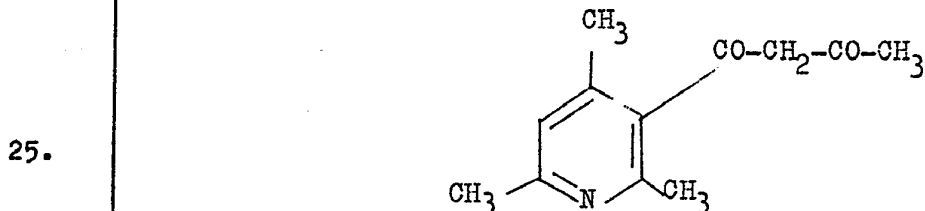
como aceite amarillento, p.eb. 100-104°/0,1 Torr.

La 3-acetil-2,6-lutidina empleada como sustancia de partida se puede obtener como sigue:

5. A una mezcla de 101,0 g de 2-amino-n-pent-2-en-4-ona, 139,0 g de 1,1-dimetoxi-butan-3-ona y 15,4 g de acetato amónico se agregan lentamente 28,5 cc de ácido acético glacial y se calienta durante 20 horas a 80°. Se diluye con 300 cc de agua, se acidifica con ácido sulfúrico al 50 % en exceso y con vapor de agua se separan por destilación reducidas cantidades de sustancias fácilmente volátiles. Después de enfriar se precipita de la solución clara acuoso-ácida con lejía la acetil-lutidina, se recoge en éter y se aísla en la forma usual. Se obtienen 90,5 g de 3-acetil-2,6-lutidina como aceite, p.eb. 126-128°/28 Torr.

15. Ejemplo B

- Una mezcla de 172,0 g de 3-acetil-colidina, 4,5 litros de tolueno anhidro, 195 g de acetato de etilo y 282,5 g de terc.butilato potásico se calienta bajo nitrógeno durante 4 horas a 100°C. La mezcla de reacción enfriada se vierte en 1/2 litro de agua de hielo y 140 cc de ácido acético, se separa y en la forma usual se obtienen 186,1 g de 2,4,6-trimetil-nicotinoil-acetona



como aceite, p.eb. 98-107°/0,2 Torr.

30. Ejemplo C

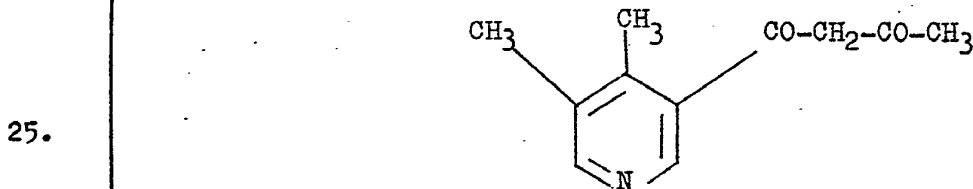
Una solución de yoduro de magnesio metílico (obtenida

- de 18,0 g de virutas de magnesio, 600 cc de dietiléter anhidro y 113,0 g de ioduro metílico) se gotea en corriente de nitrógeno, a 20-30°, en una mezcla de 79,3 g de nitrilo de ácido 4,5-dimetilnicotínico y 400 cc de 1,2-dimetoxi-etano.
5. Bajo separación por destilación del dietiléter se calienta a 80° y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Se vierte sobre hielo y el ácido clorhídrico en exceso se extrae con éter y la solución clara, acuoso-ácida, se pone alcalina con amoníaco acuoso. Extrayenso con éter y elaborando en la forma usual se obtienen 28,3 g de 3-acetil-4,5-lutidina como aceite, p.eb. 74-80°/0,1 Torr.
- 10.

El nitrilo de ácido 4,5-dimetil-nicotínico empleado como sustancia de partida se puede obtener de -metil-aceto-acetato de etilo. Así se obtienen en buenos rendimientos:

15. 5-ciano-6-hidroxi-3,4-dimetil-piridona(2) p.f. 279-280°  
5-ciano-2,6-dicloro-3,4-lutidina p.f. 77-79°  
nitrilo de ácido 4,5-dimetil-nicotínico, aceite, p.eb. 86 -  
-89°/0,2 Torr.

20. En la reacción de 3-acetil-4,5-lutidina con acetato de etilo, en igual forma como se ha descrito en el ejemplo 4, se obtiene en un rendimiento del 73 % la 4,5-dimetil-nicotinoil-acetona



como cristales amarillentos, p.f. 46-48° (en n-hexano).

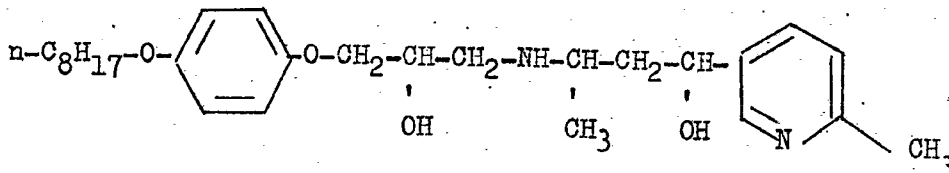
Ejemplo 5

30. (Transformación de un compuesto obtenido según la pre-

sente invención en un producto de condensación de aldehído).

2,0 g de 1-(4-n-octiloxi-fenoxi)-3-(1-[6-metil-piridil-3]-1-hidroxi-butil-3-(amino)-propan-2-ol

5.



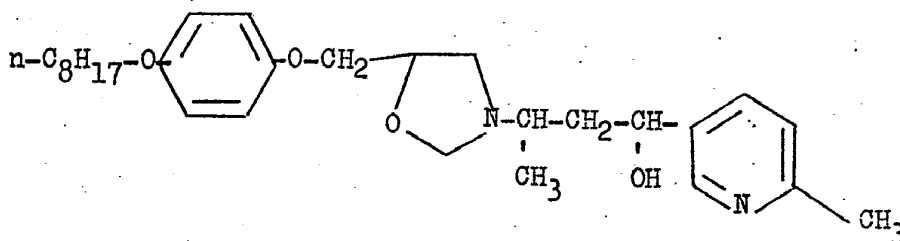
10.

20 cc de alcohol etílico y 0,45 cc de una solución acuosa al 39 % de formaldehído se calientan durante 4 horas bajo resplando. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recoge en 200 cc de ligroina. Mediante evaporación de la solución de ligroina clarificada con poco carbón activo se obtienen

15.

1,9 g de 3-(1-hidroxi-1-[6-metil-piridil-3]-butil-3)-5-(4-n-octiloxi-fenoximetil)-oxazolidina

20.



como aceite incoloro.

Análisis: (C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

25.

Calculado: C 71,5 H 9,0 N 5,9 O 13,6

Encontrado: 71,7 8,9 5,8 13,7

30.

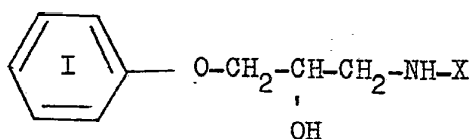
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no al-

teren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

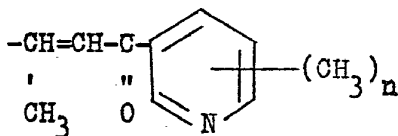
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, de fórmula general I

5.



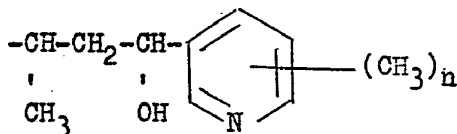
10.

donde X significa



ó

15.



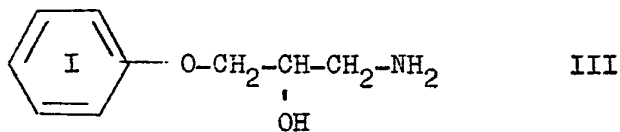
20.

n significa 1, 2 ó 3 y el núcleo fenilico I puede estar sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, benciloxi, 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,

25.

y sus productos de condensación de aldehido y sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de fórmula general III

30.

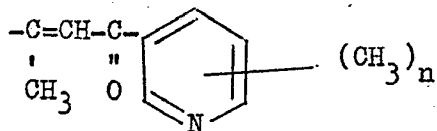


se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV:



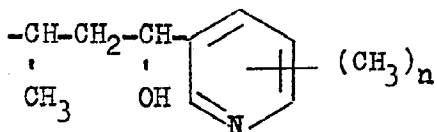
donde X significa:

5.



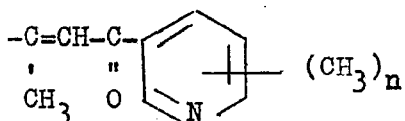
6

10.



e Y significa halógeno y, siempre que X signifique

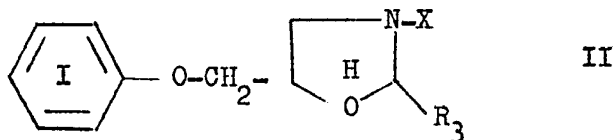
15.



20.

también puede significar  $-\text{OH}$ ,  $-\text{ONa}$ ,  $-\text{OK}$ , y porque el compuesto que se forma, se hace reaccionar en caso dado con un aldehído de fórmula  $\text{R}_3\text{-CHO}$ , donde  $\text{R}_3$  significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, a una oxazolidina de fórmula II

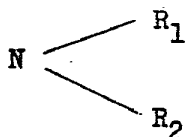
25.



30.

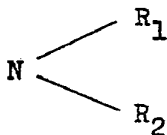
o en caso dado con un ácido a una sal de adición de ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean aquellos productos de partida en los cuales el núcleo fenílico I está sustituido una, dos o tres veces por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueni-  
5. lo o alquinilo, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalqueni-  
lo con tamaño de anillos, en cada caso, de 5 a 8 átomos de carbono, alcoxi con hasta 8 átomos  
de carbono, alqueniloxi o alquiniloxi, en cada caso, con  
10. hasta 5 átomos de carbono, fenilo, halógeno o el resto



15. donde  $R_1$  significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono aci-  
lo con hasta 11 átomos de carbono y  $R_2$  significa hidrógeno o  
alquilo con hasta 4 átomos de carbono.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 o 2, caracterizado porque se emplean aquellos productos de  
20. partida que en el núcleo fenílico I están sustituidos por me-  
tilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo, metalilo, crotilo,  
ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, metoxi, etoxi,  
propoxi, isopropoxi, butoxi, n-pentiloxi, aliloxi, metalilo-  
xi, propargiloxi, n-octiloxi, fenilo, cloro, bromo o el res-  
25. to



donde  $R_1$  significa metilo, etilo, acetilo, o benzoilo y el

resto R<sub>2</sub> significa hidrógeno, metilo o etilo.

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

5. Esta Memoria consta de 33 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 ENE. 1977

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR  
AKTIENGESELLSCHAFT.

RODRIGUEZ ACEBO Y NOLAN  
D. de. Firmados L. Gasta Fontán

