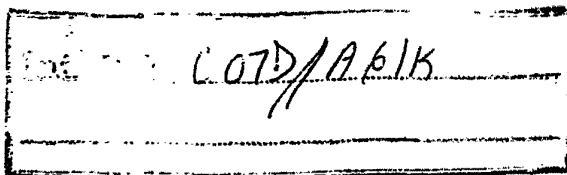


433.129



PATENTE DE INVENCION

Ref. 2993 II.

Memoria Descriptiva

sobre:

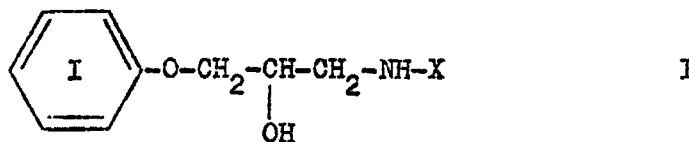
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
1-FENOXI-3-AMINO-PROPAN-2-OL.

=====

Solicitante: CASELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en Hanauer Landstrasse 526,
6000 Frankfurt a.M.-Fechenheim, Republica Federal Alemana.

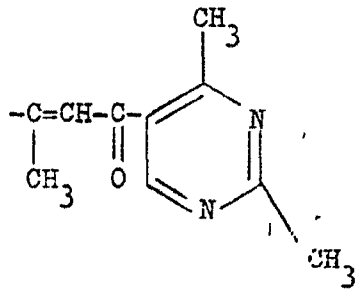
=====

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



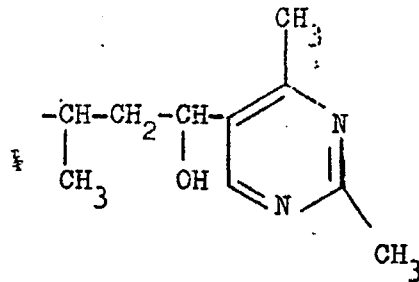
donde X significa:

5



6

10



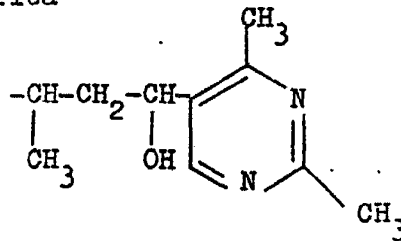
15

y el núcleo fenílico I también puede estar sustituido una, dos ó tres veces, especialmente por alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, alquenilo, alquinoxilo, benciloxi, fenilo, halógeno ó el resto -NR₁R₂, donde R₁ significa alquilo ó acilo y R₂ significa hidrógeno ó alquilo, sus productos de condensación de aldehído y sus sales de adición de ácido.

20

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

25



Dentro del margen de la presente invención se entienden bajo los compuestos de fórmula general I también los posibles estereoisómeros y compuestos ópticamente activos y las mezclas de los mismos, especialmente el racemato.

5

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

alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, terc.butilo;

10

alquenilo con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente vinilo, alilo, metalilo, crotilo;

alquinilo con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, propargilo;

15

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;

20

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.

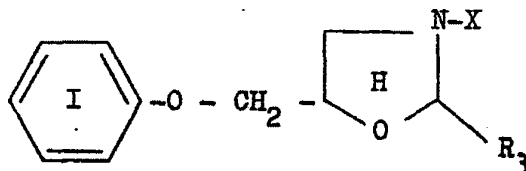
Halógeno: preferentemente fluor, cloro ó bromo.

25

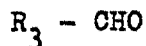
Los restos alquilo para R_1 ó R_2 poseen preferentemente 1 a 2 átomos de carbono. Bajo el resto acilo

para R_1 se entiende el resto carbonilo derivado de un ácido carboxílico aromático ó alifático, sustituido por arilo ó alquilo, con hasta 11 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoi-
5 lo, naftoilo, fenilacetilo, preferentemente, sin embargo, acetilo ó benzoilo.

Los productos de condensación de aldehído de los compuestos de fórmula general I son las oxazolidi-
10 nas de fórmula II



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



20 donde R_3 significa hidrógeno ó un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono.

Para la formación de las sales con los compues-
tos de fórmula general I son adecuados los ácidos inor-
gánicos y orgánicos. Acidos adecuados son, por ejemplo,
25 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico,

5 vente ó dispersante adecuado en el cual están disueltos
ó bien suspendidos los reactantes. Tales disolventes ó
dispersantes son, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos,
tales como por ejemplo, benceno, tolueno, xileno; ceto-
nas, por ejemplo, acetona, metil-etil-cetona; hidrocar-
buros halogenados, por ejemplo, cloroformo, tetracloro-
10 carbono, clorobenceno, cloruro metilénico; éteres, ta-
les como por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano; sulfó-
xidos, tales como, por ejemplo, sulfóxido dimetílico;
15 amidas terciarias de ácido, tales como, por ejemplo, di-
metilformamida y N-metilpirrolidona.

 Como disolventes se emplean especialmente los
disolventes polares, tales como, por ejemplo, alcoholes.
Alcoholes adecuados son, por ejemplo, metanol, etanol,
15 isopropanol, terc.butanol, etc. La reacción se efectúa
a temperaturas de 20°C hasta la temperatura de reflujo
del disolvente ó dispersante empleado. La reacción se
desarrolla frecuentemente a temperaturas de 40 a 50°C.

 Puede ser ventajoso emplear el compuesto de
20 partida de fórmula general XIV en un exceso uno a 10 ve-
ces molar y/ó agregar el componente de reacción de fór-
mula general XV en forma disuelta ó bien suspendida al
componente de reacción disuelto ó suspendido de fórmula
general XVI. La proporción molar entre los compuestos
25 de fórmula general XV y XVI puede ser de 1 : 1 a 1 : 10

En presencia de un compuesto de fórmula general XIII se puede realizar la reacción en presencia de aceptores de ácido, tales como potasa, sosa, etc. Sin el agente aceptor de ácido se obtienen generalmente los hidróhaluros de los compuestos de fórmula general I.

La obtención de los compuestos de partida de fórmula general XVI se describe en los ejemplos.

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-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 mas 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.

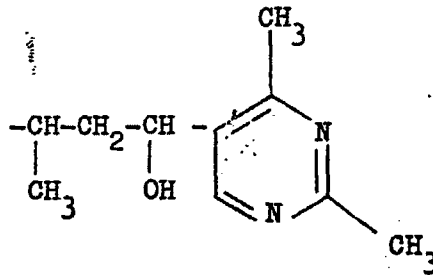
Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general I se pueden obtener en forma en sí conocida de los componentes. Para ello es, por lo general, ventajoso el empleo de un diluyente obteniéndose en caso de un exceso en ácido por lo general las di-sales de los compuestos de fórmula general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

de ácido se obtienen bien mediante adición dirigida de so-
lo 1 mol de ácido ó por hidrólisis parcial de las disa-
les de adición de ácido.

5 Los compuestos de fórmula general I, sus pro-
ductos de condensación de aldehído II y sus sales de adi-
ción de ácido, farmacéuticamente compatibles, poseen valio-
sas propiedades farmacéuticas. Así son adecuados, por e-
jemplo, para el tratamiento ó profilaxis de enfermedades
cardíacas. Además poseen, en parte, propiedades β -adre-
10 nolíticas ó antiarrítmicas fuertemente pronunciadas. Los
compuestos se pueden emplear, por lo tanto, por si solos,
en mezcla entre sí ó en mezcla con excipientes ó diluyen-
tes farmacéuticamente aceptables como preparados farmacéu-
ticos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar
15 en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones,
suspensiones ó emulsiones, acuosas ú oleaginosas, solucio-
nes ó suspensiones acuosas ú oleaginosas inyectables, pol-
vos dispersables ó mezclas aerosol. Los preparados farma-
céuticos pueden contener, además de los compuestos de fór-
20 mula general I, también una ó varias otras sustancias far-
macológicamente activas, por ejemplo, agentes tranquili-
zantes, tales como, por ejemplo, luminal, meprobamato, ó
cloropromazina; vasodilatadores, tales como, por ejemplo,
trinitrato de glicerina y carbocromeno; diuréticos tales
25 como, por ejemplo, corotiazida; agentes tonificadores del

corazón, tales como preparados de digitalis; agentes hipotensivos, tales como, por ejemplo, alcaloides de rauwolfia, bronquodilatadores y agentes simpatomiméticos, tales como por ejemplo, isoprenalina y afedrina.

5 De los compuestos obtenibles según la presente invención de fórmula general I tienen especial preferencia aquellos en los cuales X tiene el significado de



15 El efecto bloqueador de los compuestos de la presente invención sobre los β_1 -receptores del corazón y sobre los β_2 -receptores de los vasos se comprobó de la manera siguiente:

20 En perros bastardos de ambos sexos se midió en una narcosis de cloráosa-uretano-morfina la presión sanguínea en el ventrículo izquierdo y la señal de presión se diferencia mediante un calculador análogo (BRUSH Instruments, Cleveland/Ohio) y, entre otros, se registró la velocidad del aumento de la presión (Dp/dt). Además se
25 midió el riego sanguíneo de una Arteria femoralis median-

te un Flowmeter electromagnético (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 max.) con relación al valor Cero se iniciaron mediante administración i.v. de isoproterenol (0,5 gamma/kg) un conocido simpaticomimético (reacción β_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 β_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 β -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 ED 50 de la inhibición de los β_1 -receptores (mg/kg i.v.) y los valores ED 50 de la inhibición de los β_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

20

25

ED 50 a 100. El cociente formado del ED 50 de la inhibición de los β_2 -receptores y del ED 50 de la inhibición de los β_1 -receptores representa una medida para el efecto cardiselectivo de las sustancias a comprobar. Contra mayor sea este cociente mejor es el efecto cardiselectivo. Si el cociente de la sustancia comparativa 4-(2-hidróxi-3-isopropilamino-propoxi)-acetanilida se pone igual a 1, entonces indica el factor relativo en cuanto mejor es el efecto cardiselectivo del compuesto según la presente invención con relación a la sustancia comparativa.

Además, los valores ED-50 relativos para la inhibición de β_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 mas eficaces son las sustancias, es decir, menor es la cantidad necesaria para provocar el efecto terapéutico.

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

Sustancia comprobada

| | | | | | | |
|---|--------|------|--------|------|-----|------|
| 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)- 3-(1-[p-n-propoxi-fenoxi]- -2-hidroxi-propil(3)-amino)- -butan-1-ol | 0,0036 | 1,5 | 0,48 | 1,8 | 133 | 1,2 |
| 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)- 3-(1-[p-acetamido-fenoxi]- -2-hidroxi-propil(3)-amino)- -butan-1-ol | 0,015 | 6,3 | 4,23 | 15,9 | 287 | 2,5 |
| 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)- 3-(1-[p-n-butoxi-fenoxi]- 2-hidroxi-propil(3)-amino)- butan-1-ol | 0,075 | 31,5 | 9,53 | 35,9 | 127 | 1,14 |
| 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)- 3-(1-[p-n-pentiloxi-fenoxi]- 2-hidroxi-propil(3)-amino)- butan-1-ol | 0,020 | 8,4 | 4,53 | 17 | 225 | 2,02 |
| Sustancia comparativa: | | | | | | |
| 4-(2-hidroxi-3-isopropil- amino-propoxi) acetanilida | 0,238 | 100 | 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 mg. de 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-(1-[p-acetamido-fenoxi]-2-hidroxi-propil(3)-amino)-butan-1-ol
- 10 mg. de ácido silícico coloidal (aerosil)
- 72,5 mg. de lactosa DAB7
- 1,5 mg. de gelatina
- 8,5 mg. de fécula de maíz DAB7
- 2,5 mg. de estearato de magnesio USPXVIII

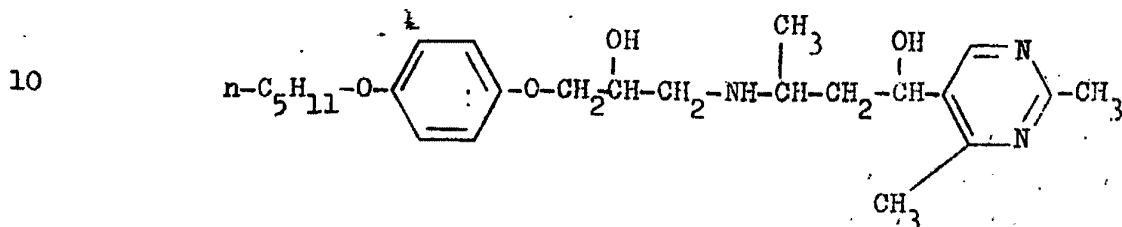
Según la gravedad del caso a tratar se pueden administrar a un paciente, por ejemplo, tres veces diarias 1 a 2 de estas tabletas.

- La obtención de los compuestos de fórmula general I se describe a continuación 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 el espectro infrarrojo ó de resonancia nuclear.

EJEMPLO 1

- 5,0 g. de 1-(2,4-dimetil-5-piridil)-3-amino-n-

-butanol, 50 cc. de etanol (al 96 %) y 9,1 g. de 1-(4-n-
-amiloxi-fenoxi)-2,4-epoxi-propano se agitan durante 20
horas a temperatura ambiente y a continuación se calien-
ta durante 3 horas a 40°C. Mediante evaporación de la
mezcla de reacción en vacío se obtienen 13,5 g. de 1-
-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-(1-[p-n-amiloxi-fenoxi]-
-2-hidroxi-propil(3)-amino)-butan-1-ol en bruto de fórmu
la:



como aceite que se sigue purificando por vía de cromato-
grafía de gel. Punto de fusión del 1/2-naftalin-1,5-disul-
fonato:

Análisis: (C₂₄H₃₇N₃O₄)

Calculado: C 66,8 H 8,6 N 9,7 O 14,8

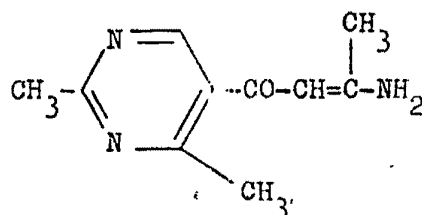
Encontrado: 66,6 8,6 9,6 15,0

20 El 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-amino-n-buta
nol empleado arriba como producto de partida se obtiene
de la manera siguiente:

25 19,6 g. de (2,4-dimetil-5-pirimidilcarbonil)-
-acetona, 200 cc. de etanol y 0,3 g. de bromuro amónico
se saturan a 50° con amoníaco y continuando la introduc-

ción de amoníaco se calienta durante 20 horas a 50°. En la solución así obtenida de 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-amino-but-2-en-ona de fórmula

5

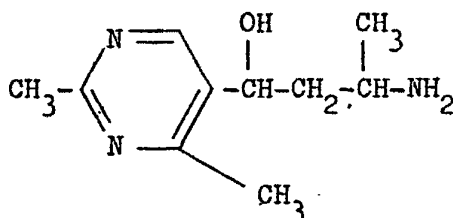


10

(p.f. 93 - 94°, recristalizado en tolueno/ligroina) se introducen en porciones en el transcurso de una hora 8,0 g. de boronato sódico y la mezcla se agita durante 7 horas a 70°C. El disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se recoge en solución acuosa de potasa (20 %) y pentanol-1. Después de elaborar en la forma usual se obtiene de la solución pentanólica 18,5 g. de 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-amino-n-butanol en bruto de fórmula

15

20



25

como aceite, que se puede seguir purificando por cromatografía de columna.

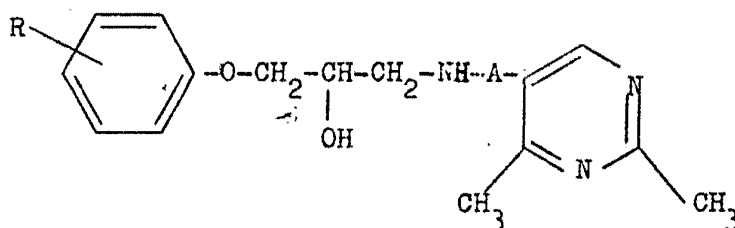
Análisis: (C₁₀H₁₇N₃O)

Calculado: C 61,5 H 8,8 N 21,5 O 8,2

Encontrado: 61,4 8,8 21,3 8,4

En igual forma como descrito en el anterior ejemplo 1 se obtienen las sustancias siguientes:

5


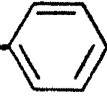


| R | A | |
|------|---|-----------------|
| 2-Cl | $\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | p.f. 118 - 119° |
| 2-Cl | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |
| 4-Cl | $\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | p.f. 103 - 105° |
| 4-Cl | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |

| R | A | |
|---------------------------------------|---|-----------------|
| 4-OCH ₃ | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | p.f. 113 - 115° |
| 4-OCH ₃ | $\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \\ CH_3 \quad OH \end{array}$ | aceite |
| H | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | aceite |
| H | $\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \\ CH_3 \quad OH \end{array}$ | aceite |
| 4-OC ₃ H ₇ (n) | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | p.f. 88 - 90° |
| 4-OC ₃ H ₇ (n) | $\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \\ CH_3 \quad OH \end{array}$ | aceite |
| 4-OC ₃ H ₇ (i) | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | p.f. 80 - 82° |
| 4-OCH ₃ H ₇ (i) | $\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \\ CH_3 \quad OH \end{array}$ | aceite |

| R | A | |
|---------------------------------------|---|-----------------------------|
| 2-OCH ₃ | $\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | p.f. 118 - 119 ^o |
| 2-OCH ₃ | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |
| 3-OC ₄ H ₉ (n) | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |
| 3-OC ₄ H ₉ (n) | $\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | aceite |
| 2-F | $\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | p.f. 63 - 65 ^o |
| 2-F | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |
| 4-OC ₈ H ₁₇ (n) | $\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | p.f. 68 - 69 ^o |
| 4-OC ₈ H ₁₇ (n) | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |

| R | A | |
|---------------------------------------|---|-----------------|
| 4-C(CH ₃) ₃ | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | p.f. 119 - 120° |
| 4-C(CH ₃) ₃ | $\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \\ CH_3 \quad OH \end{array}$ | aceite |
| 3-Cl | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | p.f. 121 - 123° |
| 3-Cl | $\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \\ CH_3 \quad OH \end{array}$ | aceite |
| 3-OCH ₃ | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | aceite |
| 3-OCH ₃ | $\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \\ CH_3 \quad OH \end{array}$ | aceite |
| 4-OC ₅ H ₁₁ (n) | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | p.f. 86 - 87° |
| 4-Br | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | p.f. 65 - 66° |

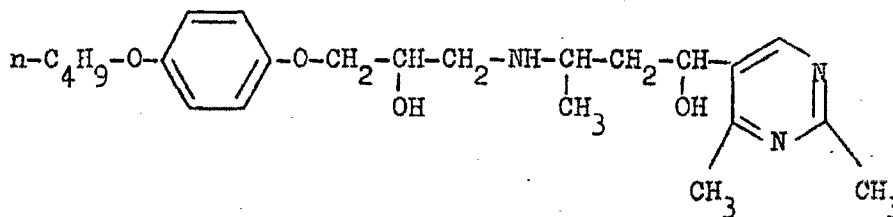
| R | A | |
|--|---|-----------------|
| 4-Br | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |
| 4-OC ₂ H ₅ | $\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | p.f. 113 - 115° |
| 4-OC ₂ H ₅ | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |
| 4-OCH ₂ -  | $\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | p.f. 86 - 87° |
| 4-OCH ₂ -  | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |
| 2-OC ₂ H ₅ | $\begin{array}{c} \text{-C=CH-CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | p.f. 105 - 106° |
| 2-OC ₂ H ₅ | $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$ | aceite |

| R | A | |
|--------------------------------------|---|--|
| 4-OC ₄ H ₉ (n) | $\begin{array}{c} -C=CH-CO- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | p.f. 81 - 83° |
| 4-OC ₄ H ₉ (n) | $\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \\ CH_3 \quad OH \end{array}$ | aceite sal con 1/2 mol de ácido naftalin-1,5-disulfónico p.f. 163-167° (descomp.) |
| 4-NHCOCH ₃ | $\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \\ CH_3 \quad OH \end{array}$ | aceite sal con 1/2 mol de ácido L(+)-tartárico, p.f. 83-87° (descomp.) |

EJEMPLO 2

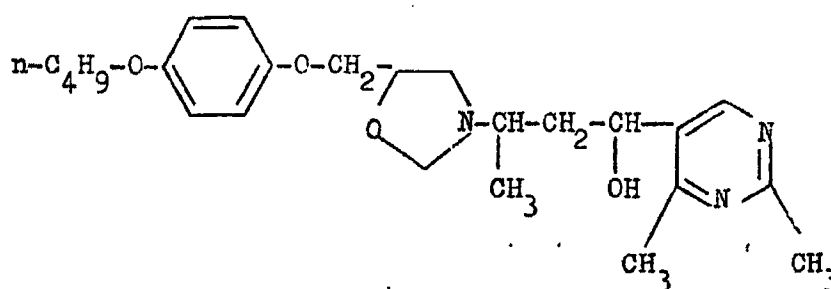
(Obtención de un producto de condensación de aldehído de un compuesto obtenido según la presente invención).

2,2 g. de 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-(1-[p-n-butoxi-fenoxi]-2-hidroxi-propil-3-amino)-butan-1-ol de fórmula



se calientan con 20 cc. de etanol y 0,55 cc. de una solu-

ción acuosa al 39 % de formaldehído durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se recoge en 200 cc. de ligroína. Mediante evaporación de la solución aclarada con poco carbón activo se obtienen 1,7 g. de 3-(1-hidroxi-1-[2,4-dimetil-5-pirimidil]-3-butíl)-5-(4-n-butiloxi-fenoximetil)-oxazolidina de fórmula



como aceite incoloro.

Análisis: (C₂₄H₃₅N₃O₄)

Calculado: C 67,1 H 8,2 N 9,8 O 14,9

Encontrado: 67,0 8,2 9,60 15,1

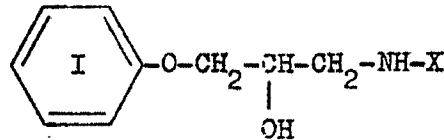
N O T A

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 alteren su principio fundamental. También debe hacerse constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Luxemburgo, con fecha.

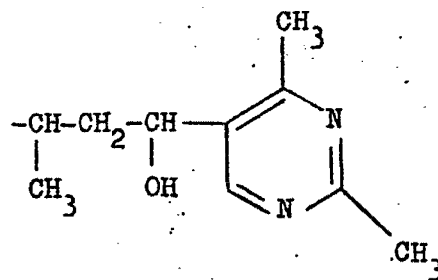
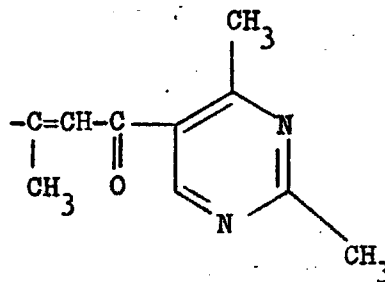
20 de Diciembre de 1.973, bajo el número 34.570, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-FENOXI-3-AMINO-PROPAN-2-OL; caracterizándose por lo siguiente:

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

I:

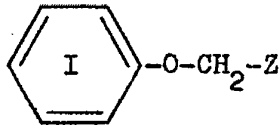


donde X significa:



y el núcleo fenílico puede estar sustituido una, dos ó tres veces por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcxi, alqueniloxi, alquiniloxi, benciloxi, fenilo, halógeno ó el resto $-NR_1R_2$, donde R_1 significa alquilo ó acilo y R_2 significa hidrógeno ó alquilo, y sus productos de condensación de aldehído y sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de fórmula general:

10



XV

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general XVI:

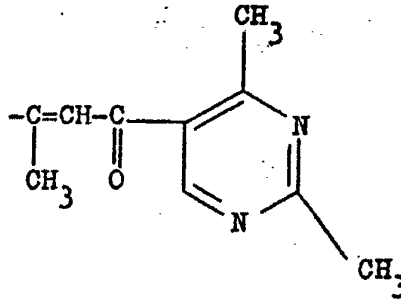
15



XVI

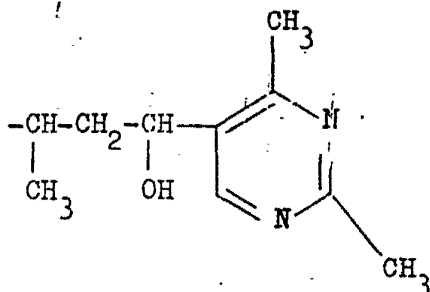
donde X significa:

20



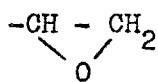
6

5

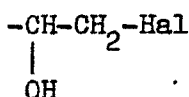


y Z significa:

10



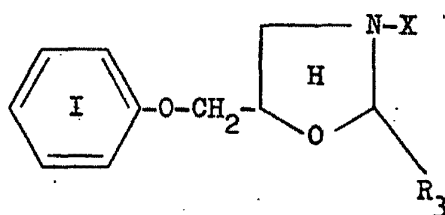
ó



15

y Hal significa halógeno, y en caso dado el compuesto que se forma, se hace reaccionar con un aldehído de fórmula $\text{R}_3\text{-CHO}$, donde R_3 significa hidrógeno ó un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, para formar una oxazolidina de fórmula II:

20



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

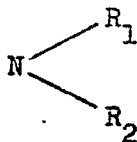
5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean aquellos productos de partida en los cuales el núcleo fenílico I está sustituido una, dos ó tres veces por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo ó alquinilo, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo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



donde R₁ significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ó acilo con hasta 11 átomos de carbono y R₂ significa hidrógeno ó alquilo con hasta 4 átomos de carbono.

20 3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se emplean aquellos productos de partida que en el núcleo fenílico I están sustituidos por metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo, metalilo, crotilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-penteno, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, buto- 25 xi, n-pentiloxi, aliloxi, metaliloxi, propargiloxi, n-oc

tiloxi, fenilo, cloro, bromo ó el resto



5 donde R_1 significa metilo, etilo, acetilo ó benzoilo y el resto R_2 significa metilo ó etilo.

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

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

27 AGO. 1976

Madrid

CASELLA FARBWERKE MAINKUR
AKTIENGESELLSCHAFT.

GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ

p. p. Firmado: L. García Fernández

