

433130

Int. Cl. C.07 D // A61K

PATENTE DE INVENCION

Ref. 2993 III.

Memoria Descriptiva

sobre:

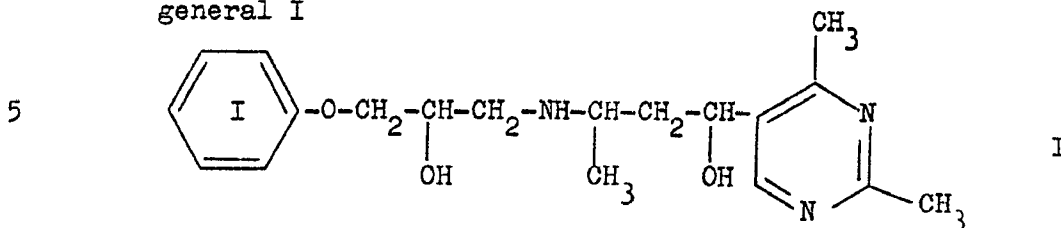
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
1-FENOXI-3-AMINO-PROPAN-2-OL.

=====

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

=====

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



donde el núcleo fenílico I también puede estar sustituido una, dos ó tres veces, especialmente por alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, benciloxi, fenilo, halógeno ó el resto $-NR_1R_2$, donde R_1 significa alquilo ó acilo y R_2 significa hidrógeno ó alquilo, sus productos de condensación de aldehído y sus sales de adición de ácido.

Los sustituyentes del núcleo fenílico I pueden ser iguales ó diferentes.

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.

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

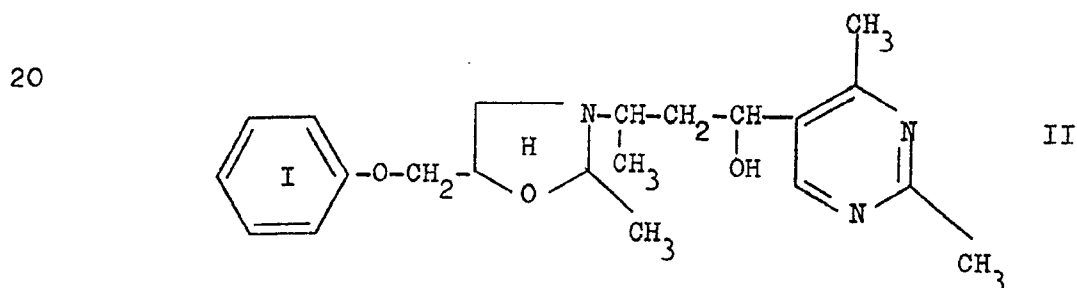
- alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, terc.butilo;
- alqueno con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente vinilo, alilo, metalilo, crotilo;
- alquino con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, propargilo;
- cicloalquilo con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ciclopentilo y ciclohexilo;
- cicloalqueno con un tamaño de anillo de 5 a 8 átomos

de carbono, preferentemente ciclopentenilo;
alcoxi con hasta 8 átomos de carbono, alqueniloxi y al-
quiniloxi, en cada caso con hasta 5 átomos de carbono,
preferentemente metoxi, etoxi, n- e i-propoxi, butoxi,
5 n-pentiloxi, n-octiloxi, aliloxi, metaliloxi, prepargilo-
xi, benciloxi.

Halógeno: preferentemente fluor, cloro ó bromo.

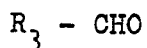
Los restos alquilo para R_1 ó R_2 poseen prefe-
rentemente 1 a 2 átomos de carbono. Bajo el resto acilo
10 para R_1 se entiende el resto carbonilo derivado de un
ácido carboxílico aromático ó alifático, sustituido por
arilo ó alquilo, con hasta 11 átomos de carbono, por
ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoí-
lo, naftoilo, fenilacetilo, preferentemente, sin embargo,
15 acetilo ó benzoilo.

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



25 que se forman en la condensación de los compuestos de

fórmula I con un aldehído de fórmula



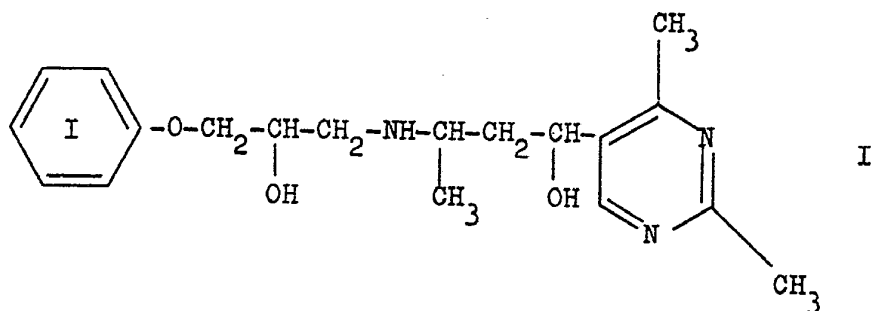
5 donde R_3 significa hidrógeno ó un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono.

Para la formación de las sales con los compues-
tos de fórmula general I son adecuados los ácidos inorgá-
nicos y orgánicos. Ácidos adecuados son, por ejemplo,
10 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, sul-
fúrico, oxálico, láctico, tartárico, acético, salicíli-
co, benzóico, cítrico, adípico ó naftalin-1,5-disulfóni-
co. Se da preferencia a las sales de adición de ácido
farmacéuticamente compatibles.

15 Los núcleos fenílicos I de los siguientes for-
madores de fórmula, pueden estar sustituidos como ante-
riormente indicado en la fórmula general I.

Los compuestos de fórmula general I

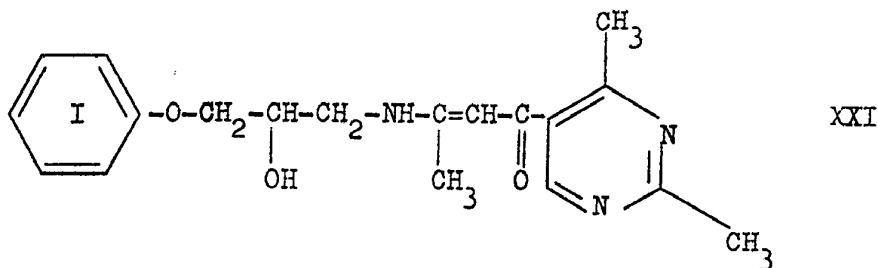
20



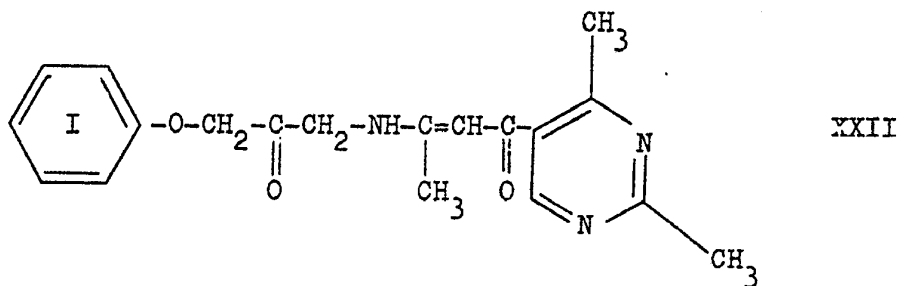
25

se obtiene según la presente invención hidrogenando un compuesto de fórmulas generales XXI, XXII ó XXIII:

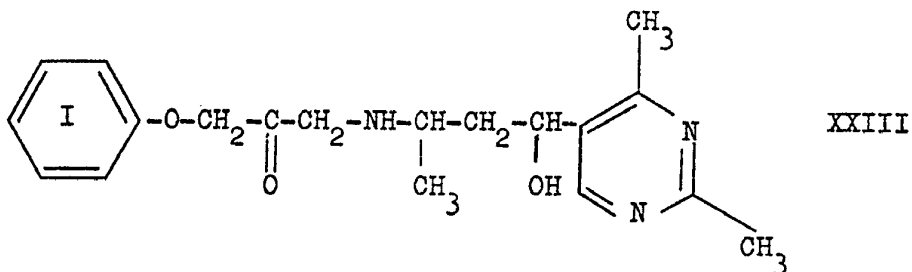
5



10



15



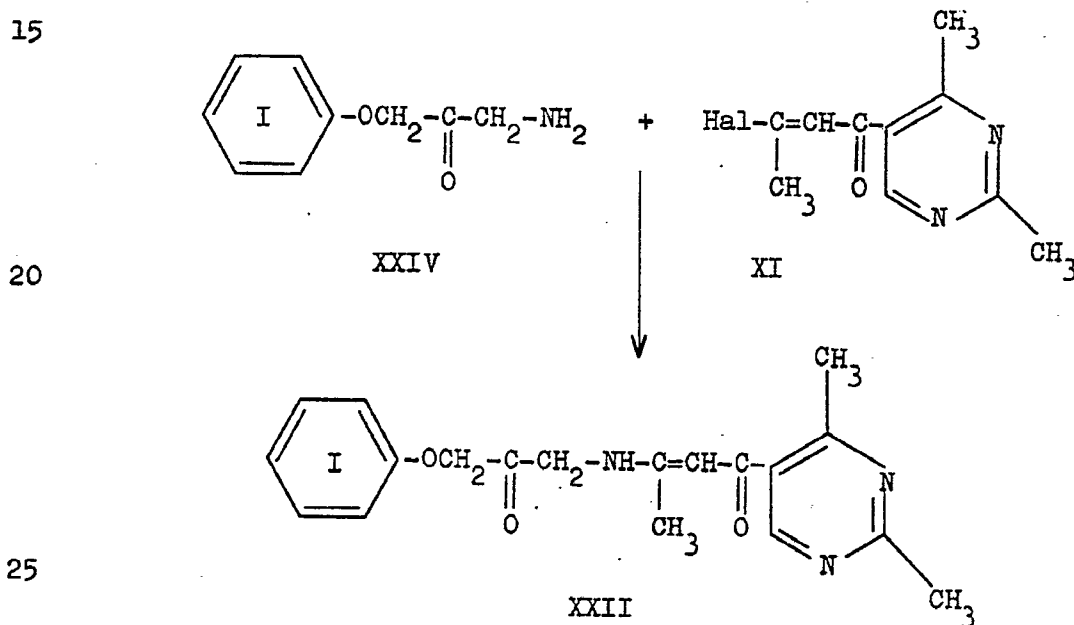
20

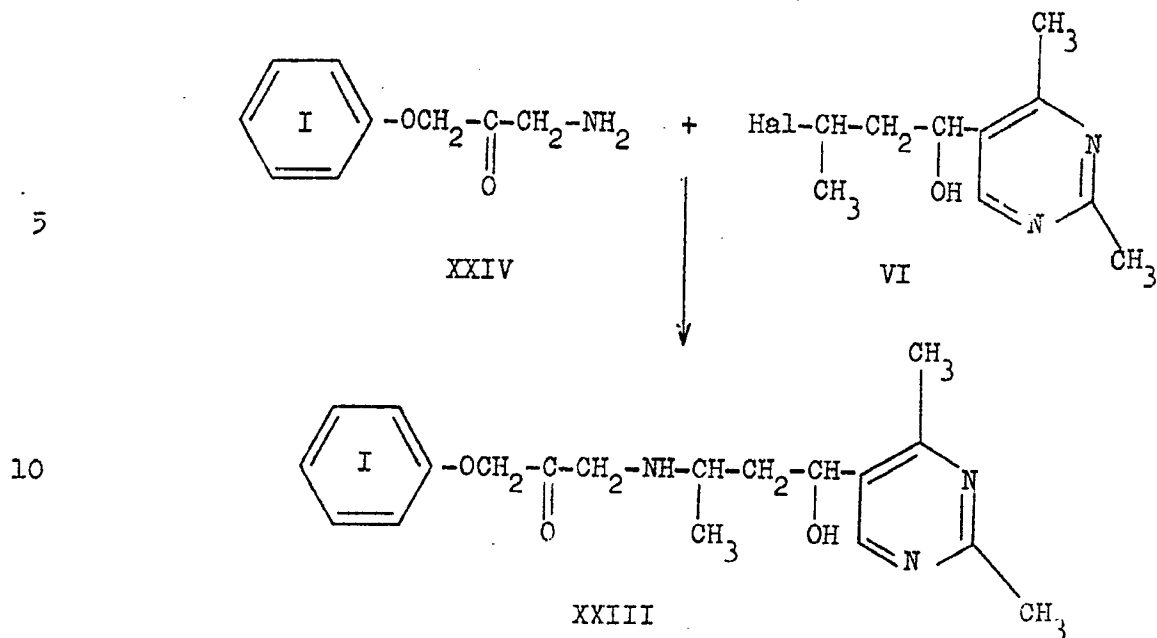
25 Para la hidrogenación se emplean ventajosamente hidruros complejos, tales como, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-boro y similares. La reacción se efectúa bajo las condiciones de reacción co-

5 nocidas para estos hidruros, normalmente en alcohol ó en una mezcla de alcohol/agua a temperatura ambiente ó temperatura mas elevada, por ejemplo, bajo ebullición al reflujo. La hidrogenación se puede realizar en algunos casos también catalíticamente, por ejemplo, empleando un catalizador de paladio-carbón.

10 Los compuestos de partida de fórmula general XXI se obtienen según las enseñanzas de las solicitudes de patente presentadas en esta misma fecha bajo el enunciado "Procedimiento para la obtención de derivados de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol".

15 Los compuestos de partida de fórmulas generales XXII y XXIII se pueden obtener, por ejemplo, como sigue:





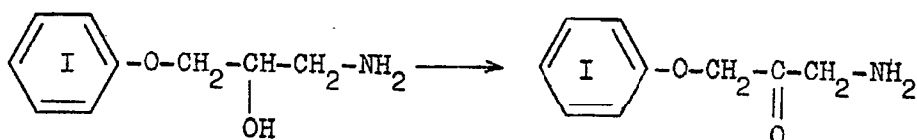
15

La reacción entre los compuestos de fórmulas
 generales XXIV y XI, ó bien XXIV y VI, se efectúa en di-
 solventes, tales como benceno, tolueno, cloroformo, clo-
 ruro metilénico, dioxano, etc. a temperatura normal ó
 mas elevada, en presencia de cantidades como mínimo mola-
 20 res de aceptores de ácido tales como potasa ó sosa, ó ba-
 jo ausencia de aceptores de ácido, obteniéndose en el úl-
 timo de los casos generalmente los hidrohaluros de los
 compuestos XXII ó bien XXIII.

25

La obtención de los compuestos de fórmula gene-
 ral XXIV se puede lograr, por ejemplo, por oxidación be-

nigna de los aminopropanoles III



5

III

XXIV

10 Los productos de condensación de aldehído de fórmula II se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula general I con un aldehído de fórmula $\text{R}_3\text{-CHO}$ 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 mas elevada. El agua que se forma durante la reacción se puede retirar con ayuda de un agente arrastrador, por ejemplo, benceno, por destilación aceotrópica ó mediante un agente deshidratador, tal como carbonato potásico anhidro.

15

20 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

25

adición de ácido se obtienen bien mediante adición dirigida de sólo 1 mol de ácido ó por hidrólisis parcial de las di-sales de adición de ácido.

5 Los compuestos de fórmula general I, sus productos de condensación de aldehído II y sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente compatibles, poseen varias propiedades farmacéuticas. Así son adecuados, por ejemplo, para el tratamiento ó profilaxis de enfermedades cardíacas. Además poseen, en parte, propiedades (3-
10 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
15 presentar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones suspensiones ó emulsiones, acuosas ú oleginosas, soluciones ó suspensiones acuosas ú oleginosas inyectables, polvos dispersables ó mezclas aerosol. Los preparados farmacéuticos pueden contener, además de los
20 compuestos de fórmula general I, también una ó varias otras sustancias farmacéuticamente activas, por ejemplo, agentes tranquilizantes, tales como, por ejemplo, luminal, meprobamato ó cloropromazina; vasodilatadores, tales como, por ejemplo, trinitrato de glicerina y carbocromeno; diuréticos tales como, por ejemplo, corotiazin-

25

da; agentes tonificadores del corazón, tales como preparados de digitalis; agentes hipotensivos, tales como, por ejemplo, alcaloides de rauwolfia, bronquiodilatadores y agentes simpatomiméticos, tales como por ejemplo, isoprenalina y afedrina.

5

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:

10

En perros bastardos de ambos sexos se midió en una narcosis de cloralosa-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 midió el riego sanguíneo de una Arteria femoralis mediante un Flowmeter electromagnético (Fa. Statham, Modelo M4000) y se registró el riego sanguíneo en ml/min.

15

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 γ /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 γ /kg)

20

25

(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).

5 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).

10 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
15 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 β_2 -receptores y del ED 50 de la inhibición de los β_1 -receptores representa una medida para el efecto
20 cardioselectivo de las sustancias a comprobar. Contra mayor sea este cociente mejor es el efecto cardioselectivo. Si el cociente de la sustancia comparativa 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-acetanilida se pone igual a
25 1, entonces indica el factor relativo en cuanto mejor es el efecto cardioselectivo del compuesto según la presen-

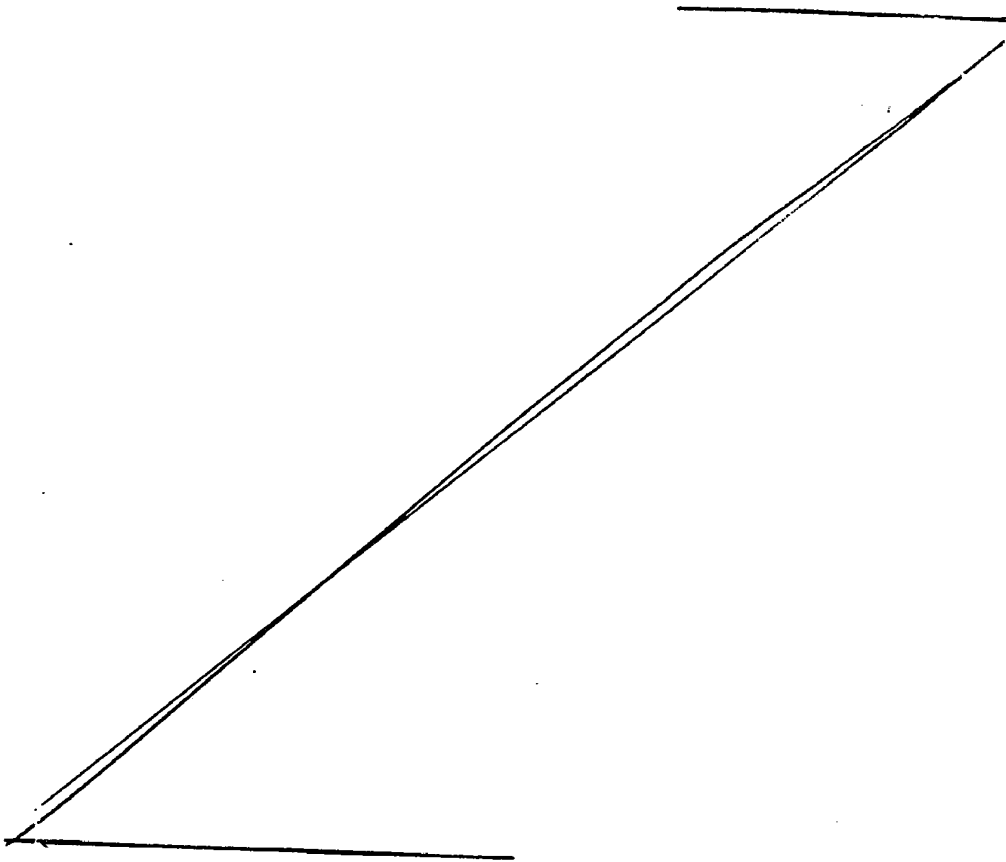
te invención con relación a la sustancia comparativa.

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 terapéuticos.

5

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".

10



Sustancia comprobada	Inhibición de β_1 -receptores (mg/kg i.v.)	Inhibición relativa de β_1 -receptores (sustancia comparativa = 100)	Inhibición de β_2 -receptores (mg/kg i.v.)	Inhibición relativa de β_2 -receptores (sustancia comparativa = 100)	Cociente: ED50 Inhibición de β_2 -receptores ED50 Inhibición de β_1 -receptores	Cociente con relación a sustancia comparativa = 1
1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)- 3-(1- \sqrt{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- \sqrt{p} -acetamino-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- \sqrt{p} -n-ebutoxi-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- \sqrt{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 in
vención y 100 mg. de peso total puede tener, por ejemplo,
la siguiente composición:

- 5 5 mg. de 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-(1-[p-aceta
mino-fenoxi]-2-hidroxi-propil(3)-amino)-butan-1-cl,
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
10 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 dia-
rias 1 a 2 de estas tabletas.

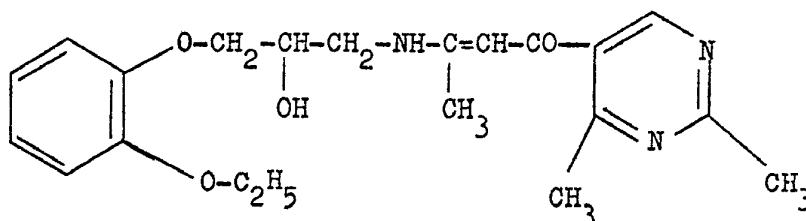
- 15 La obtención de los compuestos de fórmula gene
ral I se describe a continuación con mas detalle en los
ejemplos siguientes. Los compuestos son frecuentemente
aceites no destilables, por lo que en algunos casos no
se indica ningún punto de fusión. En todos los casos se
asegura, sin embargo, la estructura indicada por el aná-
20 lisis molecular y/ó el espectro infrarrojo ó de resonan-
cia nuclear.

EJEMPLO 1

- 25 Una mezcla de 15,0 g. de 1-(2,4-dimetil-5-piri
midil)-3-(1-[o-etoxi-fenil]-2-hidroxi-propil-3-amino)-

-but-2-en-ona-racémico

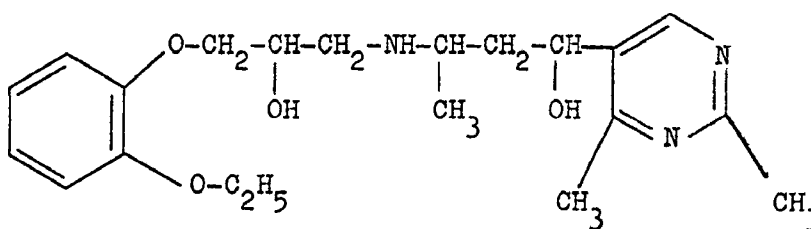
5



10

140 cc. de etanol, 50 cc. de agua y 4,0 g. de borarato
sódico se calienta durante 3 horas a 70°, a continuación
se evapora bajo presión mas reducida y el residuo se re-
coge en agua y pentan-1-ol. La solución clara de penta-
nol se vuelve a evaporar y el residuo se agita con aceta-
to de etilo y agua a un pH de 6. El acetato de etilo se
desecha, la solución acuosa se ajusta con lejía a un pH
de 10 y nuevamente se agita con acetato de etilo. Median-
te evaporación de esta acetato de etilo se obtienen como
residuo 8,3 g. de 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-(1-(o-
-etoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil-3-amino)-butan-1-ol racé-
mico en bruto de fórmula

20



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

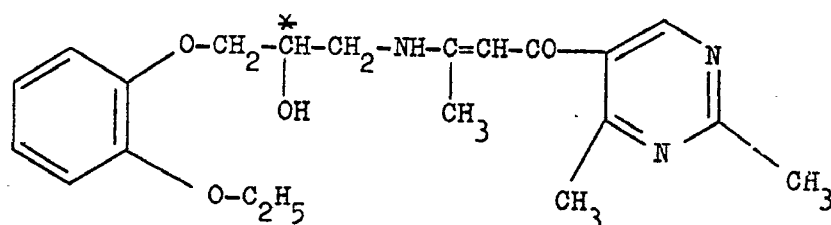
Análisis: (C₂₁H₃₁N₃O₄)

Calculado: C 64,8 H 8,0 N 10,8 O 16,4

5 Encontrado: 64,5 8,1 10,7 16,6

Empleando en lugar de la sustancia racemica de partida arriba mencionada la (-)-1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-(1-[o-etoxi-fenoxi]-2-hidroxi-propil-3-amino)-but-2-en-ona-1 levogiro de fórmula

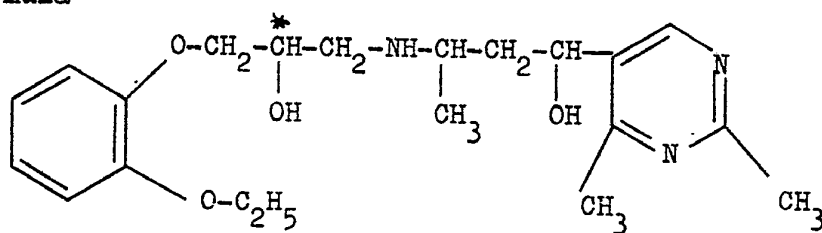
10



15

se obtiene el (-)-1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-(1-[o-etoxi-fenoxi]-2-hidroxi-propil-3-amino)-butan-1-ol de fórmula

20



25

como aceite viscoso, α_D^{25} : -1,49

Análisis: (C₂₁H₃₁N₃O₄)

Calculado: C 64,8 H 8,0 N 10,8 O 16,4

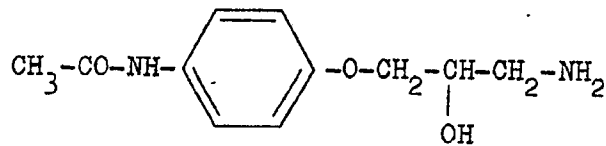
Encontrado: 64,8 7,9 10,6 16,8

5

EJEMPLO 2

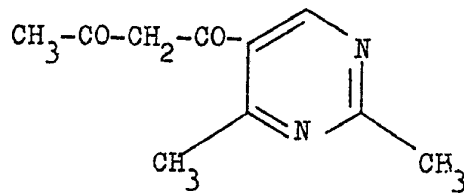
5,6 g. de 1-(4-acetamido-fenoxi)-3-amino-propan-2-ol

10



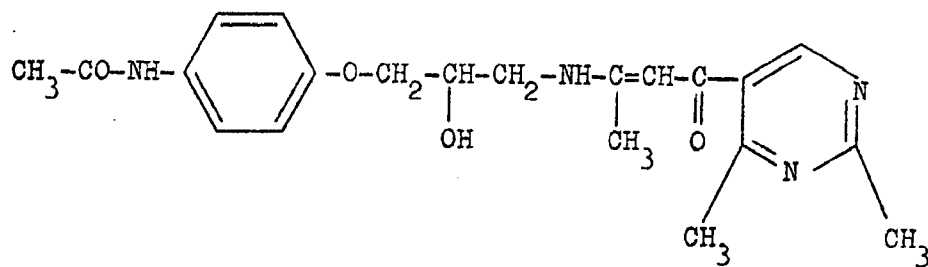
5,3 g. de 2,4-dimetil-5-pirimidilcarbonil-acetona

15

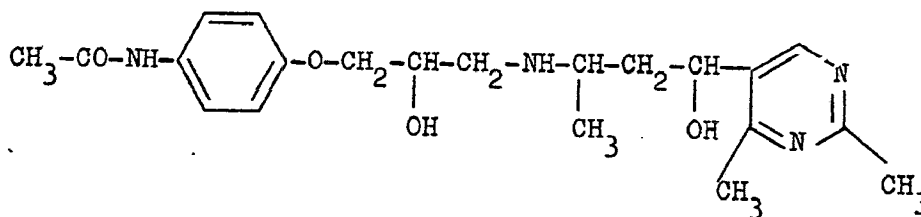


y 50 cc. de etanol anhidro se calientan durante 20 horas a 40°. Intermediariamente se forma el compuesto de fórmula

20



En la mezcla de reacción se introducen a 70°, en porciones, 3,0 g. de boranato sódico y se calienta durante otras 7 horas a 70°. Después se evapora bajo presión reducida y el residuo se recoge en agua y n-pentanol. La solución pentanólica se agita con agua y ésta última se ajusta a un pH de 6,5 mediante adición de ácido sulfúrico diluído, se separa y la solución acuosa clara se sigue agitando, a un pH de 9,5, de nuevo con n-pentanol. Mediante evaporación de esta solución pentanólica se obtienen 4,5 g. de 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-(1-[p-acetamido-fenoxi]-2-hidroxi-propil-3-amino)-butanol sólo ligeramente impurificado de fórmula



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

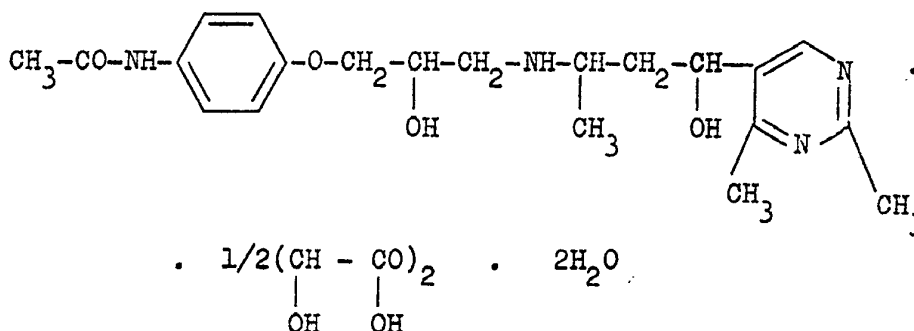
Análisis: (C₂₁H₃₀N₄O₄)

Calculado: C 62,7 H 7,5 N 13,9 O 15,9

Encontrado: 62,4 7,5 13,7 16,2

A una solución de la base en etanol se agregan 0,48 mol-equivalentes de ácido L-(+)-tartárico, la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida y el re

síduo de arriba se agita varias veces con acetato de etilo puro. Se obtienen cristales higroscópicos del tartrato neutro del 1-(2,4-dimetil-5-pirimidil)-3-(1-[p-acetamidofenoxi]-2-hidroxi-propil-3-amino)-butan-1-ol de fórmula



P.f. 83 - 87° (descomp.)

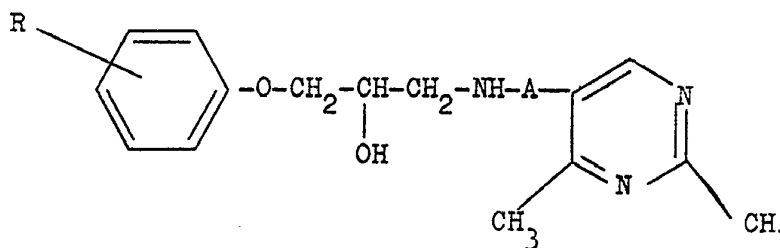
Análisis: (C₂₃H₃₃N₄O₇ · 2H₂O)

Calculado: C 53,8 H 7,3 N 10,9 O 28,0

Encontrado: 53,6 7,4 10,9 28,3


EJEMPLO 3

En igual forma como se ha descrito en los ejemplos 1 y 2 se obtienen las siguientes sustancias:



R	A	
2-Cl	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-Cl	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
H	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-OC ₃ H ₇ (n)	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-OC ₃ H ₇ (i)	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
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

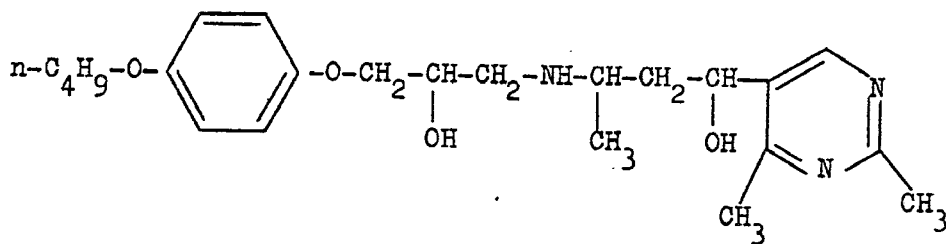
R	A	
2-F	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-OC ₈ H ₁₇ (n)	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-C(CH ₃) ₃	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
3-Cl	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
3-OCH ₃	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-OC ₅ H ₁₁ (n)	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite; sal con 1/2 mol de ácido naftalin-1,5- -disulfónico p.f. 202-204° (descomp.)
4-Br	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite

R	A	
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 - 	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite
4-O-C ₄ H ₉ (n)	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$	aceite; sal con 1/2 mol de ácido naftalin-1,5-disulfónico P.f. 163-167°(descomp.)

EJEMPLO 3

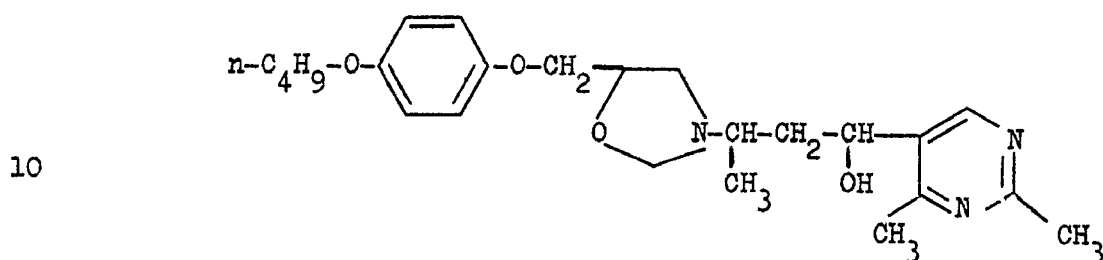
(Obtención de un producto de condensación de aldehído de un compuesto obtenido según la presente invención).

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 solución 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 ligroina. 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-butil)-5-(4-n-butiloxi-fenoximetil)-oxazolidina de fórmula



como aceite incoloro.

Análisis: (C₂₄H₃₅N₃O₄)

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

Encontrado: 67,0 8,2 9,6 15,1

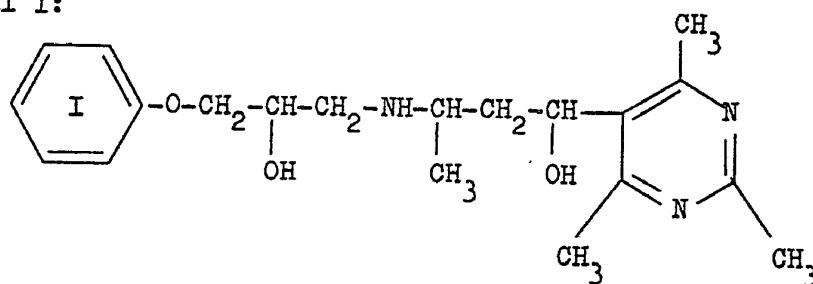
N O T A

20 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 se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Luxemburgo, con fecha 20

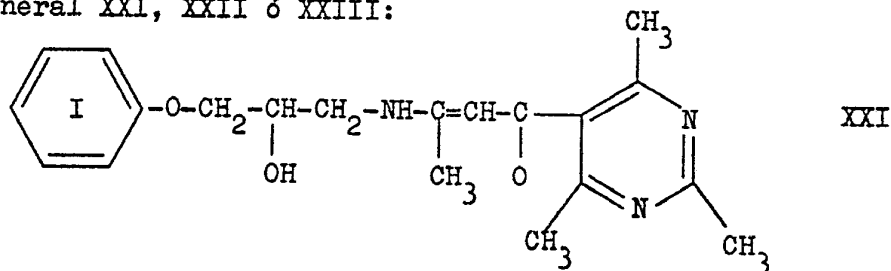
25

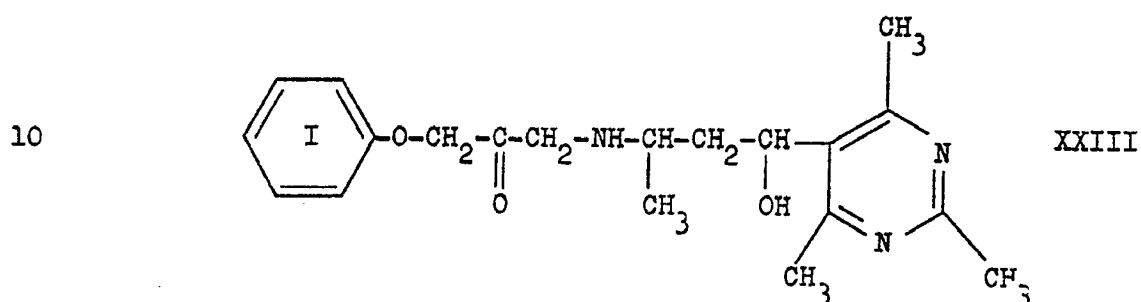
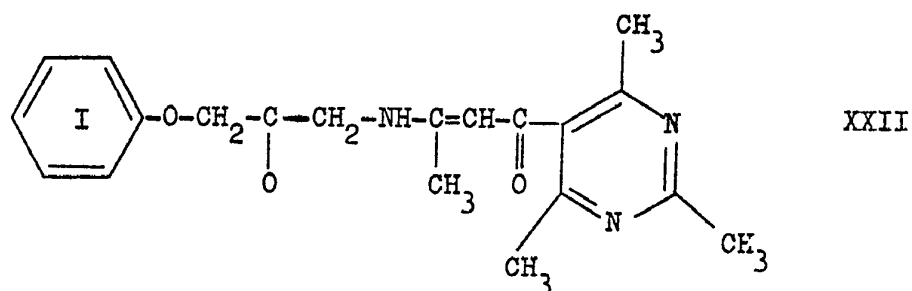
de Diciembre de 1.973, bajo el número 34.570, acogiendo se por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
5 PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION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

10 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, de fórmula general I:



20 donde el núcleo fenílico puede estar sustituido una, dos ó tres veces por alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, fenilo, halógeno ó el resto $-NR_1R_2$, donde R_1 significa alquilo ó acilo y R_2 significa hidrógeno ó alquilo, sus productos de condensación de aldehído y sales de adición de ácido, caracterizado porque el compuesto de fórmula
25 general XXI, XXII ó XXIII:

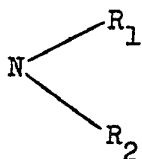




15 se hidrogena y el compuesto que se forma se hace reaccio
nar en caso dado con un aldehído de fórmula R_3-CHO , don
de R_3 significa hidrógeno ó un resto alquilo inferior
con hasta 4 átomos de carbono a una oxazolidina de fórmu
la II ó en caso dado con un ácido con un ácido a una sal
20 de adición de ácido.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque se emplean aquellos productos de
partida en los cuales el núcleo fenílico I está susti-
tuído una, dos ó tres veces por alquilo con 1 a 4 áto-
mos de carbono, alqueno ó alquino, en cada caso con

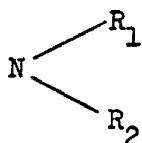
5 hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo ó cicloalqueni-
lo con tamaño de anillo, en cada caso, de 5 a 8 átomos
de carbono, alcoxi con hasta 8 átomos de carbono, alque-
niloxi ó alquiniloxi, en cada caso, con hasta 5 átomos
de carbono, fenilo, halógeno ó el resto



10 donde R_1 significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono
ó acilo con hasta 11 átomos de carbono y R_2 significa
hidrógeno ó alquilo con hasta 4 átomos de carbono.

15 3ª.- Procedimiento según una de las reivindi-
caciones 1 ó 2, caracterizado porque se emplean aquellos
productos de partida que en el núcleo fenílico I están
sustituídos por metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo,
alilo, metalilo, crotilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ci-
clopentenilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, buto-
xi, n-pentiloxi, aliloxi, metaliloxi, propargiloxi, n-
-octiloxi, fenilo, cloro, bromo ó el resto

20



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

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

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

5

Madrid

27 AGO. 1976

CASELLA FARBERWERKE MAINKUR

AKTIENGESELLSCHAFT.

GOMEZ AGEDO Y MUDEZ

a. p. Firmados: L. García Fernández

