

Int. Cl. ² : <u>B07D/A61M</u>	PATENTE DE INVENCION
	2994 II

433132

Memoria Descriptiva

sobre:

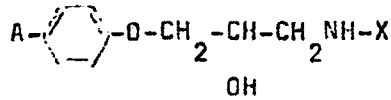
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-FENOXI-
-3-AMINO-PROPAN-2-OL

=====

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

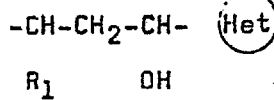
=====

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



I

5 En la que X significa $-\text{C}=\underset{\text{R}_1}{\text{CH}}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-$ (Het) ó



10

A significa $-\text{CH}_2$ -alcoxi
-O-alcoxialquilo,
-O-hidroxialquilo,
-NH-CO-N $\begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{matrix}$

15

R_1 significa hidrógeno o metilo,

(Het)

20

R_2 y R_3

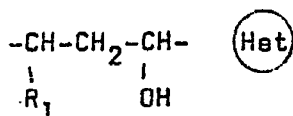
25

30

Significa un anillo monocíclico, aromático o casi-aromático de 5 ó de 6 miembros, enlazado a través de un átomo de carbono, con uno o dos heteroátomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, que, además, puede estar sustituido por uno o varios grupos metilo, y significan hidrógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo ó, junto con el átomo de nitrógeno con el cual están enlazados y en caso dado un ulterior heteroátomo de oxígeno o de azufre forman un heteroátomo saturado, de 5 ó 6 miembros, monocíclico, y los restos alquilo contienen 1 a 4, los restos alcoxi 1 a 4, los restos alquenoilo 3 ó 4 y los restos cicloalquilo 5 a 7 átomos de carbono.

La invención comprende además las sales de adición de ácido y los productos de condensación de aldehído de los compuestos de fórmula general I obtenibles según la presente invención.

5 Tienen preferencia aquellos productos obtenibles según la presente invención en los cuales X tiene el significado



10

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

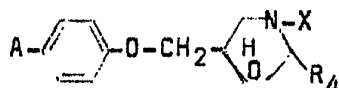
15 Sustituyentes preferentes bajo la definición (Het) son los restos del pirrol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina.

Si los sustituyentes R₂ y R₃ formen con el átomo de nitrógeno, con el que están enlazados, y en caso dado un heteroátomo adicional de oxígeno o azufre, un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado, entonces se entenderán aquí especialmente los restos de la pirrolidina, piperidina, morfolina y tiomorfolina

20

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

25



30

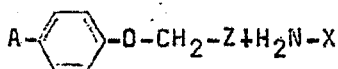
que se forman en la condensación de los compuestos de fórmula I con un aldehído de fórmula



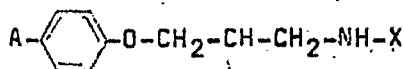
5 donde R_4 significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono.

Para la formación de las sales con los compuestos de fórmula general I son adecuados los ácidos inorgánicos y orgánicos. Acidos adecuados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, sulfúrico, oxálico, 10 ácido láctico, tartárico, acético, salicílico, benzoico, cítrico, adípico o naftalin-1,5-disulfónico. Se da preferencia a las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

Los compuestos de fórmula general I se obtienen según la presente invención haciendo reaccionar un compuesto de 15 fórmula general XV con un compuesto de fórmula general XVI:



XV

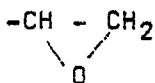


XVI

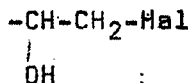
I

20

Aquí tiene X el significado ya indicado y Z significa



ó



25

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

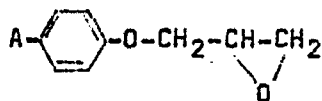
30

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,

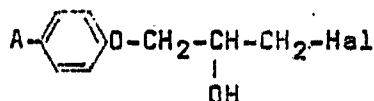
benceno, tolueno, xileno; cetonas, por ejemplo, acetona, metil-etil-cetona; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloroformo, tetraclorocarbano, clorobenceno, cloruro metilánico; éteres, tales como por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano; sulfóxidos, tales como, por ejemplo, sulfóxido dimetilico; amidas terciarias de ácido, tales como, por ejemplo, dimetilformamida y N-metilpirrolidona.

Como disolventes se emplean especialmente los disolventes polares, tales como, 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 a temperaturas de 40 a 50°C. Puede ser ventajoso emplear el compuesto de partida de fórmula general XIV en un exceso uno a 10 veces molar y/o agregar el componente de reacción de fórmula general XV en forma disuelta o bien suspendida al componente de reacción disuelto o suspendido de fórmula general XVI. La proporción molar entre los compuestos de fórmula general XV y XVI puede ser de 1:1 a 1:10 y en caso dado aún mayor.

En la realización de la reacción se puede emplear como compuesto de fórmula general XV un compuesto de fórmula general XII ó de fórmula general XIII o una mezcla de estos dos compuestos.



XII



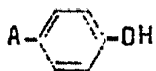
XIII

donde en XIII Hal representa un átomo de halógeno, especial-

mente cloro o bromo.

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

5



XIV

10

con una epihalogenohidrina, convenientemente con epiclorohidrina o epibromohidrina. Según las condiciones de reacción se forma aquí un compuesto de fórmula general XII ó 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 aislarle.

15

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 hidroháluros de los compuestos de fórmula general I.

20

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 o un resto alquilo inferior, en un disolvente o diluyente, por ejemplo etanol, preferentemente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido acético o ácido clorhídrico y preferentemente a temperatura más elevada. El agua que se forma durante la reacción se puede retirar con ayuda de un agente arrastrador, por ejemplo, benceno, por destilación azeotrópica o mediante un agente deshidratador, tal como carbonato potásico anhidro.

30

Las sales de adición de ácido de los compuestos

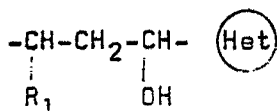
de fórmula general I se pueden obtener en forma en si conocida de los componentes. Para ello es, por lo general, ventajoso el empleo de un diluyente obteniéndose en caso de un exceso en ácido por lo general las di-sales de los compuestos de fórmula general I. Las monosales de adición de ácido se obtienen bien mediante adición dirigida de solo 1 mol de ácido o 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 son adecuados, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardíacas. Además, poseen, en parte, propiedades β -adrenolíticas o antiarritmicas fuertemente pronunciadas. Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, por si solos, en mezcla entre si o en mezcla con excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables como preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas u oleinosas, soluciones o suspensiones acuosas u oleinosas inyectables, polvos dispersables o mezclas aerosol. Los preparados farmacéuticos pueden contener, además de los compuestos de fórmula general I, también una o varias otras sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo, agentes tranquilizantes, tales como, por ejemplo, luminal, meprobamato o clorpromazina; vasodilatadores, tales como, por ejemplo trinitrato de glicerina y carbocromeno; diuréticos tales como, por ejemplo, clorotiazida; agentes tonificadores del corazón, tales como preparados de digitales; agentes hipotensivos, tales como, por ejemplo, alcaloides de rauwolfia, bronquodilatadores y agentes simpá-

tominéticos, tales como por ejemplo, isoprenalina y efedrina.

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

5



10

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:

15

En perros bastardos de ámbos 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 registro el riego sanguíneo en ml/min.

20

25

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. Pgarmac. Chemother. (1968) 32 201 - 218).

30

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).

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 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 representan 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, entonces indice el factor relativo en cuanto mejor es el efecto cardiosselectivo 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 más eficaces son las sustancias, es decir, menor es la cantidad necesaria para provocar el efecto terapéutico.

La 4-(2-hidroxi-3-isopropilomino-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	Inhibición de β_1 -receptores ED 50 (mg/kg i.v.)	Inhibición re- lativa de β_1 - receptores (sustancia comparativa = 100)	Inhibición de β_2 -receptores ED 50 (mg/kg i.v.)
5	1-(p- β -hidroxi-etoxi)- fenoxi)-3-(1- β -metil- piridil-5)-1-hidroxi-bu- til(3)-amino)-propan-2- ol	0,073	30,7	8,14
10	1-(p-metoxibutoxi-feno- xi)-3-(1- β ,4-dimetil- -pirimidil-5)-1-hidro- xi-butil(3)-amino)-pro- pan-2-ol	0,089	37,4	15,59
15	1-(p-etilureido-fenoxi) -3-(1- β ,4-dimetil-piri- midil-5)-1-hidroxi-bu- til(3)-amino)-propan-2- ol	0,093	39,1	12,79
15	1-(p-alilureido-fenoxi) -3-(1- β ,4-dimetil-piri- midil-5)-1-hidroxi-bu- til(3)-amino)-propan-2- ol	0,019	7,9	-
20	1-(p-isopropilureido- -fenoxi)-3-(1- β ,4-dime- til-pirimidil-5)-1-hi- droxi-butil(3)-amino)- -propan-2-ol	0,022	9,2	2,71
25	1-(p-ciclohexilureido- fenoxi)-3-(1- β piridil- -3)-1-hidroxi-butil(3) -amino)-propan-2-ol	0,003	1,3	1,02

	Sustancia comprobada	Inhibición relativa de β_2 -receptores (sustancia comparativa = 100)	ED50 Inhibición de β_2 -receptores	Cociente con relación a la sustancia comparativa=1
5	1-(p- $\sqrt{2}$ -hidroxi-etoxi)-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$ -metil-piridil-5)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol	30,7	112	1
10	1-(p-metoxibutoxi-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$,4-dimetil-pirimidil-5)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol	58,8	176	1,6
15	1-(p-etilureido-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$,4-dimetil-pirimidil-5)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)propan-2-ol	48,3	137	1,2
	1-(p-alilureido-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$,4-dimetil-pirimidil-5)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)propan-2-ol			
20	1-(p-isopropilureido-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$,4-dimetil-pirimidil-5)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol	10,2	124	1,1
25	1-(p-ciclohexilureido-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{3}$ -piridil-3)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)propan-2-ol	3,8	409	2,9

	Inhibición de β_1 -receptores ED 50 (mg/kg i.v.)	Inhibición de β_2 -receptores ED 50 (mg/kg i.v.)	Inhibición de α_1 -receptores ED 50 (mg/kg i.v.)	Inhibición de α_2 -receptores ED 50 (mg/kg i.v.)
5	1-(p-ciclohexilureido-fenoxi)-3-(1- β ,4-dimetil-pirimidil-5 γ -1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol (Como L-(+)-tartrato)	0,011	4,6	1,58
10	1-(p-ciclohexilureido)-fenoxi)-3-(1- β -metil-piridil-5 γ -1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol	0,006	2,5	1,57
15	1-(p-etoximetilen-fenoxi)-3-(1- β ,4-dimetil-pirimidil-5 γ -1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol (Como L-(+)-tartrato)	0,019	7,9	2,88
	1-(p-etoximetilen-fenoxi)-3-(1-piridil-3 γ -1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol	0,010	4,2	-
20	1-(p-etilureido-fenoxi)-3-(1-piridil-3 γ -1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol	0,013	5,5	-
25	1-(p-etoxietoxi-fenoxi)-3-(1-piridil-3 γ -1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol	0,009	3,8	2,76
	<u>Sustancia comparativa</u> 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)acetanilida	0,238	100	26,505

	Sustancia comprobada	Inhibición relativa de β_2 -receptores (sustancia comparativa = 100)	ED50 Inhibición de β_2 receptores	Cociente con relación a la sustancia comparativa=1
5	1-(p-ciclohexilureido-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$,4-dimetil-pirimidil-5)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol (Como L-(+)-tartrato)	5,2	128	1,1
10	1-(p-ciclohexilureido)-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$ -metil-piridil-5)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol	5,9	245	2,4
15	1-(p-etoximetilen-fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$,4-dimetilpirimidil-5)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol (Como L-(+)-tertrato)	10,7	144	1,4
	1-(p-etoximetilen-fenoxi)-3-(1-piridil-3)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol		-	
20	1-(p-etilureido-fenoxi)-3-(1-piridil-3)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol		-	
25	1-(p-etoxietoxi-fenoxi)-3-(1-piridil-3)-1-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol	10,1	296	2,7
	<u>Sustancia comparativa</u> 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)acetanilida	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-(p-alilureido-fenoxy)-3-(1-(2,4-dimetilpirimidil-5-hidroxi-butil(3-amino)-propan-2-ol

10 mg de ácido silícico coloidal (aerosil)

72,5 mg de lactosa DAB7

1,5 mg de gelatina

10

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.

15

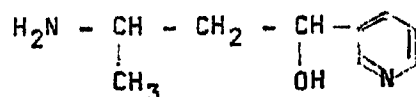
La obtención de los compuestos de fórmula general I se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Los compuestos son frecuentemente aceites no destilables, por lo que en algunos casos no se indica ningún punto de fusión. En todos los casos se asegura, sin embargo, la estructura indicada por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

20

Ejemplo 1

25

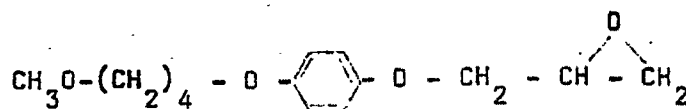
A una solución de 3 g de 1-(β -piridil)-3-amino-butan-1-ol de fórmula



30

en 50 cc de tolueno anhidro se agrega bajo agitación a temperatura ambiente una solución de 5,4 g de 1-(p-metoxibutoxi-fenoxi)-2,3-epoxipropano de fórmula

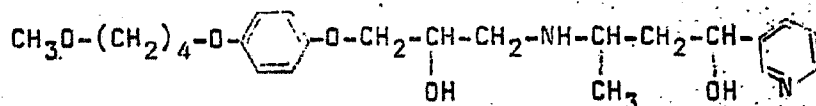
5



10

La mezcla se agita durante 36 horas a temperatura ambiente, después se extrae tres veces con ácido clorhídrico diluido, los extractos ácidos acuosos se ponen alcalinos con bicarbonato sódico y se extrae tres veces con tolueno. Los extractos toluénicos se secan y se concentran por evaporación en vacío. Se obtiene así el 1-(p-metoxibutoxifenoxi)-3-(1-hidroxi-β-piridil-(3)-butil-3-amino)propan-2-ol como aceite incoloro de fórmula

15



20

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

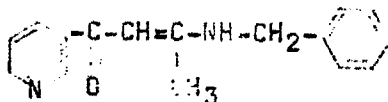
25

Se sintetiza primeramente la sal potásica de la nicotinoilacetona en la forma usual. Se agregan entonces 2 g de la sal potásica de la nicotinoilacetona suspendidas en 50 cc de etanol y 1,6 g de hidrocloreuro de bencilamina y la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión se separa por succión y el residuo se lava con etanol. El filtrado, junto con el alcohol de lavado se concentra por evaporación en vacío. Queda un aceite que solidifica después de breve tiempo. El aceite solidificado se trabaja junto con

30

el residuo que queda del lavado con alcohol varias veces con agua y después se recristaliza en etanol. Se obtiene así la N-(2-nicotinoil-1-metil-vinilamino)-bencilamina. P.f. 102 - 104° en un rendimiento del 88 %

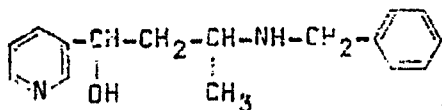
5



10

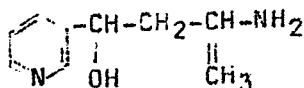
Mediante reducción con hidruro de sodio-boro, - análogo a las instrucciones de reducción en el ejemplo 3, se obtiene de esto en un rendimiento del 62 % el 1-(β-piridil)-3-bencilamino-butan-1-ol (aceite)

15



que en la forma usual, con hidrógeno, se pueda desbencilar en el autoclave al 1-(β-piridil)-3-amino-butan-1-ol

20

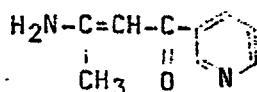


25

(aceite viscoso).

El 1-(β-piridil)-3-amino-butan-1-ol se puede obtener también como sigue:

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



5 se disuelve en 50 cc de etanol y a 70°C, bajo agitación, se
mezcla en el plazo de 6 horas, en proporciones con un total de
6 g de hidruro de sodio-boro. Después se mantiene la mezcla -
durante otras 10 horas a 70°C. A continuación se concentra por
evaporación, el residuo se recoge en cloroformo/agua, la fase
10 clorofórmica se separa, se seca y se concentra por evaporación
en vacío (10 a 14 Torr). El aceite que queda se destila. La -
fracción que se obtiene a 0,3 Torr entre 125 y 150°C se disuel-
ve a continuación en dioxano y la solución se mezcla con una
solución de ácido tartárico en dioxano. El tartrato ligeramen-
15 te higroscópico, que se obtiene, se separa por succión, se re-
cristaliza en dimetilformamida/éter acético y finalmente se -
transforma en la base libre. Se obtiene así en un rendimiento
del 73 % el 1-(β-piridil)-3-amino-butan-1-ol.

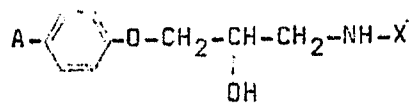
La 2-nicotinoil-1-metil-vinilamina necesaria para
20 la reducción se puede obtener como sigue:










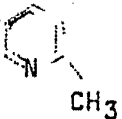
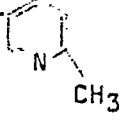
7,5 g de nicotinoilacetona se disuelven en 45 cc
de etanol, anhidro, y después se agita en el autoclave, des-
pués de haber agregado 20 cc de amoníaco, durante 3 días a -
50°. La solución clara deja, después de concentrar, un aceite
25 que solidifica después de breve tiempo. Después de recristali-
zar en tolueno se obtiene en un rendimiento del 91 % la 2-nico-
tinoil-1-metil-vinilamina (p.f. 82°).






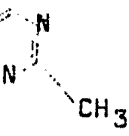
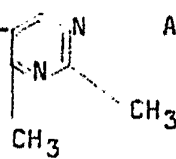

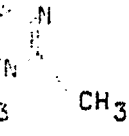

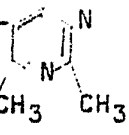
Ejemplo 2

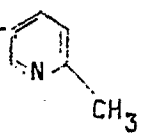
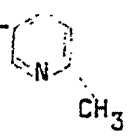
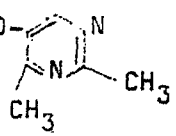
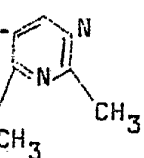
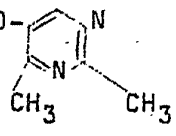
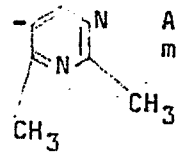

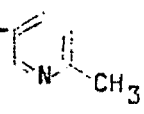

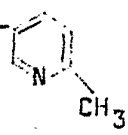
Según el ejemplo de arriba se obtuvieron los compuestos mencionados en la tabla a continuación.



5

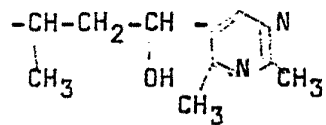
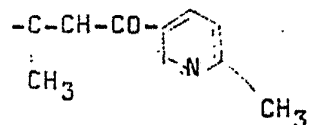
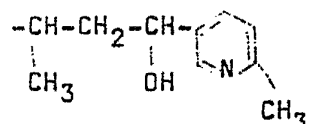
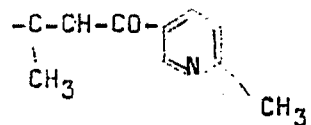
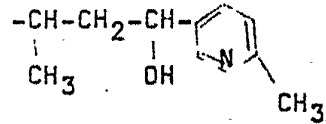
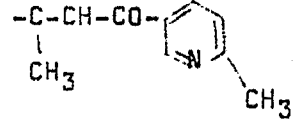
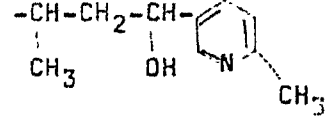
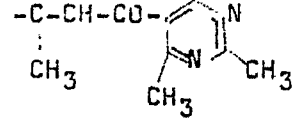


	A	X	
5	 -NH-CO-NH-	-CH-CH ₂ -CH-  CH ₃ OH	Aceite
	C ₂ H ₅ O-CH ₂ -	-C=CH-C-  CH ₃ O	p.f. 64°C
10	CH ₃ O-(CH ₂) ₄ -O-	-C=CH-CO-  CH ₃	p.f. 108°
	CH ₃ O-(CH ₂) ₄ -O-	-CH-CH ₂ -CH-  CH ₃ OH	Aceite
15	 -NH-CO-NH-	-C=CH-CO-  CH ₃	p.f. 168°
	C ₂ H ₅ O-CH -	-CH=CH-CO-  S	p.f. 103°
20	CH ₃ O-CH ₂ -	-CH=CH-CO-  O	p.f. 108°
	CH ₃ O-(CH ₂) ₄ -O-	-C=CH-CO-  CH ₃ CH ₃	p.f. 143-145°
25	CH ₃ O-(CH ₂) ₄ -O-	-CH-CH ₂ -CH-  CH ₃ OH CH ₃	Aceite; sal con $\frac{1}{2}$ mol de ácido naptalin-1,5-disulfónico: p.f. 145-150° (descolor)

	A	X	
	$C_2H_5O-CH_2-$	$-CH-CH_2-CH-$ CH_3 OH 	Aceite
5	$C_2H_5-NH-CO-NH$	$-C-CH-CO-$ CH_3 	p.f. 143° C
	$C_2H_5-NH-CO-NH$	$-CH-CH_2-CH-$ CH_3 OH 	p.f. 50° C (descomp)
10	$C_2H_5O-CH_2-$	$-CH_2-CH_2-CH-$ OH 	Aceite
	CH_3O-CH_2-	$-CH_2-CH_2-CH-$ OH 	Aceite
15	$CH_3O-(CH_2)_4-O-$	$-C-CH-CO-$ CH_3 CH_3 	p.f. 79-81°
20	$CH_3O-(CH_2)_4-O-$	$-CH-CH_2-CH-$ CH_3 OH 	Aceite
	 -NH-CO-NH-	$-C-CH-CO-$ CH_3 CH_3 	p.f. 179-180°
25	 -NH-CO-NH-	$-CH-CH_2-CH-$ CH_3 OH 	Aceite, sal con mol de ácido L-(+) tartárico. p.f. 113-118° (descomp.)
30			

	A	X	
	$C_2H_5O-CH_2-$	$-C-CH-CO-$ CH ₃	 p.f. 133-134°
5	$C_2H_5O-CH_2-$	$-CH-CH_2-CH-$ CH ₃ OH	 Aceite
10	$C_2H_5-NH-CO-NH-$	$-C-CH-CO-$ CH ₃	 p.f. 155-157°
15	$C_2H_5-NH-CO-NH-$	$-CH-CH_2-CH-$ CH ₃ OH	 Aceite
	$C_2H_5O-CH_2-$	$-C-CH-CO-$ CH ₃	 p.f. 105-106°
20	$C_2H_5O-CH_2-$	$-CH-CH_2-CH-$ CH ₃ OH	 Aceite; sal con $\frac{1}{2}$ mol de ácido L-(+)-tartárico. p.f. 69-70° higroscópico
25	 -NH-CO-NH-	$-C-CH-CO-$ CH ₃	 p.f. 188-189°
	 -NH-CO-NH-	$-CH-CH_2-CH-$ CH ₃ OH	 p.f. 102-105°

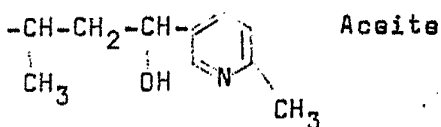
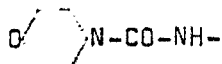
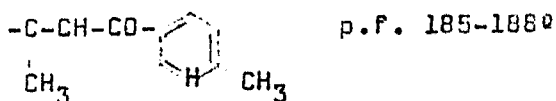
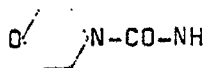
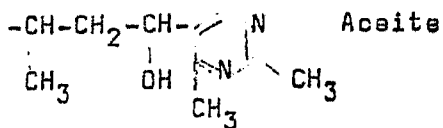
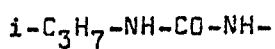
A	X	p.f.
HO-C ₂ H ₄ -O-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CO}- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{N}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{N} \end{array}$	p.f. 151-152 ^a
HO-C ₂ H ₄ -O-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{N}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{N} \end{array}$	Aceite
C ₂ H ₅ -NH-CO-NH-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CO}- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 157-159 ^a
C ₂ H ₅ -NH-CO-NH-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Aceite
HO-C ₂ H ₄ -O-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CO}- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 147-148 ^a
HO-C ₂ H ₄ -O-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Aceite
 -NH-CO-NH-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CO}- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 177-178 ^a
 -NH-CO-NH-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{OH} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Aceite
CH ₂ -CH-CH ₂ -NH-CO-NH-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CO}- \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	p.f. 161-163 ^a

A	X	
CH ₂ -CH-CH ₂ -NH-CO-NH-		Aceite
NH ₂ -CO-NH-		p.f. 192-193
NH ₂ -CO-NH-		Aceite
CH ₃ O-CH ₂ -		p.f. 118-119
CH ₃ O-CH ₂ -		Aceite
n-C ₄ H ₉ O-CH ₂ -		p.f. 107-108
n-C ₄ H ₉ O-CH ₂ -		Aceite
i-C ₃ H ₇ -NH-CO-NH		p.f. 165-167

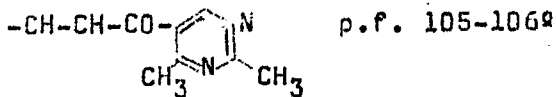
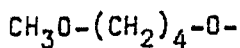
A

X

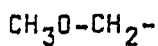
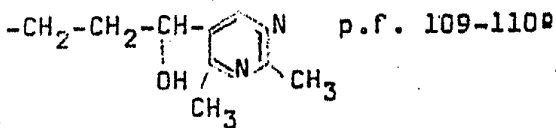
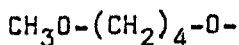
5



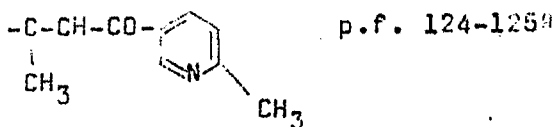
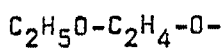
10



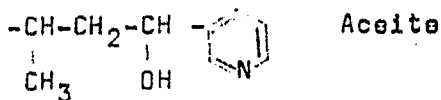
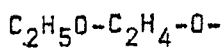
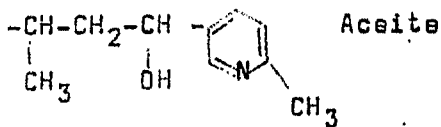
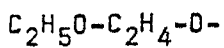
15



20



25

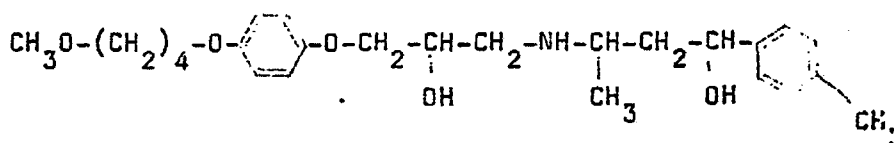


30

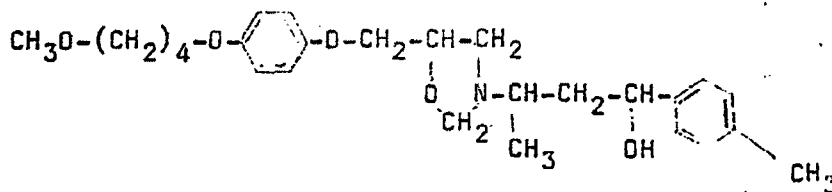
Ejemplo 3

(Transformación de un compuesto obtenido según la presente -
invención en un producto de condensación de aldehído)

2,0 g de 1-(p- [4-metoxi-butoxi-] fenoxi-)3-(1-
[2-metilpiridil-5-] 1-hidroxibutil-3-amino-)propan-2-ol (véa-
se ejemplo 6) de fórmula



se calientan con 20 cc de etanol y 0,50 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 acla-
rada con poco carbón activo se obtienen 1,8 g de 3-(1-hidroxi-
1-[2-metilpiridil-5-] 3-butil-)5-(4-[4-metoxi-butoxi-]feno-
ximetil-)exazolidina de fórmula



como aceite incoloro.

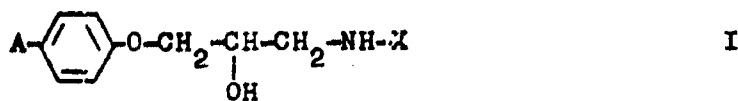
Análisis: (C₂₅H₃₆N₂O₅)

Calculado:	C	67,5	H	8,2	N	6,3	O	18,0
Encontrado:		67,3		8,2		6,2		18,2

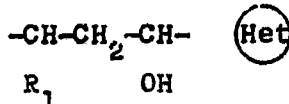
N O T A.-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse en la práctica, debe -
 hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
 5 son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no al-
 teren su principio fundamental. También se hace constar que el
 invento corresponde a una solicitud de patente presentada en
 Luxemburgo con el número y fecha siguiente: 69079 de 27 de Di-
 ciembre de 1973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que
 10 conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que
 constituye la esencia del referido invento por lo que se soli-
 citada patente de invención por 20 años en España, sobre: PROCE-
DIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1-FENOXI-3-AMINO-
PROPAN-2-OL; caracterizándose por lo siguiente:

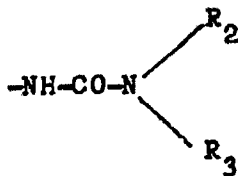
1. - Procedimiento para la obtención de derivados
 de 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, de fórmula general I



20 en la que X significa $\begin{array}{c} -\text{C}=\text{CH}-\text{C}- \\ \text{R}_1 \quad \text{O} \end{array}$ (Het) ó



25 A significa $-\text{CH}_2-$ alcoxi
 $-\text{O}-$ alcoxilquilo,
 $-\text{O}-$ hidroxialquilo,



5

10

15

20

25

30

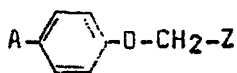
R_1 significa hidrógeno o metilo,

(Het)

significa un anillo monocíclico, aromático o casi-aromático de 5 ó 6 miembros, enlazado a través de un átomo de carbono, con uno o dos heteroátomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre que, además, puede estar sustituido por uno o varios grupos metilo y

R_2 y R_3

significan hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo ó, junto con el átomo de nitrógeno con el cual están enlazados y en caso dado un ulterior heteroátomo de oxígeno o de azufre forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros, monocíclico, y los restos alquilo contienen 1 a 4, los restos alcoxi 1 a 4, los restos alquenilo 3 ó 4 y los restos cicloalquilo 5 a 7 átomos de carbono; así como sus productos de condensación con aldehidos y sales de edición de ácido; caracterizado porque un compuesto de fórmula general XV



XV

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general XVI

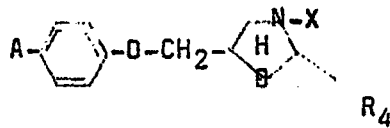


XVI

donde X tiene uno de los significados antes indicados y Z significa $\begin{matrix} -CH-CH_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad O \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} -CH-CH_2-Hal \\ | \\ OH \end{matrix}$ y Hal significa

halógeno, y el compuesto que se forma se hace reaccionar en caso dado con un aldehido de fórmula R_4-CHO , donde R_4 significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con hasta 4 átomos,

de carbono, a una oxazolidina de fórmula II



5

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

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean aquellos productos de partida en los cuales el sustituyente Het significa el resto de un pirrol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina ó pirazina, que aún puede estar sustituido por uno o varios grupos metilo.

15

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque se emplean aquellos productos de partida en los cuales los sutituyentes R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, forman un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino ó tiomorfolino.

20

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

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 AGO. 1976

CASELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT

BONEZ AGUIR Y NUÑEZ
S. P. Firmados L. Goeta Forcadell