

437.133

PATENTE DE INVENCION

Ref: 2994 III.

207D//A 61K

Memoria Descriptiva

sobre:

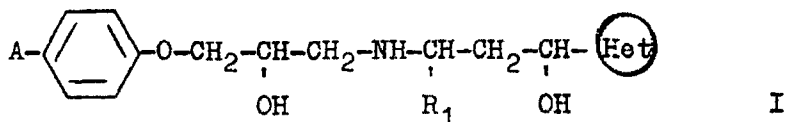
Procedimiento para la obtención de derivados de
1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol.

=====

Solicitante: CASSELLA FARBERWERKE 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



5

en la que A significa -CH₂-alcoxi, -O-alcoxialquilo, O-hidro-
xialquilo, -NH-CO-N $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ R_3 \end{matrix}$, R₁ significa hidrógeno o metilo, (Het)
significa un anillo monocíclico, aromático o casi-aromático de
5 ó de 6 miembros, enlazado a través de un átomo de carbono,
10 con uno o dos heteroátomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre,
que, además, puede estar sustituido por uno o varios grupos me-
tilo, y R₂ y R₃ significan hidrógeno, alquilo, alquenilo, ci-
cloalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno con el cual es-
tán enlazados y en caso dado un ulterior heteroátomo de oxíge-
15 no o de azufre forman un heteroátomo saturado, de 5 ó 6 miem-
bros, 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.

La invención comprende además las sales de adición de
20 ácido y los productos de condensación de aldehído de los com-
puestos de fórmula general I obtenibles según la presente in-
vención.

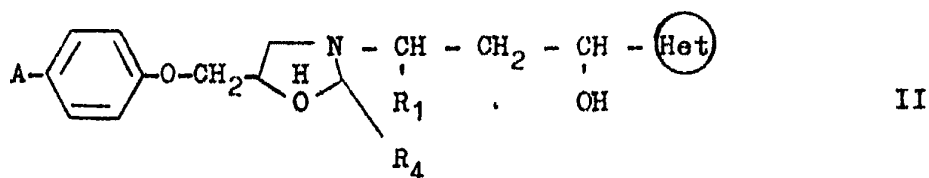
Dentro del margen de la presente invención se entien-

den bajo los compuestos de fórmula general I también los posibles estereoisómeros y compuestos ópticamente activos y las mezclas de los mismos, especialmente el racemato.

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

Si los sustituyentes R_2 y R_3 forman 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.

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



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

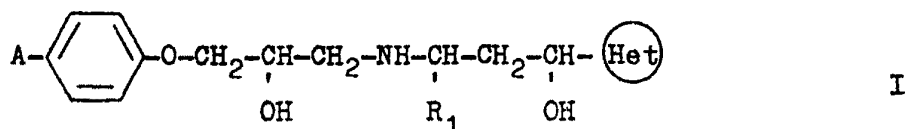


donde R_4 significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con

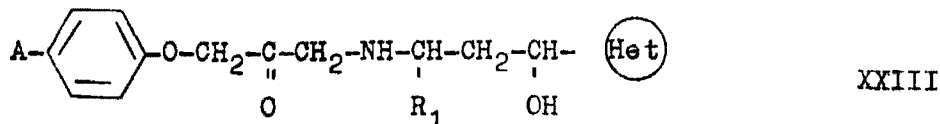
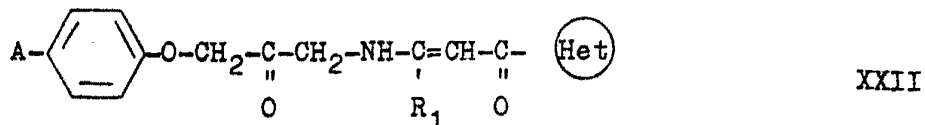
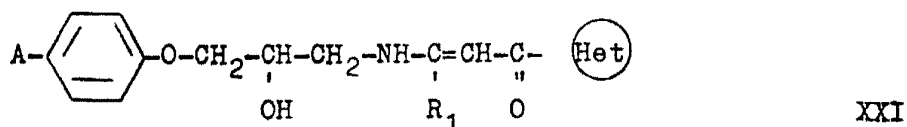
hasta 4 átomos de carbono.

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, láctico, tartárico, acético, salicílico, benzoico, cítrico, adípico o naftalin-1,5-disulfónico. Se da preferencia a las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

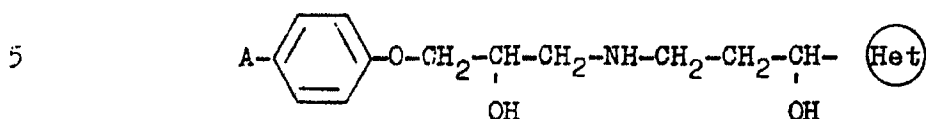
Los compuestos de fórmula general I,



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

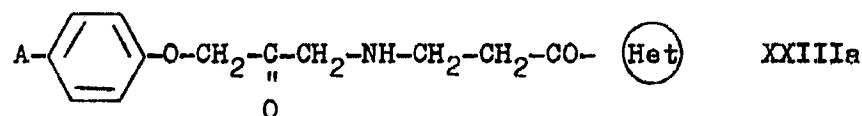


Los compuestos de fórmula general I, en los cuales R_1 significa hidrógeno, y a los que por lo tanto les corresponde la fórmula general

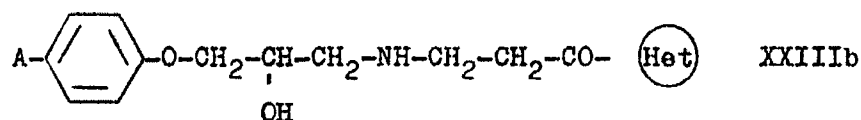


se pueden obtener, además, por hidrogenación de los compuestos de fórmula general XXIIIa ó XXIIIb

10



15



Para la hidrogenación se emplean ventajosamente hidru-
ros complejos, tales como, por ejemplo, hidruro de litio-alu-
minio, hidruro de sodio-boro y similares. La reacción se
efectúa bajo las condiciones de reacción conocidas para es-
tos hidruros, normalmente en alcohol o en una mezcla de alco-
hol/agua a temperatura ambiente o temperatura más elevada,
por ejemplo, bajo ebullición al reflujo. La hidrogenación se
puede realizar en algunos casos también catalíticamente, por

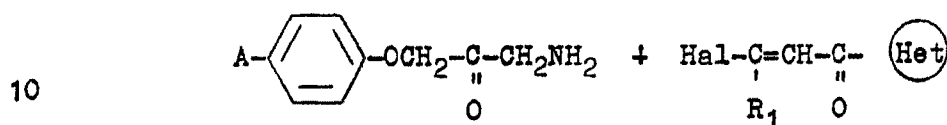
20

25

ejemplo, empleando un catalizador de paladio-carbón.

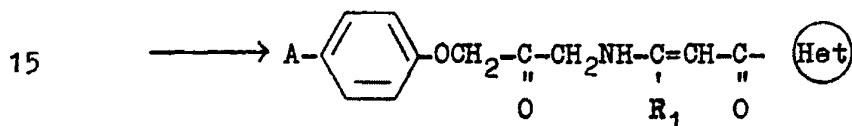
Los productos de partida de fórmula general XXI se obtienen según las enseñanzas de la solicitud presentada en esta misma fecha bajo el enunciado "Procedimiento para la obtención de derivados del 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol".

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

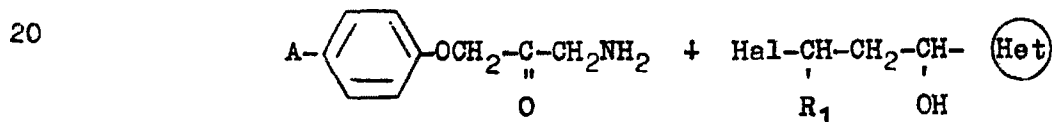


XXIV.

XI

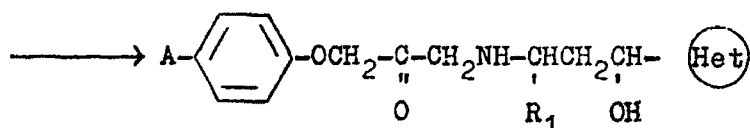


XXII



XXIV

VI



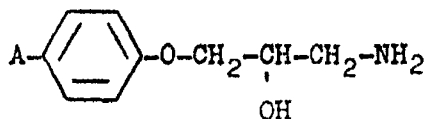
5

XXIII

La reacción entre los compuestos de fórmulas genera-
les XXIV y XI, ó bien XXIV y VI, se efectúa en disolventes,
tales como benceno, tolueno, cloroformo, cloruro metilénico,
10 dioxano, etc, a temperatura normal o más elevada, en presen-
cia de cantidades como mínimo molares de aceptores de ácido
tales como potasa o sosa, o bajo ausencia de aceptores de
ácido obteniéndose en el último de los casos generalmente los
15 hidroháluros de los compuestos XXII ó bien XXIII.

La obtención de los compuestos de fórmula general XXIV
se pueden lograr, por ejemplo, por oxidación benigna de com-
puestos de fórmula general III

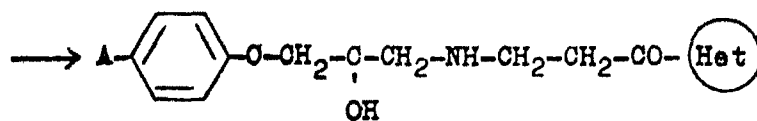
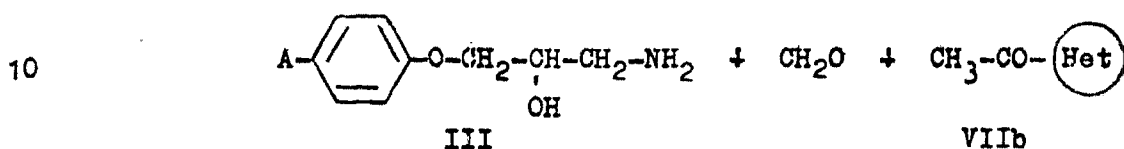
20



III

Los compuestos de fórmula general XXIIIa se pueden obtener por una reacción de Mannich de un compuesto de fórmula general XXIV, formaldehído y una metilcetona de fórmula general VIIb.

5 Los compuestos de fórmula general XXIIIb se pueden obtener por una reacción de Mannich del compuesto de fórmula general III, formaldehído y una metilcetona de fórmula general VIIb.



XXIIIb

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 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

20

25

agente arrastrador, por ejemplo, benceno, por destilación acootrópica o mediante un agente deshidratador, tal como carbonato potásico anhidro.

5 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
10 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
15 farmacéuticas. Así son adecuados, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiacas. Además, poseen, en parte, propiedades β -adrenolíticas o antiarrítmicas fuertemente pronunciadas. Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto, por si solos, en mezcla entre si o en mezcla con exci-
20 pientes 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
25 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 digitalis; agentes hipotensivos, tales como, por ejemplo, alcaloides de rauwolfia, bronquodilatadores y agentes simpatomiméticos, tales como por ejemplo, isoprenalina y efedrina.

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:

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.

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. (1968) 32 201 - 218).

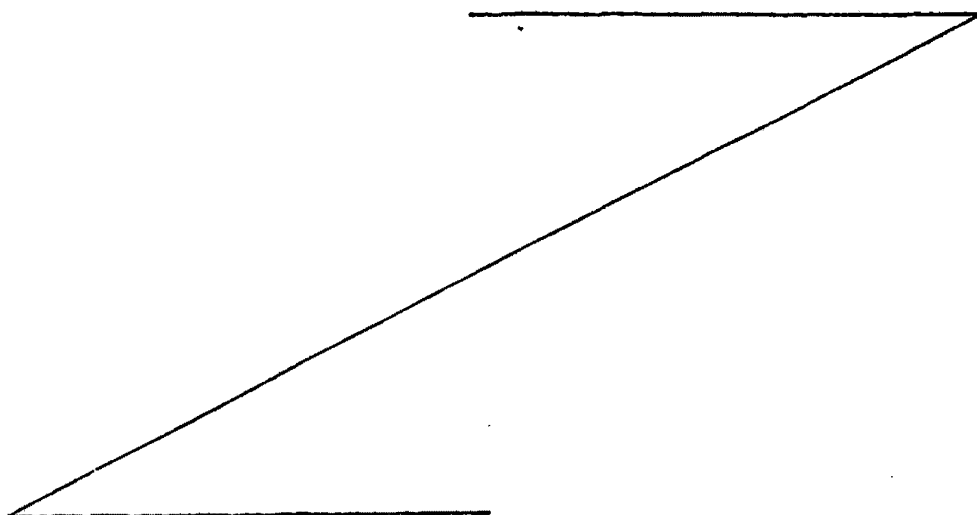
Las sustancias a comprobar en su bloqueo de los β -receptores se aplicaron a los animales narcotizados y estimulados con isoproterenol en dosificación i.v. aumentada y se determinó la cantidad de sustancia (en la que se presentó una inhibición del 50 % de las dos reacciones provocadas por el isoproterenol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

En la tabla a continuación se indican los valores ED50 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 de 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

cardioselectivo. Si el coeficiente de la sustancia comparativa 4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-acetanilida se pone igual a 1, entonces indica el factor relativo en cuanto mejor es el efecto cardioselectivo 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-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	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.)
1-(p- 2 -hidroxi-etoxi-7- fenoxi)-3-(1- 2 -metil- piridil-5- 7 -1-hidroxi-bu- til(3)-amino)-propan-2- ol	0,073	30,7	8,14
1-(p-metoxibutoxi-feno- xi)-3-(1- 2 ,4-dimetil- -pirimidil-5- 7 -1-hidro- xi-butil(3)-amino)-pro- pan-2-ol	0,089	37,4	15,59
1-(p-etilureido-fenoxi) -3-(1- 2 ,4-dimetil-piri- midil-5- 7 -1-hidroxi-bu- til(3)-amino)-propan-2- ol	0,093	39,1	12,79
1-(p-alilureido-fenoxi) -3-(1- 2 ,4-dimetil-piri- midil-5- 7 -1-hidroxi-bu- til(3)-amino)-propan-2- ol	0,019	7,9	-
1-(p-isopropilureido- -fenoxi)-3-(1- 2 ,4-dime- til-pirimidil-5- 7 -1-hi- droxi-butil(3)-amino)- -propan-2-ol	0,022	9,2	2,71
1-(p-ciclohexilureido- fenoxi)-3-(1- 3 piridil- -3- 7 -1-hidroxi-butil(3)- -amino)-propan-2-ol	0,003	1,3	1,02

Sustancia comprobada	Inhibición relativa de β_2 -recepto- res (sustan- cia compara- tiva = 100)	ED50 Inhibi- ción de β_2 - receptores Cociente: ED50 Inhibi- ción de β_1 - receptores	Cociente con relación a la sustancia com- parativa = 1
1-(p- 2 -hidroxi-etoxi- -fenoxi)-3-(1- 2 -metil- -piridil- 5 -1-hidroxi- -butil(3)-amino)-pro- pan-2-ol	30,7	112	1
1-(p-metoxibutoxi-fe- noxi)-3-(1- 2 ,4-dime- til-pirimidil- 5 -1-hi- droxi-butyl(3)-amino)- -propan-2-ol	58,8	176	1,6
1-(p- etil ureido-fenoxi) -3-(1- 2 ,4-dimetil-pi- rimidil- 5 -1-hidroxi-by- til(3)-amino)-propan-2- ol	48,3	137	1,2
1-(p- alil ureido-fenoxi) -3-(1- 2 ,4-dimetil-pi- rimidil- 5 -1-hidroxi- -butyl(3)-amino)-propan -2-ol		-	
1-(p-isopropilureido- -fenoxi)-3-(1- 2 ,4-di- metil-pirimidil- 5 -1- hidroxi-butyl(3)-ami- no)-propan-2-ol	10,2	124	1,1
1-(p-clolohexilureido- -fenoxi)-3-(1- piridil - - 3 -1-hidroxi-butyl(3)- -amino)-propan-2-ol	3,8	409	2,9

Sustancia comprobada	Inhibición de β_1 -receptores ED 50 (mg/kg i.v.)	Inhibición rela tiva de β_1 -recep tores (sustancia comparativa=100)	Inhibición de β_2 -receptores ED 50 (mg/kg i.v.)
1-(p-ciclohexilureido- fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$,4-dime til-pirimidil-5 $\sqrt{7}$ -1-hi- droxi-butil(3)-amino)- propan-2-ol (como L-(+)-tartrato)	0,011	4,6	1,38
1-(p-ciclohexilureido)- fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$ -metil- piridil-5 $\sqrt{7}$ -1-hidroxi-bu til(3)-amino)-propan-2- ol	0,006	2,5	1,57
1-(p-etoximetilen-feno xi)-3-(1- $\sqrt{2}$,4-dimetil- pirimidil-5 $\sqrt{7}$ -1-hidroxi -butil(3)-amino)-pro- pan-2-ol (como L-(+)-tartrato)	0,019	7,9	2,88
1-(p-etoximetilen-fe- noxi)-3-(1- $\sqrt{3}$ -piridil-3 $\sqrt{7}$ - 1-hidroxi-butil(3)- amino)-propan-2-ol	0,010	4,2	-
1-(p-etilureido-feno- xi)-3-(1- $\sqrt{3}$ -piridil-3 $\sqrt{7}$ - 1-hidroxi-butil(3)-ami no)-propan-2-ol	0,013	5,5	-
1-(p-etoxietoxi-fenoxi) -3-(1- $\sqrt{3}$ -piridil-3 $\sqrt{7}$ -1-hi- droxi-butil(3)-amino)- propan-2-ol	0,009	3,8	2,76
Sustancia comparativa 4-(2-hidroxi-3-isopro- pilamino-propoxi)aceta nilida	0,238	100	26,505

Sustancia comprobada	Inhibición relativa de β_2 -recepto- res (sustan- cia compara- tiva = 100)	Cociente: $\frac{\text{ED50 Inhibi-ción de } \beta_2\text{-receptores}}{\text{ED50 Inhibi-ción de } \beta_1\text{-receptores}}$	Cociente con relación a la sustancia com- parativa = 1
1-(p-ciclohexilureido- fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2,4}$ -dime- til-pirimidil-5 $\sqrt{1}$ -1-hi- droxi-butil(3)-amino)- propan-2-ol (como L-(+)-tartrato)	5,2	128	1,1
1-(p-ciclohexilureido) -fenoxi)-3-(1- $\sqrt{2}$ -metil- -piridil-5 $\sqrt{1}$ -1-hidroxi- -butil(3)-amino)-pro- pan-2-ol	5,9	245	2,4
1-(p-etoximetilen-fe- noxi)-3-(1- $\sqrt{2,4}$ -dime- tilpirimidil-5 $\sqrt{1}$ -1-hi- droxi-butil(3)-amino)- propan-2-ol (como L-(+)-tartrato)	10,7	144	1,4
1-(p-etoximetilen-fe- noxi)-3-(1- $\sqrt{\text{piridil-3}}$ -1-hidroxi-butil(3)- amino)-propan-2-ol		-	
1-(p-etilureido-feno- xi)-3-(1- $\sqrt{\text{piridil-3}}$ - 1-hidroxi-butil(3)-ami- no)-propan-2-ol		-	
1-(p-etoxietoxi-fenoxi) -3-(1- $\sqrt{\text{piridil-3}}$ -1-hi- droxi-butil(3)-amino)- propan-2-ol	10,1	296	2,7
<u>Sustancia comparativa</u> 4-(2-hidroxi-3-isopro- pil-amino-propoxi)aceta- nilida	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:

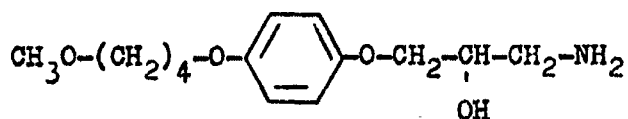
- 5 mg de 1-(p-tilureido-fenoxi)-3-(1-[2,4-dimetil-pirimidil-5]-hidroxi-butyl(3)-amino)-propan-2-ol
- 10 mg de ácido silícico coloidal (aerosil)
- 72,5 mg de lactosa DAB7
- 1,5 mg de gelatina
- 8,5 mg de fécula de maíz DAB7
- 2,5 mg de estearato de magnesio USPXVIII

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

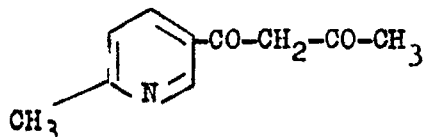
15 La obtención de los compuestos de fórmula general I se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Los compuestos son frecuentemente aceites no destilables, por lo que en algunos casos no se indica ningún punto de fusión. En todos los casos se asegura, sin embargo, la estructura indicada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

20 Ejemplo 1

54,0 g de 1-(p-[4-metoxi-butoxi]-fenoxi-)3-amino-propan-2-ol



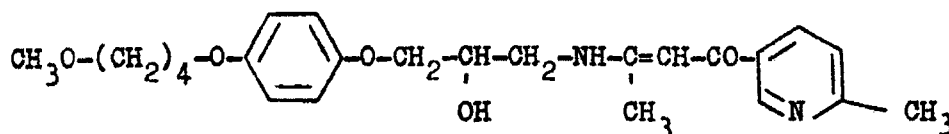
37,3 g de 6-metil-nicotinoil-acetona



5

400 cc de etanol y 0,1 cc de ácido fórmico se calientan durante 1 hora a 50° y se sigue agitando durante 20 horas a temperatura ambiente. Por succión se obtienen 61,3 g de 1-(2-[6-metil-bicotinoil]-1-metil-vinilamino)-3-(p-[4-metoxi-butoxi]-fenoxi-)propan-2-ol

10



15

P.f. 143-145°; del filtrado se pueden obtener otros 15,0 g de la misma sustancia; rendimiento 89 % de la teoría.

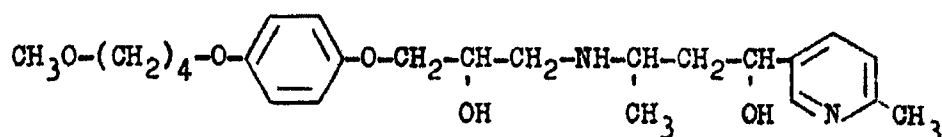
19,0 g de esta sustancia se disuelven a 70° en 200 cc de etanol, anhidro. En porciones se introducen 6,0 g de borato sódico, se calienta durante 7 horas a 70° y la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida.

20

El residuo se recoge en agua y cloruro etilénico, la solución cloruro etilénica clara se agita con agua y tanto ácido sulfúrico diluido hasta que el pH de la solución acuosa sea de 6,5 y finalmente se ajusta esta última a un pH de 8. La base

que se precipita así en forma oleaginosa se recoge de nuevo en cloruro etilénico y se aísla en la forma usual. Se obtienen así 10,3 g de 1-(p-[4-metoxi-butoxi]-fenoxi)-3-(1-[2-metil-piridil-5]-1-hidroxi-butil-3-amino-)propan-2-ol.

5



como aceite viscoso; el naftalin-1,5-disulfonato neutro (con 1/2 mol del ácido disulfónico) forma cristales blancos higroscópicos, p.f. 145 - 150° (descomposición).

10

Análisis: (C₂₄H₃₆N₂O₅)

Calculado: C 66,6 H 8,4 N 6,5 O 18,5

Encontrado: 66,4 8,4 6,3 18,8

15

La 6-metil-nicotinoil-acetona, mencionada en el ejemplo 1 como sustancia de partida, se puede obtener en forma conocida de α-picolin-5-carboxilato de etilo y acetona o también de 5-acetil-α-picolina (obtenida según Angew. Ch. 67 pág. 398) y acetato de etilo.

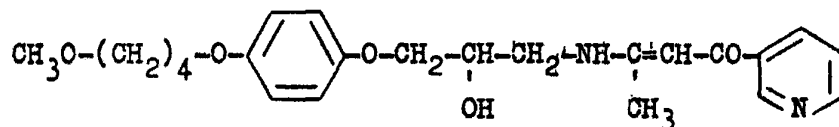
20

270 g de 5-acetil-α-picolina, 5 litros de tolueno anhidro, 387 g de acetato de etilo y 537 g de terc.butilato potásico se agitan durante 20 horas a 40° y a continuación se descompone con una mezcla de 3 litros de agua de hielo y 288 cc de ácido acético. De la solución toluénica se obtienen en la for

ma usual 383,5 g de 6-metil-nicotinoil-acetona p.eb. 108-117 °C/0,2 Torr, que cristaliza rápidamente y después de recristalizar en ligroina funde a 57-58°.

Ejemplo 2

5 6,2 g de 1-(2-nicotinoil-1-metil-vinilamino)-3-(p-metoxi-butoxi-fenoxi)-propan-2-ol.



10

se disuelven en 65 cc de etanol, la solución se calienta al reflujo y a esta temperatura se agregan en el transcurso de 40 minutos, en porciones, 2,8 g de hidruro de sodio-boro. Después se deja hervir la mezcla durante otras 11 horas bajo reflujo. Se concentra entonces la solución en vacío, el residuo se disuelve en 40 cc de cloroformo y 40 cc de agua, la fase clorofórmica se separa, la fase acuosa se extrae aún dos veces con cloroformo fresco y las fases clorofórmicas reunidas se encuentran por evaporación en vacío después de haber secado con sulfato sódico. Queda un aceite que se disuelve en ácido clorhídrico acuoso diluido. La solución ácido clorhídrica se lava tres veces con éster acético, después se amortigua con solución de sosa acuosa a un pH de 5 y la solución se vuelve a lavar tres veces con éster acético. Después se pone alcalina la solución con solución de sosa a un pH de 9 y se extrae

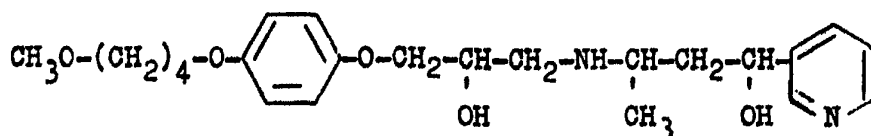
15

20

25

tres veces con cloroformo. La solución clorofórmica se concentra en vacío después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico. El aceite que queda se calienta entonces en vacío a 0,1 mm Hg a 180° separándose por destilación una reducida cantidad de impurezas. El residuo de destilación se disuelve en dioxano absoluto, se mezcla con carbón animal, se filtra y se concentra por evaporación en vacío. Se obtiene así el 1-(p-metoxi-butoxi-fenoxi)-3-(1-hidroxi-1-piridil-(3)-butil-3-amino-)propan-2-ol como aceite incoloro,

10



Análisis: (C₂₃H₃₄N₂O₅)

15

Calculado: C 66,0 H 8,1 N 6,7

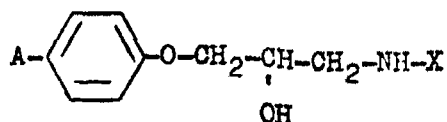
Encontrado: 65,8 8,2 6,5

Rendimiento: 63 % de la teoría.

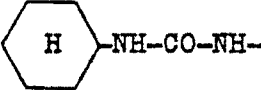
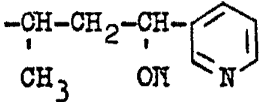
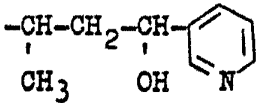
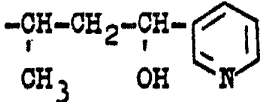
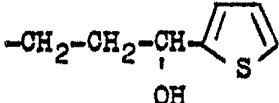
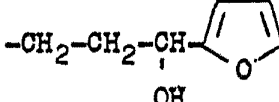
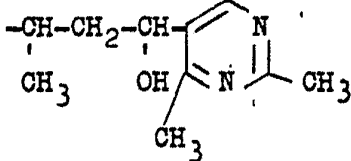
Ejemplo 3

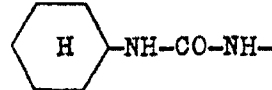
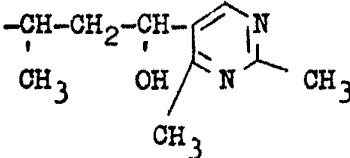
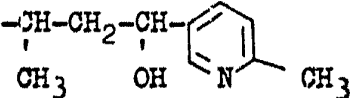
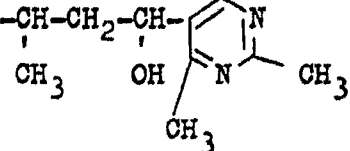
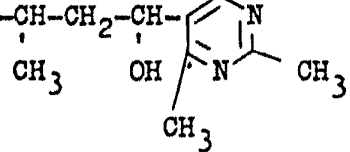
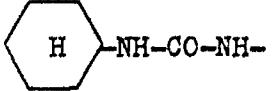
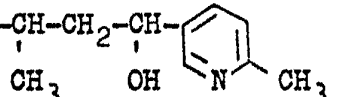
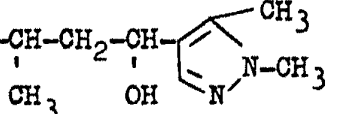
20


Según los ejemplos 1 y 2 anteriores se obtuvieron los compuestos mencionados en la tabla a continuación.




25

A	X	
		Aceite
C ₂ H ₅ O-CH ₂ -		Aceite
C ₂ H ₅ -NH-CO-NH-		p.f. 50°C (des-composición)
C ₂ H ₅ O-CH ₂ -		Aceite
CH ₃ O-CH ₂ -		Aceite
CH ₃ O-(CH ₂) ₄ -O-		Aceite

A	X	
		<p>Aceite; sal con me dio mol de ácido L-(+)-tartárico p.f. 113-118° (des composición)</p>
$C_2H_5O-CH_2-$		<p>Aceite</p>
$C_2H_5-NH-CO-NH-$		<p>Aceite</p>
$C_2H_5O-CH_2-$		<p>Aceite; sal con 1/2 mol de ácido L-(+)-tartárico p.f. 69-70° higros- cópico</p>
		<p>p.f. 102-105°</p>
$HO-C_2H_4-O-$		<p>Aceite</p>

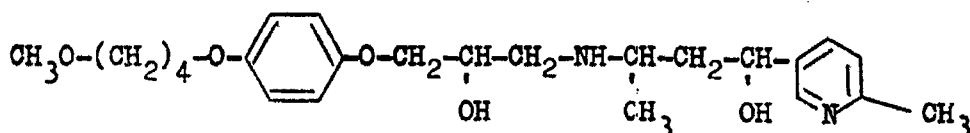
A	X	
$C_2H_5-NH-CO-NH-$	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \quad \\ CH_3 \quad OH \quad \text{Pyridine ring with } CH_3 \end{array}$	Aceite
$HO-C_2H_4-O-$	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \quad \\ CH_3 \quad OH \quad \text{Pyridine ring with } CH_3 \end{array}$	Aceite
 $-NH-CO-NH-$	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \quad \\ CH_3 \quad OH \quad \text{Pyridine ring with } CH_3 \text{ and } CH_3 \end{array}$	Aceite
$CH_2-CH-CH_2-NH-CO-NH-$	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \quad \\ CH_3 \quad OH \quad \text{Imidazole ring with } CH_3 \end{array}$	Aceite
$NH_2-CO-NH-$	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \quad \\ CH_3 \quad OH \quad \text{Pyridine ring with } CH_3 \end{array}$	Aceite
CH_3O-CH_2-	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-CH- \\ \quad \quad \\ CH_3 \quad OH \quad \text{Pyridine ring with } CH_3 \end{array}$	Aceite

A	X	
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{O-CH}_2\text{-}$	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array} \text{-} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N} \end{array} \text{-CH}_3$	Aceite
$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{-NH-CO-NH-}$	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array} \text{-} \begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \\ \quad \\ \text{N} \end{array} \text{-CH}_3$	Aceite
 N-CO-NH-	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array} \text{-} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N} \end{array} \text{-CH}_3$	Aceite
$\text{CH}_3\text{O-(CH}_2\text{)}_4\text{-O-}$	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{OH} \end{array} \text{-} \begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \\ \quad \\ \text{N} \end{array} \text{-CH}_3$	p.f. 109-110°
$\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{-}$	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array} \text{-} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N} \end{array}$	Aceite
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O-C}_2\text{H}_4\text{-O-}$	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array} \text{-} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N} \end{array} \text{-CH}_3$	Aceite
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O-C}_2\text{H}_4\text{-O-}$	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-CH-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \end{array} \text{-} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N} \end{array}$	Aceite

Ejemplo 4

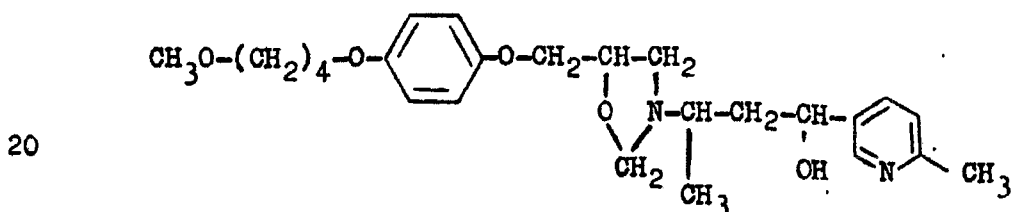
(Transformación de un compuesto obtenido según la presente invención en un producto de condensación de aldehído).

2,0 g de 1-(p-[4-metoxi-butoxi-]fenoxi-)3-(1-[2-metil-piridil-5-]1-hidroxi-butil-3-amino-)propan-2-ol de fórmula



10 obtenido según el ejemplo 1, 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 aclarada con poco carbón activo se obtienen 1,8

15 g de 3-(1-hidroxi-1-[2-metil-piridil-5-]3-butil-)5-(4-[4-metoxi-butoxi-]fenoximetil-)oxazolidina de fórmula



como aceite incoloro.

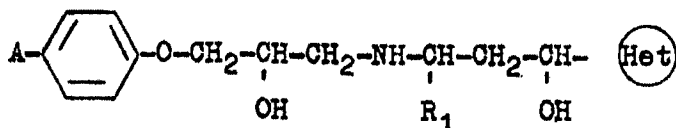
Análisis: (C₂₅H₃₆N₂O₅)

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 -

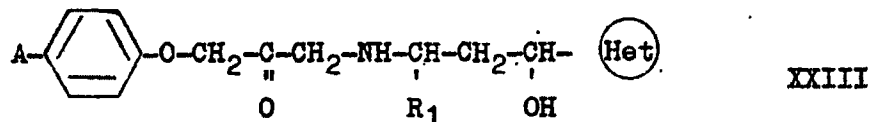
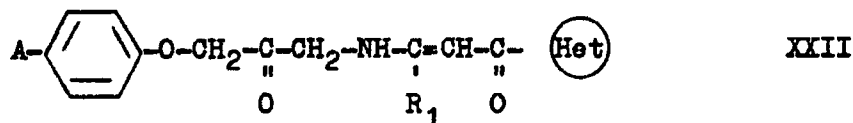
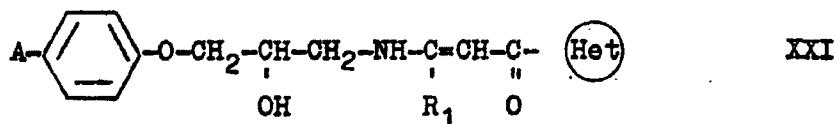
5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así
como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse cons-
tar que las disposiciones anteriormente indicadas, son suscep-
tibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
principio fundamental. También se hace constar que el invento
10 corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Luxem-
burgo, con fecha 27 de diciembre de 1.973, bajo el número
69.079, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que otorgan
los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constitu-
ye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Pa-
15 tente 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:

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



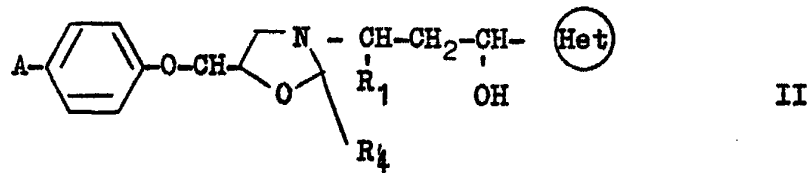
25 donde A significa -CH₂-alcoxi, -O-alcoxiálquilo, -O-hidroxiál-
quilo, -NH-CO-N $\begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{matrix}$, R₁ significa hidrógeno o metilo, (Het) sig

nifica un anillo monocíclico, aromático o cuasi-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 adición de ácido; caracterizado porque se hidrogena un compuesto de fórmula general XXI, XXII ó XXIII



y porque el compuesto obtenido, en caso dado, se hace reaccionar con un aldehído 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

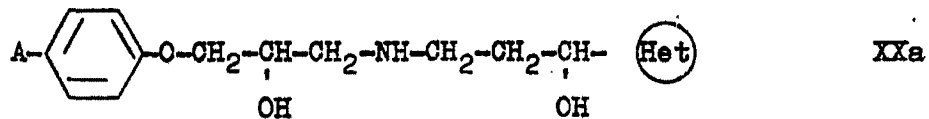


10

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

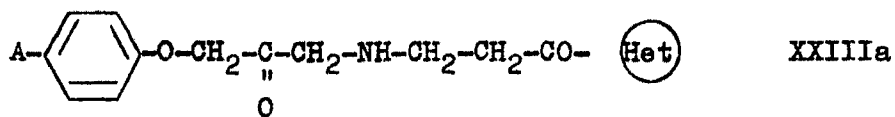
2*.- Procedimiento para la obtención de derivados del 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, de fórmula general XXa

15

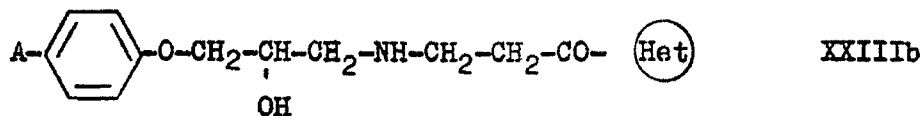


donde A y (Het) tienen uno de los significados indicados en la reivindicación 1, caracterizado porque uno de los compuestos de fórmula general XXIIIa ó XXIIIb

20

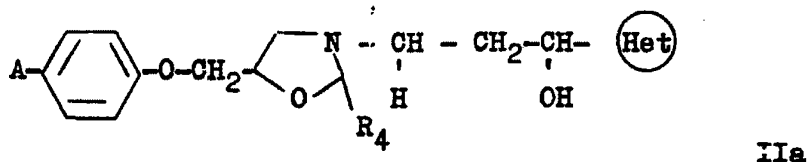


25



se hidrogenan y porque el compuesto obtenido, en caso dado, se hace reaccionar con un aldehído 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

10



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

15

3^a.- Procedimiento para la obtención de derivados del 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 ó 2, 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.

20

25

4^a.- Procedimiento para la obtención de derivados del 1-fenoxi-3-amino-propan-2-ol, de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se emplean

aquellos productos de partida en los cuales los sustituyentes R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, forman un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino ó tiomorfolino.

5 5ª.- 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 31 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

27 AGO. 1976

10

Madrid

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT

5 BONEZ AGEDO Y MUDEI
D.º p.º Firmado: L. Geste Fernández

