

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	⑪ 444.911	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	⑫ 4-2-76	

**PATENTE DE INVENCION**

Como divisional de la solicitud de Patente Nº 421.291 del 7-12-1973.

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO		
313,221	8-12-72	ESTADOS UNIDOS

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; C07D	

⑤④ TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2- <del>X</del> -AMINO(SUSTITUIDO) BENCIL]-1,3-PROPANODIOLES.

⑦① SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street-INDIANAPOLIS- INDIANA 46206 Estados Unidos

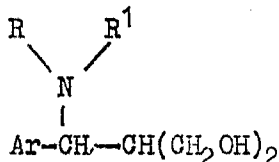
⑦② INVENTOR (ES)
RICHARD NOLAN BOOHER, de nacionalidad estadounidense.

⑦③ TITULAR (ES)

⑦④ REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la  
preparación de 2-[α-aminobencil(sustituído)]-1,3-propano-  
diones.

5 La invención proporciona un procedimiento para la pre-  
paración de un compuesto de fórmula:



Fórmula I

10 donde R es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo; R<sup>1</sup> es  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo; R y R<sup>1</sup>, cuando se toman  
juntos con el átomo de nitrógeno al que están enlazados re-  
presentan aziridino, pirrolidino o piperidino; y Ar es fe-  
nilo, halofenilo, metoxifenilo, metilfenilo, trifluorometil-  
fenilo, hidroxifenilo, acetoxifenilo, benciloxifenilo o  
15 3-piridilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar  
un arilmalidenmalonato de dialquilo inferior con una amina de fór-  
mula



Fórmula II

20 para formar un (α-amino sustituido)arilmalidenmalonato de dial-  
quilo que se reduce para dar el compuesto de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I son útiles como intermedia-  
rios para la preparación de m-dioxan-5-metilaminas.

25 En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"  
se refiere a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,  
isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término "alqueno  
C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a vinilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo  
y grupos similares.

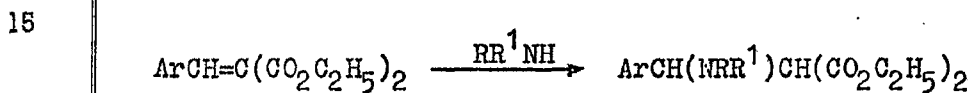
30 El término halofenilo se refiere a fenilo sustituido  
con halógeno como 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-dicloro-  
fenilo y 4-fluorfenilo. Metilfenilo se refiere a fenilo sus-

1 tituído con metilo como 2-metilfenilo, 3-metilfenilo y 4-me-  
tilfenilo. Trifluormetilfenilo se refiere a fenilo sustituí-  
do con trifluormetilo como 2-trifluormetilfenilo y 4-tri-  
5 fluormetilfenilo. Metoxifenilo se refiere a fenilo sustituí-  
do con metoxi como 3-metoxifenilo y 4-metoxifenilo. Hidroxi-  
fenilo se refiere a fenilo sustituído con hidroxí como 3-hi-  
droxifenilo y 4-hidroxifenilo y sus derivados como 4-acetoxi-  
fenilo, 3-benciloxifenilo y 4-benciloxifenilo.

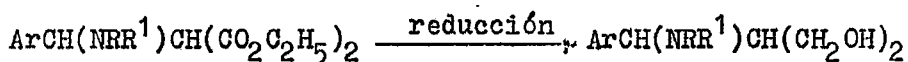
10 El procedimiento para la preparación de los compuestos  
de Fórmula I está descrito en el Esquema I dado a continua-  
ción.

Esquema I. Preparación de m-dioxan-5-metilamina

(A) Preparación de  $\alpha$ -aminoarilmetilidenmalonatos de dietilo  
por adición de Michael.



(B) Preparación de 1,3-propanodíoles por reducción



20 En una realización preferida de esta invención, se ca-  
lientan a reflujo en benceno, con destilación azeotrópica  
del agua, durante un periodo determinado por la cantidad de  
agua separada por destilación azeotrópica, unas cantidades  
equimoleculares de benzaldehído y malonato de dietilo y una  
25 cantidad catalítica de piperidina. Se enfría la mezcla de  
reacción, se vierte en agua y la mezcla acuosa se extrae  
con éter. El extracto etéreo se lava sucesivamente con solu-  
ción saturada de bicarbonato sódico y agua. Se seca el ex-  
tracto y el éter se evapora a vacío hasta formar un aceite  
30 residual. El aceite se destila para dar benzalmalonato de

1 dietilo. El benzalmalonato de dietilo y la dimetilamina anhí-  
dra se hacen reaccionar en éter durante la noche a la tempe-  
ratura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción a vacío  
para dar [ $\alpha$ -(dimetilamino)bencil]malonato de dietilo crudo.  
5 El [ $\alpha$ -(dimetilamino)bencil]malonato de dietilo crudo en ben-  
ceno se agrega sobre dos equivalentes molares de hidruro de  
sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio en benceno, en frío. La  
mezcla de reacción se agita durante la noche dejando que la  
temperatura ascienda hasta la temperatura ambiente. La mez-  
10 cla de reacción se descompone agitándola en una mezcla de  
hielo y solución diluida de hidróxido sódico. La masa tundi-  
da resultante se extrae con éter y el extracto se lava, se  
seca y se evapora a vacío hasta dar un aceite. El aceite se  
recoge en acetato de etilo y se agrega éter de petróleo. La  
15 mezcla se concentra por ebullición en un baño de vapor. Se  
enfriá la mezcla y se añade éter de petróleo hasta turbidez  
incipiente. Enfriando de nuevo se induce la cristalización  
de 2-( $\alpha$ -dimetilamino)bencil-1,3-propanodiol.

20 En otra realización de este invento, se prepara  
2-( $\alpha$ -N,N-metilbencilamino)bencil-1,3-propanodiol por adición  
de N-metilbencilamina a benzalmalonato de dietilo y reduc-  
ción al 1,3-propanodiol.

#### EJEMPLO 1

##### Preparación de benzalmalonatos de dietilo

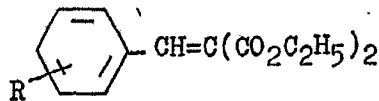
25 Benzalmalonato de dietilo. Se calientan a reflujo dos  
moles, (212 g) de benzaldehído, 320 g (2,0 moles) de malona-  
to de dietilo y 10 ml de piperidina en 400 ml de benceno. Se  
recoge la cantidad teórica de agua en un separador Dean-  
30 Stark por destilación azeotrópica en unas 7 horas. La mezcla  
de reacción se vierte en agua después de enfriar. La mezcla

1 acuosa se extrae con éter y el extracto se lava sucesivamen-  
te con solución saturada de bisulfito sódico, agua, solu-  
ción saturada de bicarbonato sódico y finalmente agua. El ex-  
tracto se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora  
5 el éter hasta formar un aceite. Se destila el aceite y se  
recoge la fracción que hierve a 140°C (0,1 mm) para dar  
343 g de benzalmalonato de dietilo.

Los siguientes benzalmalonatos de dietilo sustituido  
se preparan utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 con el  
10 aldehído aromático apropiado:

TABLA I

Benzalmalonatos de dietilo



15

R	p.e., °C (mm)	Análisis					
		Calculado			Encontrado		
		C	H	Cl	C	H	Cl
2-CH <sub>3</sub>	142 (0,7)	68,68	6,92		68,79	7,10	
3-CH <sub>3</sub>	138 (0,7)	68,68	6,92		68,66	7,12	
20 3-CH <sub>3</sub> O	154 (0,7)	64,73	6,52		64,43	6,63	
4-CH <sub>3</sub> O	162 (0,7)	64,73	6,52		64,60	6,49	
2-Cl	142 (0,7)	59,26	5,68		59,48	5,39	
3-Cl	150 (0,7)	59,26	5,68		59,55	5,51	
4-Cl	144 (0,7)	59,26	5,68		59,53	5,77	
25 2,4-Cl <sub>2</sub>	132 (0,05)	53,01	4,45	22,36	50,47	4,21	21,6
4-F	152 (0,05)						
4-ØCH <sub>2</sub> O	210-222 (0,10)						

30

EJEMPLO 2

Preparación de ( $\alpha$ -amino sustituido)encilmalonatos de dietilo

( $\alpha$ -Dimetilamino)encilmalonato de dietilo. Se disuelven 100 g (2,2 moles) de dimetilamina anhidra en 200 ml de éter y la mezcla se enfría a 0°C en un baño de hielo. Se añaden gota a gota rápidamente 200 g de benzalmalonato de dietilo (0,81 moles) en éter a la mezcla de reacción agitada y fría. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se evapora la mezcla de reacción a vacío para dar 240 g de ( $\alpha$ -dimetilamino)encilmalonato de dietilo.

En general, los ( $\alpha$ -dimetilamino)encilmalonatos de dietilo no se purifican antes de utilizarlos debido a su inestabilidad. Se caracterizan por el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN). Los siguientes compuestos intermedios se preparan de acuerdo con el método del Ejemplo 2:

( $\alpha$ -dibutilamino)encilmalonato de dietilo

( $\alpha$ -dietilamino)encilmalonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(2-metilencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(2-clorobencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(4-clorobencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(2,4-diclorobencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(3-metoxibencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(4-metoxibencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(3-benciloxibencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(4-benciloxibencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(3-hidroxiencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(4-hidroxiencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(4-acetoxibencil)malonato de dietilo

$\alpha$ -dimetilamino-(4-fluorobencil)malonato de dietilo

1 (α-aziridino)bencilmalonato de dietilo  
(α-pirrolidino)bencilmalonato de dietilo  
(α-piperidino)bencilmalonato de dietilo.

EJEMPLO 3

5 Preparación de 2-(α-amino sustituido)bencil-1,3-propanodiol

2-(α-Dimetilamino)bencil-1,3-propanodiol. Se disuel-  
ven 450 ml (1,6 moles) de hidruro de sodio y bis(2-metoxi-  
etoxi)aluminio, como solución al 70 % en benceno, en 200 ml  
de benceno seco. La mezcla se enfría en un baño de hielo. Se  
10 añaden gota a gota a la mezcla de reacción fría, con agita-  
ción, 240 g (0,81 moles) de (α-dimetilamino)bencilmalonato de  
dietilo disueltos en 320 ml de benceno. La mezcla se agita  
durante unas 12 horas, dejando que la temperatura ascienda  
15 hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agi-  
ta en una mezcla de hielo y solución diluida de hidróxido só-  
dico. La masa fundida resultante se extrae dos veces con  
éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sul-  
fato magnésico anhidro y se evapora a vacío. El aceite resi-  
dual se recoge en 100 ml de acetato de etilo y se diluye con  
20 500 ml de éter de petróleo. La solución se concentra por eva-  
poración en un baño de vapor y se añade más éter de petróleo  
hasta turbidez incipiente. Se enfría la mezcla para inducir  
la cristalización. Se obtienen 85 g de 2-(α-dimetilamino)-  
bencil-1,3-propanodiol, p.f. 79-80°C aproximadamente.

EJEMPLO 4

2-(2-Cloro-α-dimetilaminobencil)-1,3-propanodiol,  
aceite. Identificado por análisis RMN: puntos de inflexión a  
2,2 ppm (6, 2 s, dimetilamino), 2,4 ppm (1, m, C<sub>3</sub>CH), 3,2-  
4,8 ppm (7, envolvente; 2 (CH<sub>2</sub>OH), NCH-C<sub>2</sub>), 7,3 ppm (4, m,  
30 aromático).

1

EJEMPLO 5

2-(2,4-Dicloro- $\alpha$ -dimetilaminobencil)-1,3-propanodiol, aceite. Identificado por análisis de RMN: puntos de inflexión a 2,2 ppm (6, 2 s, dimetilamino), 2,4 ppm (1, m, C<sub>3</sub>CH), 3,2-4,8 ppm (7, envolvente; 2 (CH<sub>2</sub>OH), NCH-C<sub>2</sub>), 7,3 ppm (3, m, aromático).

5

EJEMPLO 6

2-( $\alpha$ -Dimetilamino-4-fluorbencil)-1,3-propanodiol, p.f. 85-86°C. Identificado por análisis de RMN: puntos de inflexión a 2,1 ppm (6, 2 s, dimetilamino), 2,3 ppm (1 m, C<sub>3</sub>CH), 3,1-4,4 ppm (7, envolvente; 2 (CH<sub>2</sub>OH), NCH-C<sub>2</sub>), 7,0 ppm (4, m, aromático).

10

EJEMPLO 7

2-( $\alpha$ -Dimetilamino-2-metilbencil)-1,3-propanodiol, aceite. Identificado por análisis de RMN: puntos de inflexión a 2,2 ppm (6, 2 s, dimetilamino), 2,4 ppm (1, m, C<sub>3</sub>CH), 2,4 ppm (3, s, CH<sub>3</sub> aromático), 3,2-4,6 ppm (7, envolvente; 2 (CH<sub>2</sub>OH), NCH-C<sub>2</sub>), 7,3 ppm (4, q, aromático).

15

EJEMPLO 8

2-( $\alpha$ -Dimetilamino-4-metilbencil)-1,3-propanodiol, p.f. 125-126°C.

Análisis para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

Calculado : C, 69,92; H, 9,48; N, 6,27

Encontrado: C, 70,08; H, 9,55; N, 6,05

20

25

EJEMPLO 9

2-(4-Benciloxi- $\alpha$ -dimetilaminobencil)-1,3-propanodiol, p.f. 176-177°C. Identificado por análisis de RMN: puntos de inflexión a 2,0 ppm (6, 2 s, dimetilamino), 2,2 ppm (1, m, C<sub>3</sub>CH), 2,8-4,8 ppm (7, envolvente, 2 (CH<sub>2</sub>OH), NCH-C<sub>2</sub>), 5,1 ppm (2, s, CH<sub>2</sub>O aromático), 7,0 ppm (4, q, aromático), 7,4

30

1 ppm (5, s, aromático).

EJEMPLO 10

5 2-( $\alpha$ -Dimetilamino- $\alpha$ -3-piridilmetil)-1,3-propanodiol,  
p.f. 89-90°C.

Análisis para  $C_{11}H_{18}N_2O_2$ :

Calculado : C, 62,83; H, 8,63; N, 13,32

10 Encontrado: C, 62,59; H, 8,39; N, 13,05

EJEMPLO 11

2-(4-Cloro- $\alpha$ -piperidinobencil)-1,3-propanodiol, aceite.

15 Identificado por análisis de RMN: puntos de inflexión a 1,4  
ppm (6, m,  $C(CH_2)_3C$ ), 2,5 ppm (5, m, 2 ( $NCH_2-C$ ),  $C_3CH$ ), 3,2-  
4,5 ppm (7, envolvente, 2 ( $CH_2OH$ ),  $NCH-C_2$ ), 7,5 ppm (4, m,  
aromático).

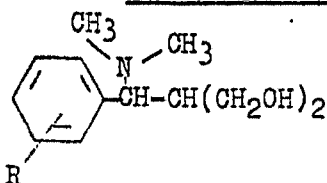
EJEMPLO 12

20 2-( $\alpha$ -Pirrolidinobencil)-1,3-propanodiol, aceite. Iden  
tificado por análisis de RMN: puntos de inflexión a 1,7 ppm  
25 (4, m, 2 ( $CCH_2C$ )), 2,7 ppm (5, m, 2 ( $NCH_2C$ ),  $CHC_3$ ), 3,4-4,7  
ppm (7, envolvente, 2 ( $CH_2OH$ ),  $NCH-C_2$ ), 7,4 ppm (5, s, aro-  
mático).

30 Los siguientes 1,3-propanodiolos se preparan por el  
método del Ejemplo 3:

TABLA II

1,3-propanodiolos



Análisis

R	p.f., °C	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
2-CH <sub>3</sub>	(aceite)						
3-CH <sub>3</sub>	100	69,92	9,48	6,27	69,79	9,26	6,04
3-CH <sub>3</sub> O	92	65,25	8,85	5,85	65,26	8,81	5,59
4-CH <sub>3</sub> O	102	65,25	8,85	5,85	65,46	9,09	5,69
2-Cl	(aceite)						
3-Cl	90	59,13	7,44	5,75	59,34	7,74	5,97
4-Cl	120	59,13	7,44	5,75	59,14	7,20	6,03
4-F	85						
2,4-Cl <sub>2</sub>	(aceite)						
3-ØCH <sub>2</sub> O	114	72,12	8,28	4,43	72,38	8,45	4,36
4-ØCH <sub>2</sub> O	176						

EJEMPLO 13

Preparación de 2-[α-Dimetilamino-(4-metilbencil)]-1,3-propanodiol

(A) (4-Metilbenzal)malonato de dietilo. Siguiendo el método del Ejemplo 1, se hacen reaccionar en benceno 100 g (0,83 moles) de p-tolualdehído, 133 g (0,83 moles) de malonato de dietilo y 5 ml de piperidina. El rendimiento de (4-metilbenzal)malonato de dietilo, p.e. 140°C (0,7 mm), es de 89 g.

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>:

Calculado : C, 68,68; H, 6,92

Encontrado: C, 68,94; H, 7,08.

1 (B)  $\alpha$ -Dimetilamino-(4-metilbencil)malonato de dietilo.

5 Siguiendo el método del Ejemplo 2, se hacen reaccionar en éter 20 g de (4-metilbencil)malonato de dietilo y 100 ml de dimetilamina anhidra para dar 22 g de  $\alpha$ -dimetilamino-4-metilbencilmalonato de dietilo en forma de aceite.

(C) 2-[ $\alpha$ -Dimetilamino-(4-metilbencil)]-1,3-propanodiol.

10 Se añaden gota a gota 22 g (0,77 moles) de  $\alpha$ -dimetilamino-(4-metilbencil)malonato de dietilo en 100 ml de benceno a una solución de 28 ml (0,2 moles) de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio en forma de solución al 70 % en benceno, en 100 ml de benceno enfriado en un baño de hielo. Después de la adición, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y a continuación se re-  
15 fluye durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se descompone con solución diluída de hidróxido sódico. Se separan las fases y la capa bencénica se lava con agua. La fase bencénica se extrae con ácido clorhídrico diluído y se lava con agua. Se obtienen 6 g de un aceite neutro de la fase bencénica. El extracto acuoso ácido se alcaliniza con hidróxido amónico y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con  
20 agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar un sólido residual. El sólido se recrystaliza en acetato de etilo-hexano para dar 2,7 g de 2-( $\alpha$ -dimetilamino-4-metilbencil)-1,3-propanodiol, p.f. 125°C aproximadamente.

25 Análisis para  $C_{13}H_{21}NO_2$ :

Calculado: C, 69,92; H, 9,48; N, 6,27

Encontrado: C, 70,08; H, 9,55; N, 6,05.

EJEMPLO 14

Preparación de 2-[ $\alpha$ -dimetilamino-(3-piridil)metil]-1,3-propanodiol

(A) (3-Piridil)metilenmalonato de dietilo. Se calientan a reflujo durante 16 horas 100 g (0,935 moles) de 3-piridincarboxaldehído; 150 g (0,935 moles) de malonato de dietilo y 5 ml de piperidina en 200 ml de benceno, con destilación azeotrópica de 17 ml de agua. La mezcla de reacción enfriada se vierte en agua y se separa la fase bencénica. La capa bencénica se lava sucesivamente con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a vacío. El aceite residual se destila para dar 180 g de (3-piridil)metilenmalonato de dietilo, p.e. 143°C (0,10 mm) que se caracteriza por RMN.

(B)  $\alpha$ -Dimetilamino-(3-piridil)metilmalonato de dietilo. Siguiendo el método del Ejemplo 2, se hacen reaccionar 50 g de (3-piridil)metilenmalonato de dietilo y 200 ml de dimetilamina anhidra en 200 ml de éter para dar 56 g de  $\alpha$ -dimetilamino-(3-piridil)metilmalonato de dietilo que se caracteriza por RMN.

(C) 2-[ $\alpha$ -Dimetilamino-(3-piridil)metil]-1,3-propanodiol. Se cubren 90 g (0,5 moles) de hidruro de litio y aluminio con 200 ml de tetrahidrofurano seco (THF). A la suspensión de hidruro, enfriada en un baño de hielo, se añaden gota a gota 69 g (0,24 moles) de  $\alpha$ -dimetilamino-(3-piridil)metilmalonato de dietilo disueltos en 300 ml de THF seco. Se deja que la mezcla de reacción agitada alcance la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se descompone por adición de solución saturada de acetato sódico y se concentra hasta un tercio del volumen original por evaporación a vacío. La

1

mezcla concentrada se acidula con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La fase acuosa ácida se alcaliniza con hidróxido sódico diluido. La mezcla básica se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar 40 g de 2-( $\alpha$ -dimetilamino(3-piridil)metil)-1,3-propanodiol que se caracteriza por RMN.

5

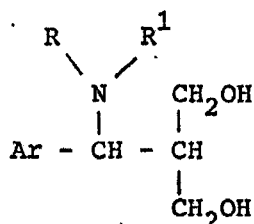
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos 2-( $\alpha$ -amino(disustituído)arilmétilen)-1,3-propanodiolos de fórmula general:

15

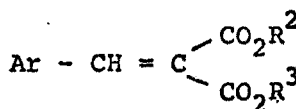


Fórmula I

20

donde R y R<sup>1</sup> son metilo o bencilo o R y R<sup>1</sup> unidos al átomo de nitrógeno al que están enlazados representan aziridino, pirrolidino o piperidino y Ar es fenilo, halofenilo, metoxifenilo, metilfenilo, trifluormetilfenilo, benciloxifenilo o 3-piridilo; con la condición de que, cuando Ar es fenilo sustituido, el sustituyente no ocupa la posición meta del anillo fenílico; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un arilmétiliden-malonato de dialquilo inferior de fórmula general:

25



Fórmula II

30

donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y Ar es el definido anteriormente, con una amina de fórmula general:

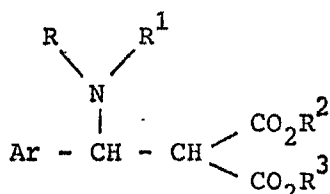
1



Fórmula III

donde R y R<sup>1</sup> son los definidos anteriormente, para formar un {α-amino(disustituído)arilmetilen}malonato de dialquilo de fórmula general:

5



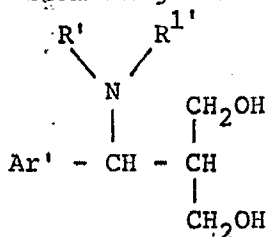
Fórmula IV

donde Ar, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los definidos anteriormente y después reducir este último compuesto con un hidruro de aluminio complejo en un disolvente.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-{α-amino(disustituído)arilmetilen}-1,3-propanodiolos de fórmula general:

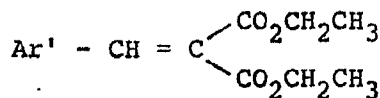
15



Fórmula Ia

donde R' y R<sup>1'</sup> son metilo o bien R' y R<sup>1'</sup> unidos al átomo de nitrógeno al que están enlazados representan pirrolidino o piperidino y Ar' es fenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-fluorfenilo, 4-metilfenilo, 4-benciloxifenilo o 3-piridilo; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un arilmetilidenmalonato de dietilo de fórmula general:

25

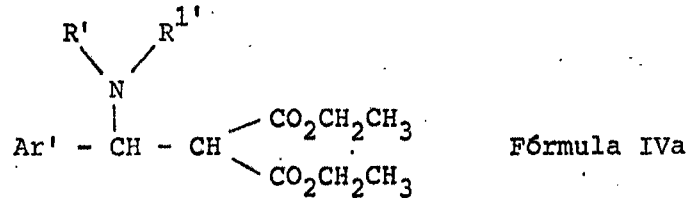


Fórmula IIa

donde Ar' es el definido anteriormente, con una amina de fórmula R'R<sup>1'</sup>NH donde R' y R<sup>1'</sup> tienen los significados dados anteriormente, para formar un {α-amino(disustituído)arilme-

30

1 tilen). malonato de dietilo de fórmula general:

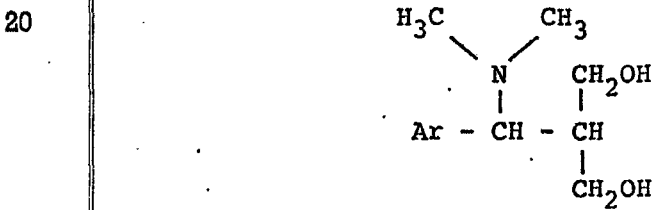


5 donde Ar', R' y R<sup>1'</sup> son los definidos anteriormente y después reducir este compuesto con hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio o con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrófurano o benceno para formar los compuestos de fórmula Ia.

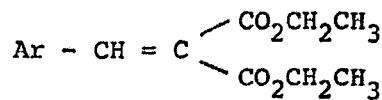
10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-[α-dimetilamino-α-(3-piridil)metil]-1,3-propanodiol, caracterizado por hacer reaccionar (3-piridil)-metilennalonato de dietilo con dimetilamina y hacer reaccionar el α-dimetilamino-(3-piridil)metilmalonato de dietilo re-

15 sultante con hidruro de litio y aluminio, en presencia de tetrahidrofurano.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula:



25 donde Ar representa 2-clorofenilo, fenilo y 4-metilfenilo, caracterizado por hacer reaccionar con dimetilamina un compuesto de fórmula:



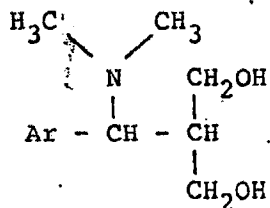
30 donde Ar tiene el significado dado anteriormente y reducir el producto resultante con hidruro de sodio y bis(2-metoxi-

1

etoxi)aluminio, en presencia de benceno.

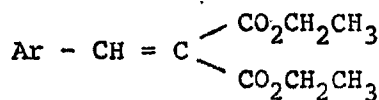
5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula:

5



10

donde Ar significa 2,4-diclorofenilo, 4-fluorfenilo, 2-metilfenilo, 4-benciloxifenilo, 4-metoxifenilo o 4-clorofenilo, caracterizado por hacer reaccionar con dimetilamina un compuesto de fórmula:

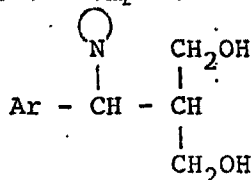


15

donde Ar tiene el significado dado anteriormente y reducir el producto resultante con hidruro de sodio y bis(2-metoxi-etoxi)aluminio, en presencia de benceno.

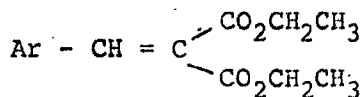
20

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula:




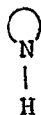
25

donde el símbolo  $\text{N}$  significa un anillo de piperidina o de pirrolidina y donde Ar significa fenilo o 4-clorofenilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde Ar tiene el significado dado anteriormente, con una amina de fórmula:

30 



1 y reducir el producto resultante con hidruro de sodio y bis-  
(2-metoxietoxi)aluminio, en presencia de benceno.

5 7. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2- $\alpha$ -AMINO (SUSTITUI  
DO) BENCIL]-1,3-PROPANODIOLES.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de diecisiete pági-  
nas mecanografiadas.

Madrid, 4 de Febrero 1.976

BERNARDO UNGRIA  
P.P.



15

20

25

30

