

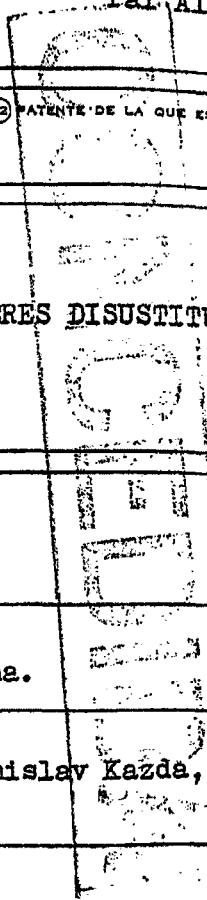


ESPAÑA

(18) ES	(11) NUMERO	(19) A 1
(21)	452.616	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 25 47 524.5	23.10.75	República Federal Alemana.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C08G / AGAK	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENOLETTERES DISUSTITUIDOS DEL 3-AMINO-2-HIDROXIPROPANO.		
(71) SOLICITANTE (S)		
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Rudolf Hiltmann, Dr. Arend Heise, Dr. Stanislaw Kazda, Dr. Friedrich Hoffmeister.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

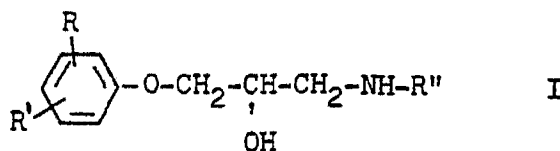


28 OCT. 1977

La presente invención se refiere a nuevos fenoléteres disustituídos del 3-amino-2-hidroxiopropano, a sus productos de condensación con aldehidos, cetonas o ácido carbónico, a procedimientos para su obtención así como a su empleo como agente terapéutico cerebral.

Ya se han descrito en gran número los fenoléteres del 3-amino-2-hidroxiopropano, que en el nitrógeno llevan un resto alquilo inferior, preferentemente un resto isopropilo o t-butilo, que también pueden estar sustituidos por restos fenilo. Los compuestos de esta clase bloquean los  $\beta$ -receptores adrenérgicos en varios órganos y algunos de ellos se pueden emplear también terapéuticamente (Ehrhart/Ruschig, Arzneimittel, 2ª edición, 1971, tomo 2, página 179, y publicación alemana DOS 2.021.101). Por otra parte, ya se encuentran en el comercio desde hace tiempo los derivados de la benzhidrilamina como antihistamínicos (Ehrhart/Ruschig, Arzneimittel, 2ª edición, 1971, volumen 1, página 314).

Según la presente invención se ponen a disposición fenoléteres del 3-amino-2-hidroxiopropano disustituídos de fórmula



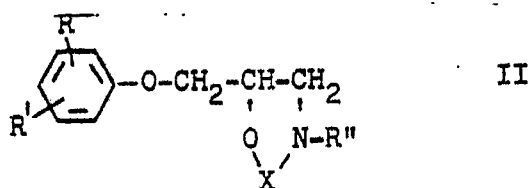
25 donde R y R' individualmente significan alquilo, alquenoilo, alcoxi, carbalcoxi o cloro y R'' significa un resto difenilmetilo o fluorenilo, así como sus sales y los productos de condensación del mismo con aldehidos, cetonas o ácido carbónico. Los compuestos de la invención (por ejemplo, los compuestos de fórmula (I),

sus sales y los mencionados productos de condensación) tienen propiedades farmacológicas. Consecuentemente, de los productos de la invención que son sales, son de mayor importancia aquéllos que son farmacéuticamente aceptables.

5            Productos de condensación preferentes de los compuestos de fórmula I son aquéllos con cetonas, tales como alcanonas inferiores, por ejemplo, acetona, y, ante todo, aquéllos con aldehidos.

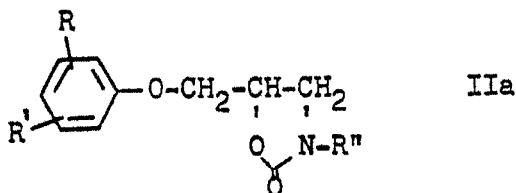
10           Ejemplos de aldehidos adecuados son aldehidos alifáticos inferiores, especialmente aquéllos con hasta 4 átomos de carbono, tales como acetaldehido y, ante todo, formaldehido, así como los arilo-alcanales inferiores, tales como benzaldehido.

15           Productos de condensación de compuestos de fórmula I con un aldehido o cetona son aquéllos de fórmula II



donde R, R' y R'' tienen los significados arriba indicados y X significa el resto divalente de un aldehido o cetona.

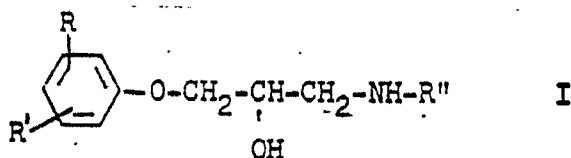
20           Productos de condensación de los compuestos de fórmula I con ácido carbónico son aquéllos de fórmula IIa



donde R, R' y R" tienen el significado arriba indicado.

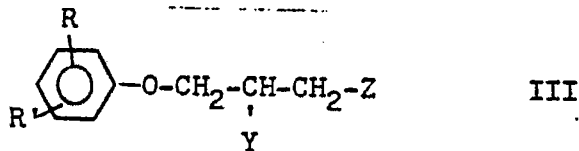
Dentro del alcance de la presente invención se entienden también bajo los compuestos de fórmula general I, II y IIa los posibles isómeros geométricos o enantiómeros y sus mezclas, especialmente los racematos.

Además, se ha descubierto que los nuevos fenoléteres de 3-amino-2-hidroxiopropano disustituídos de fórmula I



donde R' y R' significan alquilo, alquenilo, alcoxi, carbalcoxi o cloro y R" significa un resto difenilmetilo o un resto fluorenilo y sus productos de condensación con aldehidos, cetonas o ácido carbónico se obtienen si

a) compuestos de fórmula III



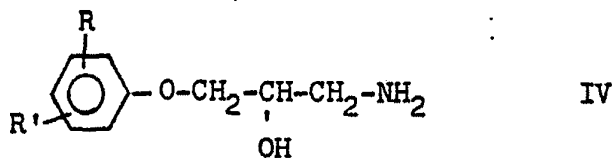
donde R y R' tienen el significado arriba indicado e Y significa un grupo hidroxilo y Z representa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción o Y y Z juntos representan un grupo epoxi, se hacen reaccionar con difenilmetilamina o fluorenilamina o un producto de condensación del mismo con un aldehido o cetona de fórmula



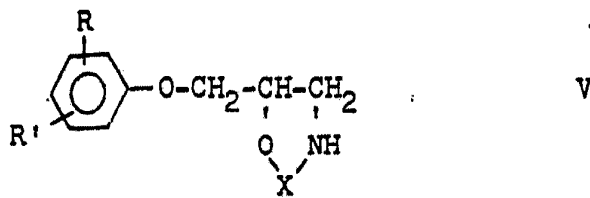
o un correspondiente producto de condensación con ácido carbónico de fórmula



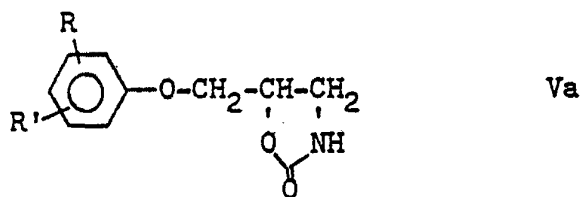
- 5 donde R'' y X tienen el significado arriba indicado, entendiéndose bajo un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción especialmente un grupo hidroxilo esterificado por un ácido inorgánico fuerte u orgánico, ante todo un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, además, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido sulfónico alifático o aromático fuerte, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico o ácido 4-toluenosulfónico, y Z significa, por lo tanto, especialmente cloro, bromo o iodo,
- 10
- 15 b) o si aminas de fórmula IV



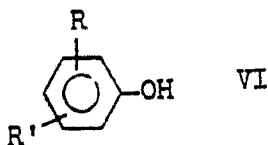
donde R y R' tienen el significado arriba indicado, o un producto de condensación del mismo, se hace reaccionar con un aldehído o cetona de fórmula V



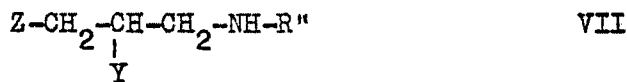
donde R, R' y X tienen el significado arriba indicado, o un producto de condensación correspondiente con ácido carbónico, de fórmula Va



- 5 donde R y R' tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula Z-R", donde Z y R" tienen el significado arriba indicado o si  
c) fenoles disustituídos de fórmula VI



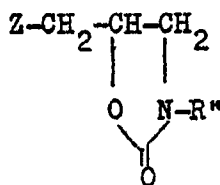
- 10 donde R y R' tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula VII



- donde R", Y y Z tienen los significados arriba indicados, o con un producto de condensación correspondiente del mismo con un aldehído o cetona de fórmula VIII
- 15



donde R", X y Z tienen el significado de arriba, o un producto de condensación correspondiente con ácido carbónico de fórmula VIIIa



VIIIa

5 donde R" y Z tienen el significado de arriba, o si  
d) en un compuesto de fórmula I, donde R, R' y R" tienen el significado de arriba, y que llevan un resto dissociable en el átomo de nitrógeno del grupo amino y/o en el grupo hidroxilo, este resto o estos restos se disocian.

10 Los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden transformar en la forma usual en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos adecuados, son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético,  
15 ácido láctico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido málico o ácido tartárico.

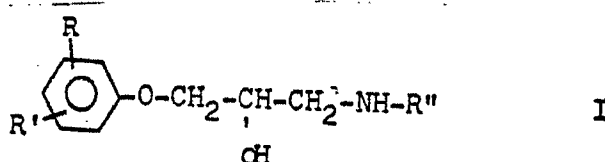
Los compuestos preparados según la presente invención protegen los ratones contra la amnesia inducida por shock eléctrico. Además, en administración intravenosa u oral a gatos y  
20 perros aumentan selectivamente el flujo sanguíneo cerebral en forma dependiente de la dosis. La circulación de la sangre post-isoquémicamente restringida en los gatos se evita mediante la administración profiláctica de estas sustancias. Los cambios patológicos post-isoquémicos en el EEG, y la mortalidad post-isoquémica en los gatos se reduce en gran escala.  
25

Sorprendentemente, las nuevas sustancias no presentan ningún efecto bloqueador o estimulante sobre los  $\beta$ -receptores

adrenérgicos de los distintos órganos. Además, tampoco tienen ninguna acción antihistamínica.

5 Comparado con los agentes terapéuticos cerebrales que se encuentran en el mercado, tales como, por ejemplo, Pemoline, Benzcyclan, Vincamine, Cinnarizin, Piracetan y Complamin, los compuestos preparados según la presente invención presentan una actividad considerablemente más fuerte y de mayor duración.

Son de destacar las aminas de fórmula I



10 donde R y R' significan alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, alqueniilo con 3 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, carbalcoxi con 2 a 3 átomos de carbono o cloro y R'' significa un resto difenilmetilo o fluorenilo.

15 De especial importancia son las aminas de fórmula I, donde R significa un grupo metoxi o etoxi en la posición 2 del núcleo fenílico, R' significa un grupo n-propilo, alilo o propenilo en la posición 4 o posición 5 del núcleo fenilo y R'' significa un grupo difenilmetilo o un grupo fluorenilo, y también aquellos compuestos de fórmula I, donde R y R' significan átomos  
20 de cloro en la posición 2,4, 2,5 ó 3,4, y también los isómeros geométricos o enantiómeros de los compuestos arriba mencionados o de sus mezclas, especialmente racematos.

25 Productos de condensación adecuados de los compuestos mencionados como preferentes son aquéllos con aldehídos, preferentemente con alcanos inferiores con hasta 4 átomos de carbono, ante todo con formaldehído, o también con fenil-alcanales infe-

riores, ante todo benzaldehído, además también aquéllos con ácido carbónico. Preferentemente, sin embargo, los compuestos mencionados no estarán condensados con aldehídos, cetonas o ácido carbónico.

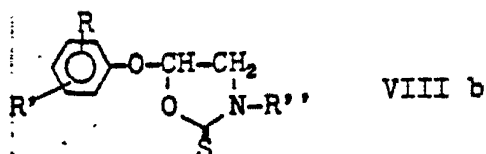
5 Los restos disociables son especialmente los restos disociables por solvólisis.

Los restos disociables por solvólisis son especialmente los restos disociables por hidrólisis o amonólisis.

Restos disociables por hidrólisis son, por ejemplo,  
10 los restos acilo, tales como los grupos carboxilo en caso dado funcionalmente modificados, por ejemplo, los restos oxicarbonilo, tales como los restos alcoxicarbonilo, por ejemplo, el resto terc.butoxicarbonilo o el resto etoxicarbonilo, los restos aralcoxicarbonilo, tales como los restos fenil-alcoxi inferior-  
15 carbonilo, por ejemplo, un resto carbobenzoxi, los restos halógeno-carbonilo, por ejemplo, el resto clorocarbonilo, además los restos arilsulfonilo, tales como los restos toluenosulfonilo o bromobenzenosulfonilo, los restos alcanóilo inferior, en caso dado halogenados, tal como fluorados, por ejemplo, el resto  
20 formilo, acetilo, o trifluóracetilo, un resto benzoílo, o también grupos ciano o restos sililo, tal como el resto trimetilsililo, o un grupo acetal.

Como restos disociables por hidrólisis en el grupo amino entran en consideración, además de los mencionados, los  
25 restos doblemente ligados, por ejemplo, un resto alquilideno o bencilideno, o un grupo fosforilideno, tal como el grupo trifenilfosforilideno, llevando entonces el átomo de nitrógeno una carga positiva.

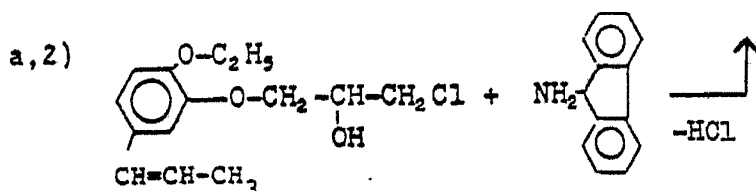
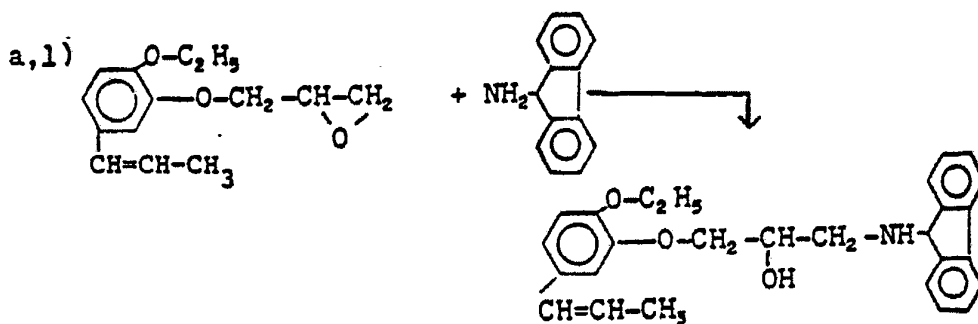
Compuestos con restos disociables por hidrólisis, son,  
30 por ejemplo, también los compuestos de fórmula VIIIb



donde R, R' y R'' tienen el significado arriba indicado.

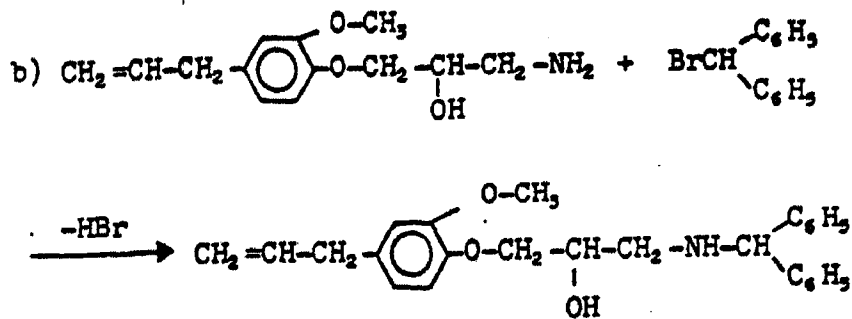
Restos disociables por amonólisis son especialmente los restos halógenocarbonilo, tal como el resto clorocarbonilo.

5            Empleado en la variante del procedimiento a,1) el compuesto (2-etoxi-5-trans-propenil-fenoximetil)-oxirano, o bien en la variante del procedimiento a,2) el compuesto 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano, y flurorenilamina como productos de partida, entonces el desarrollo de  
10 la reacción se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas

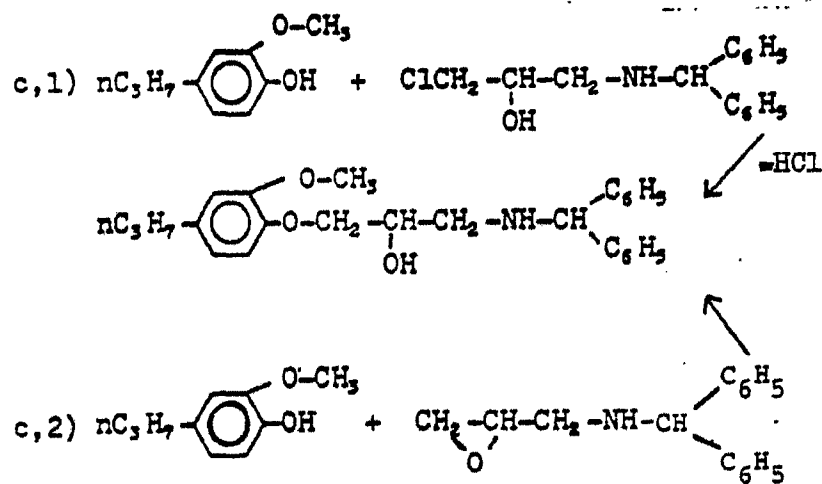


15            Si en la variante del procedimiento b) se emplean los compuestos 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano y bromuro difenilmetílico como productos de partida, enton-

ces el desarrollo de la reacción se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas:

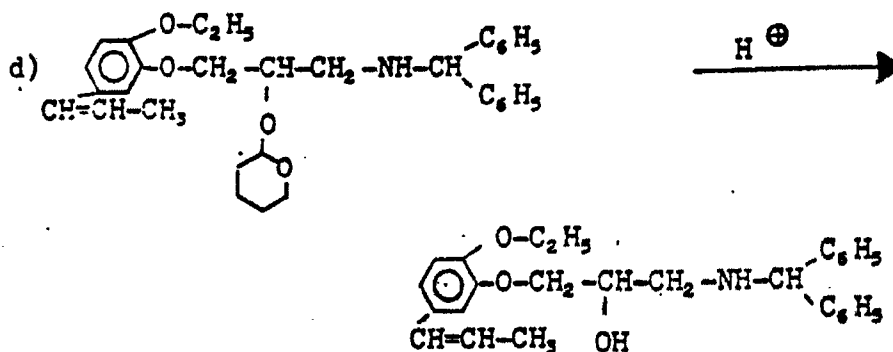


5 Empleado en la variante del procedimiento c,1) los  
 10 compuestos 2-metoxi-4-n-propil-fenol y 1-cloro-2-hidroxi-3-di-  
 fenilmetilaminopropano o, en la variante del procedimiento c,2)  
 el compuesto difenilaminometil-oxirano, como productos de parti-  
 da, entonces el desarrollo de la reacción se puede representar  
 mediante el siguiente esquema de fórmulas:

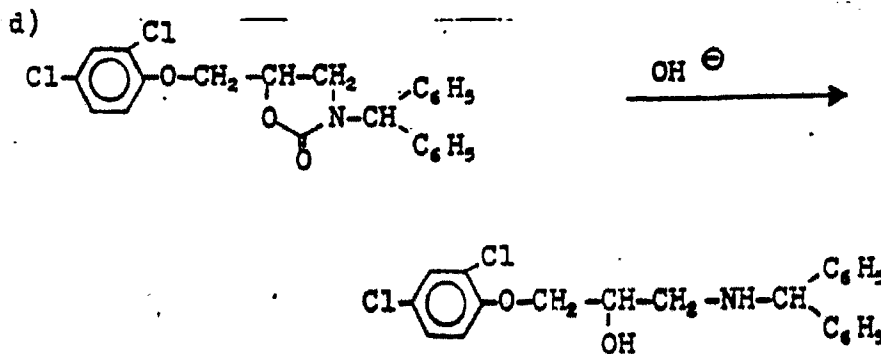


15 Si en la variante del procedimiento c,3) se emplean  
 los compuestos 2-metoxi-4-n-propil-fenol y 3-difenilmetil-5-clo-  
 rometil-oxazolidina como productos de partida, se puede repre-





5 Si en la variante del procedimiento d) se emplea el compuesto 3-difenilmetil-5-(2,4-diclorofenoximetil)-oxazolidin-2-ona como producto de partida, se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



10 Algunos de los fenoléteres disustituídos de fórmula III, que se pueden emplear según la presente invención, son desconocidos. Tales compuestos de fórmula III, donde Y y Z forman un grupo epoxi, se obtienen según procedimientos conocidos haciendo reaccionar fenoles correspondientemente disustituídos de fórmula VI con epiclorohidrina en presencia de una cantidad como mínimo molar de un agente de condensación básico. Los  
15 fenoléteres disustituídos de fórmula III, donde Y significa un grupo hidroxilo y Z significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, cloro, se puede obtener de los

correspondientes epóxidos de fórmula III por reacción con, por ejemplo, ácido clorhídrico. Además, los fenoles disustituídos de fórmula VI se pueden hacer reaccionar con epiclorohidrina en presencia de una cantidad catalítica de una base, tal como, por ejemplo, piperidina.

Como ejemplos de productos de partida de fórmula III se pueden mencionar los siguientes compuestos: (2-metil-3-clorofenoximetil)-oxirano, (2-metoxi-4-propil-fenoximetil)-oxirano, (2-metoxi-4-alil-fenoximetil)-oxirano, (2-metoxi-4-cis- y -4-trans-propenil-fenoximetil)-oxirano, (2-carboetoxi-4-metoxi-fenoximetil)-oxirano, (2-carboetoxi-4-etoxi-fenoximetil)-oxirano, (2,4-dicloro-fenoximetil)-oxirano, (2-etoxi-4-carboetoxi-fenoximetil)-oxirano, (2-metoxi-4-carbometoxi-fenoximetil)-oxirano, (2-metoxi-4-clorofenoximetil)-oxirano, (2-etoxi-4-cloro-fenoximetil)-oxirano, (2-alil-4-metoxi-fenoximetil)-oxirano, (2-alil-4-cloro-fenoximetil)-oxirano, (2-cloro-4-etoxi-fenoximetil)-oxirano, (2-etoxi-5-propil-fenoximetil)-oxirano, (2-metoxi-5-cis- y -5-trans-propenil-fenoximetil)-oxirano, (2-etoxi-5-cis- y -5-trans-propenil-fenoximetil)-oxirano, (2,5-dicloro-fenoximetil)-oxirano, (2,5-dietoxi-fenoximetil)-oxirano, (2-metoxi-5-carboetoxi-fenoximetil)-oxirano, (2-etoxi-5-carboetoxi-fenoximetil)-oxirano, (2-carboetoxi-5-metoxi-fenoximetil)-oxirano, (2-metoxi-5-cloro-fenoximetil)-oxirano, (2-etoxi-5-cloro-fenoximetil)-oxirano, (2-cloro-5-etoxifenoximetil)-oxirano, (2,6-dimetil-fenoximetil)-oxirano, (2-cloro-6-alil-fenoximetil)-oxirano, (2-metoxi-6-alil-fenoximetil)-oxirano, (2-etoxi-6-alil-fenoximetil)-oxirano, (2-metil-6-cloro-fenoximetil)-oxirano, (2,6-dietoxi-fenoximetil)-oxirano, (3,4-diclorofenoximetil)-oxirano, (3,4-dimetoxi-fenoximetil)-oxirano, (3-cloro-4-metoxi-fenoximetil)-oxirano, (3-etoxi-4-clorofenoximetil)-oxirano, (3-metil-5-etil-fenoximetil)-oxirano, 1-(2-metil-3-cloro-fenoxi)-2-hidroxi-

3-cloropropano, 1-(2-metoxi-4-propil-fenoxi)-2-hidroxi-3-bromo-  
propano, 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano,  
1-(2-metoxi-4-cis- y -4-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-cloro-  
propano, 1-(2-carboetoxi-4-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-bromopropa-  
5 no, 1-(2-carboetoxi-4-etoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-bromopropano,  
1-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-3-iodopropano, 1-(2-metoxi-4-  
carboetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano, 1-(2-metoxi-4-carbo-  
metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano, 1-(2-metoxi-4-clorofe-  
noxi)-2-hidroxi-3-cloropropano, 1-(2-etoxi-4-clorofenoxi)-2-  
10 hidroxi-3-metansulfoniloxipropano, 1-(2-alil-4-metoxifenoxi)-2-  
hidroxi-3-bencenosulfoniloxipropano, 1-(2-alil-4-cloro-fenoxi)-  
2-hidroxi-3-cloropropano, 1-(2-cloro-4-etoxifenoxi)-2-hidroxi-  
3-toluenosulfoniloxipropano, 1-(2-etoxi-5-propil-fenoxi)-2-hi-  
droxi-3-iodopropano, 1-(2-metoxi-5-cis- y -5-trans-propenil-fe-  
15 noxi)-2-hidroxi-3-iodopropano, 1-(2-etoxi-5-cis- y -5-trans-  
propenil-fenoxi)-2-hidroxi-3-bromopropano, 1-(2,5-dicloro-feno-  
xi)-2-hidroxi-3-cloropropano, 1-(2,5-dietoxifenoxi)-2-hidroxi-  
3-cloropropano, 1-(2-metoxi-5-carboetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-  
cloropropano, 1-(2-etoxi-5-carboetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-bromo-  
20 propano, 1-(2-carboetoxi-5-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropa-  
no, 1-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano, 1-(2-  
etoxi-5-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-bromopropano, 1-(2-cloro-5-  
etoxifenoxi)-2-hidroxi-3-bromopropano, 1-(2,6-dimetilfenoxi)-  
2-hidroxi-3-iodopropano, 1-(2-cloro-6-alilfenoxi)-2-hidroxi-3-  
25 cloropropano, 1-(2-metoxi-6-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropa-  
no, 1-(2-etoxi-6-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-metanosulfoniloxipro-  
pano, 1-(2-metil-6-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-bencenosulfoniloxi-  
propano, 1-(2,6-dimetoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano, 1-  
30 (3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-toluenosulfoniloxipropano, 1-  
(3,4-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-iodopropano, 1-(3-cloro-4-meto-  
xifenoxi)-2-hidroxi-3-bromopropano, 1-(3-etoxi-4-clorofenoxi)-2-

hidroxi-3-cloropropano y 1-(3-metil-5-etilfenoxi)-2-hidroxi-3-cloropropano.

Algunas de las aminas de fórmula IV que se pueden emplear según la presente invención son desconocidas. Se pueden  
5 obtener en forma sencilla haciendo reaccionar epóxidos de fórmula III con amoníaco en un autoclave.

Como ejemplos de productos de partida de fórmula IV sean mencionados los siguientes compuestos: 1-(2-metil-3-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metoxi-4-propilfenoxi)-2-  
10 hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metoxi-4-cis- y -4-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-carboetoxi-4-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-carboetoxi-4-etoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-aminopropano,  
15 1-(2-etoxi-4-carboetoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metoxi-4-carbometoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metoxi-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-etoxi-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-alil-4-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-alil-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-cloro-4-etoxifenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-etoxi-5-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metoxi-5-cis- y -5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-etoxi-5-cis- y -5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2,5-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano,  
25 1-(2,5-dietoxifenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metoxi-5-carboetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-etoxi-5-carboetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-carboetoxi-5-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metoxi-5-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-etoxi-5-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-cloro-5-etoxifenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano,  
30

no, 1-(2,6-dimetilfenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-cloro-6-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metoxi-6-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-etoxi-6-alilfenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2-metil-6-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(2,6-dimetoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano, 1-(3-etoxi-4-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano y 1-(3-metil-5-etilfenoxi)-2-hidroxi-3-aminopropano.

Las aminas de fórmula VII que se pueden emplear según la presente invención son, en parte, conocidas o se pueden obtener según procedimientos conocidos. Los compuestos de fórmula VII, donde Y significa un grupo hidroxilo y Z significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, cloro, se obtienen por reacción de difenilmetilamina o fluorenilamina con epiclorohidrina. El hidrógeno clorado se puede separar de estos nuevos 1-cloro-2-hidroxi-3-difenilmetilamino- o -(9-fluorenilamino)-propanos en forma conocida por medio de bases fuertes y de esta manera se obtienen difenilmetilaminometil- y 9-fluorenilaminometil-oxiranos, que, por regla general, no se aislan, sino se siguen elaborando como productos en bruto.

Los productos de partida que se pueden emplear según la variante del procedimiento d), y en los cuales el grupo hidroxilo y/o el grupo amino está protegido, ya son, en parte, conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos mediante introducción del grupo o grupos protectores deseados en la etapa preliminar del producto de partida necesario para las variantes del procedimiento a) a c).

Como productos de partida para la variante de procedimiento d) sean mencionados como ejemplo los siguientes:

1-(2-metoxi-4-propilfenoxi)-2-tetrahidropiran-2-iloxi)-3-difenilmetilaminopropano, 1-(2-metoxi-4-propilfenoxi)-2-acetoxi-3-difenilmetilaminopropano, N-acetil-3-(2-metoxi-4-propilfenoxi)-2-hidroxi-1-difenilmetilaminopropano, 2-fenil-3-difenilmetil-5-  
5 (2-metoxi-4-propilfenoximetil)-oxazolidina, 3-difenilmetil-5-(2-metoxi-4-propilfenoximetil)-oxazolidin-2-ona, 1-(2-metoxi-4-alilfenoxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-difenilaminopropano, 1-(2-metoxi-4-alilfenoxi)-2-propioniloxi-3-difenilmetilaminopropano, N-acetil-1-(2-metoxi-4-alilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenil-  
10 metilaminopropano, 2-metil-3-difenilmetil-5-(2-metoxi-4-alilfenoximetil)-oxazolidina, 3-difenilmetil-5-(2-metoxi-4-alilfenoximetil)-oxazolidin-2-ona, 1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-difenilmetilaminopropano, 1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-  
15 (9-fluorenilamino)-propano, 1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-acetoxi-3-difenilmetilaminopropano, 1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-propioniloxi-3-(9-fluorenilamino)-propano, N-acetil-1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano, N-acetil-1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano, 2-metil-3-difenilmetil-5-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoximetil)-oxazolidina, 2-metil-3-(9-fluorenil)-5-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoximetil)-oxazolidina, 2-fenil-3-difenilmetil-5-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoximetil)-oxazolidina, 2-fenil-3-(9-fluorenil)-5-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoximetil)-oxazolidina, 3-difenilmetil-5-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoximetil)-oxazolidin-2-ona, 3-(9-fluorenil)-5-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoximetil)-oxazolidin-2-ona, 3-(3,4-dicloro-fenoxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-1-difenilmetilaminopropano, 3-(3,4-diclorofenoxi)-2-acetoxi-1-difenilmetilaminopropano, N-acetil-3-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-1-difenilmetilaminopropano, 2-fenil-3-difenilmetil-5-(3,4-diclorofenoximetil)-

oxazolidina y 3-difenilmetil-5-(3,4-diclorofenoximetil)-oxazolidin-2-ona.

5 Para la realización de la variante de procedimiento a,1) se emplean preferentemente cantidades molares de los reagentes en un diluyente. Como diluyentes entran en consideración todos los diluyentes orgánicos inertes.

10 Tales disolventes comprenden, preferentemente, los hidrocarburos, tales como ligroína y tolueno, éteres, tales como dietiléter, glicoldimetiléter y dioxano, alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol, glicolmonometiléter e hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, cloruro metilénico y similares. Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general, la reacción se efectúa a una temperatura desde 20°C hasta 120°C y, preferentemente, entre 15 60°C y 100°C. La reacción se puede realizar bajo presión normal, pero también bajo presión más elevada. La reacción se realiza preferentemente bajo presión normal. Una vez terminada la reacción, la solución de reacción se concentra en vacío, preferentemente a aproximadamente la mitad de su volumen y se pone 20 ácida al congo con ácido clorhídrico etérico. Cristalizan así los hidroccloruros de difícil solubilidad, que se purifican por recristalización.

En algunos casos cristalizan también las bases libres bajo frío de la solución de reacción concentrada.

25 Para realizar la variante de procedimiento a,2) se hacen reaccionar preferentemente cantidades molares de los reagentes en presencia de un agente de condensación básico como diluyente. Agentes de condensación básicos adecuados son, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido 30 sódico o potásico, carbonatos de metal alcalino, tales como car-

bonato potásico y alcoholatos de metal alcalino, tales como metilato sódico, etilato potásico y terc.butilato potásico.

5 Como diluyentes se pueden emplear todos los disolventes orgánicos inertes. Tales disolventes comprenden, preferentemente, los hidrocarburos, tales como ligroína y tolueno, éteres, tales como dietiléter, glicoldimetiléter y dioxano, alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol, y glicolmonoetiléter y similares. Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un margen relativamente amplio. Por lo general, se realiza la reacción a temperaturas desde 60°C a 200°C y, preferentemente, entre 100°C y 130°C. La reacción se puede efectuar bajo presión normal, pero también bajo presión más elevada. La reacción se efectúa preferentemente a presiones, bajo las cuales, en dependencia del punto de ebullición del diluyente empleado, se alcanza la temperatura de reacción preferente de entre unos 100°C y unos 130°C. Una vez terminada la reacción, se separan las sales inorgánicas por filtración. Las aminas resultantes se precipitan entonces, por ejemplo, en forma de sus hidrocloruros de difícil solubilidad mediante ácido clorhídrico etérico. En algunos casos cristalizan también de la solución de reacción concentrada bajo frío las bases libres.

15 Para realizar la variante de procedimiento b) se hacen reaccionar preferentemente cantidades molares de los reactantes en presencia de un agente de condensación básico en un diluyente. Agentes de condensación básicos adecuados son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonatos alcalinos, tales como carbonato potásico, y alcoholatos de metal alcalino, tales como metilato sódico, etilato potásico y terc.butilato potásico.

30 Como diluyentes entran en consideración todos los di-

solventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran, preferentemente, los hidrocarburos, tales como ligroína y tolueno, los éteres, tales como dietiléter, glicoldimetiléter y dioxano, alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol, glicolmonoetiléter y otros. Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general, se trabaja entre unos 60°C y 200°C, preferentemente entre 100°C y 130°C. La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más elevada. Preferentemente se trabaja a presiones, en las cuales, en dependencia del punto de ebullición del diluyente empleado, se alcance la temperatura de reacción preferente entre unos 100°C y unos 130°C. Terminada la reacción, se separa por succión de las sales inorgánicas. A continuación se precipitan las aminas obtenidas, por ejemplo, mediante ácido clorhídrico etérico en forma de sus hidroccloruros de difícil solución. En algunos casos, cristalizan también de la solución de reacción concentrada las bases libres bajo enfriamiento.

Para la realización de la variante de procedimiento c,1), se emplean preferentemente cantidades molares de los reactivos en un diluyente y en presencia de un aceptor de ácido. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran, preferentemente, los hidrocarburos, tales como ligroína y tolueno, éteres, tales como dietiléter, glicoldimetiléter y dioxano, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, glicolmonoetiléter, cetonas, tales como acetona, metilisobutilcetona y ciclohexanona, y otros. Como aceptores de ácido se pueden emplear todos los aceptores de ácido usuales. Entre éstos se encuentran, preferentemente, los alcoholatos de metal alcalino, tales como metilato sódico y etilato sódico, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxi-

do sódico e hidróxido potásico, y carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico. Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general, se trabaja entre unos 30°C y 200°C, preferentemente entre 50°C y 100°C. La reacción se puede realizar bajo presión normal, pero también bajo presión más elevada. La reacción se realiza preferentemente bajo presión normal. Una vez terminada la reacción, la solución de reacción se concentra en vacío, preferentemente a aproximadamente la mitad de su volúmen y se pone ácida al congo con ácido clorhídrico etérico. Cristalizan así los hidroccloruros de difícil solubilidad, que se purifican por recristalización. En algunos casos cristalizan también las bases libres bajo frío de la solución de reacción concentrada.

Para la realización de la variante del procedimiento c,2) se hacen reaccionar preferentemente cantidades molares de los reactantes directamente o en un diluyente. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran, preferentemente, los hidrocarburos, tales como ligroína y tolueno, los éteres, tales como dietiléter, glicoldimetiléter y dioxano, los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y glicolmonometiléter; sin embargo, se trabaja preferentemente sin diluyente.

Las temperaturas de reacción pueden oscilar entre un amplio margen. Por lo general, se trabaja entre unos 50°C y unos 150°C, preferentemente entre 70°C y 120°C. La reacción se puede efectuar a presión normal o a presión más elevada. Preferentemente se trabaja a presión normal. Terminada la reacción, se disuelve, si es necesario, en un diluyente adecuado y la solución se acidifica con ácido clorhídrico etérico. Cristalizan así los hidroccloruros, por regla general de difícil solubilidad

que se purifican por recristalización. En algunos casos, cristalizan de la solución de reacción concentrada también las bases libres bajo frío.

5 Para la realización de la variante del procedimiento c,3) se hacen reaccionar preferentemente cantidades molares de los reactantes en presencia de un agente de condensación básico en un diluyente. Agentes de condensación básicos adecuados son, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico o potásico, los carbonatos alcalinos, tales como  
10 carbonato potásico, y alcoholatos de metal alcalino, tales como metilato sódico, etilato potásico y terc.butilato potásico. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran, preferentemente, los hidrocarburos, tales como ligroína y tolueno, los éteres, tales como  
15 dietiléter, glicoldimetiléter y dioxano, los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, glicolmonometiléter y otros. Las temperaturas de reacción se pueden variar entre un amplio margen. Por lo general, se trabaja entre unos 60°C y 200°C, preferentemente entre 100°C y 130°C. La reacción se puede  
20 realizar a presión normal, pero también a presión más elevada. Preferentemente se trabaja a presiones, en las que, en dependencia del punto de ebullición del diluyente empleado, se alcance la temperatura de reacción preferente entre unos 100°C y unos 130°C. Terminada la reacción se separa por succión de las  
25 sales inorgánicas. A continuación se precipitan las aminas obtenidas, por ejemplo, mediante ácido clorhídrico etérico en forma de sus hidroclozuros de difícil solución. En algunos casos, cristalizan de la solución de reacción concentrada las bases libres bajo frío.

30 La solvólisis necesaria para la realización de la variante de procedimiento d) se efectúa en la forma usual, bien

como hidrólisis o amonólisis.

La hidrólisis se puede realizar, por ejemplo, en presencia de un agente hidrolizante, tal como en presencia de medios ácidos, tales como ácidos minerales diluïdos, tal como  
5 ácido sulfúrico o en presencia de medios básicos, tales como hidróxidos alcalinos, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico.

Los restos oxicarbonilo, los restos arilsulfonilo y los grupos ciano se pueden disociar en forma adecuada con ayuda de medios ácidos, tales como hidrácido halogenado, convenientemente ácido bromhídrico. Preferentemente, se puede realizar la  
10 disociación empleando ácido bromhídrico diluïdo, en caso dado en una mezcla con ácido acético. Los grupos ciano se disocian preferentemente con ayuda de ácido bromhídrico a temperatura más elevada, tal como en ácido bromhídrico hirviendo, según el  
15 método "bromociano" (según Braun). Además, se puede disociar, por ejemplo, un resto terc.butoxicarbonilo bajo condiciones anhídro mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoracético.

Restos disociables por amonólisis son especialmente los restos halógenocarbonilo, tales como el resto clorocarbonilo. La amonólisis se puede realizar en la forma usual, tal como, por ejemplo, con una amina que contenga como mínimo un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, tal como con una mono- o di-alquilo inferior-amina, tal como, por ejemplo, metil-  
25 amina o dimetilamina, o especialmente con amoníaco, y esto preferentemente a temperatura más elevada. En lugar de amoníaco se puede emplear también un agente de ceda amoníaco, tal como hexametilentetramina.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la  
30 selección de los productos de partida y modos de trabajo, como

enantiómeros o racematos o, siempre que tengan como mínimo dos centros de quiralidad, como mezclas de racematos diastereómeros. En los casos, en los cuales los nuevos compuestos contengan un enlace C,C doble, alifático, con sustituyentes diferentes en los  
5 átomos de carbono, se pueden presentar adicionalmente isómeros geométricos, o bien sus mezclas. Las mezclas de racematos diastereómeros y de isómeros geométricos se pueden separar a base de las diferencias, físico-químicas, de los componentes en forma conocida en los dos racematos diastereómeros puros o bien en  
10 los cis- y trans-isómeros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por  
15 reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, a base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los enantiómeros por reacción con agentes adecuados. Ácidos ópticamente  
20 activos especialmente usados, son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico.

Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

25 El efecto de los compuestos de la presente invención se desprende de los siguientes experimentos efectuados con animales. Se comprobaron las siguientes sustancias de la presente invención: hidrocloreuro de 1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano según el ejemplo 1 = compuesto  
30 A, hidrocloreuro de 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano según el ejemplo 4 = compuesto B,

1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-hidroxi-3-(9-fluorenil-amino)-propano según el ejemplo 28 = compuesto C y  
1-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano según el ejemplo 26 = compuesto D.

5                    Como sustancias comparativas se incluyeron en los ensayos los siguientes productos usuales en el mercado: Propranolol<sup>+</sup> como agente bloqueador y Bencyclan, Cinnarizin<sup>++</sup> y vincamina como agentes terapéuticos cerebrales.

+) 1-(isopropilamino)-3-(1-naftiloxi)-2-propanol.

10 ++) 1-cinamil-4-difenilmetilpiperazina.

1. Efecto protector contra amnesia en ratones macho

Método

Se emplea una modificación del método de Tabar y Banuazizi (1966).

15                    (R.I. Taber, A. Banuazizi: CO<sub>2</sub>-induced retrograde amnesia in one trial learning situation. Psychopharmacol. 9, 382-91, 1966).

20                    El principio consiste en que un ratón aprende a mantenerse sentado en un pequeño compartimento de una jaula de ensayo y no pasar al compartimento mayor, ya que allí ha recibido una vez un shock eléctrico en las patas. Si se le aplica al ratón, sin embargo, después del shock eléctrico en las patas un shock convulsivo eléctrico, entonces se olvida de la experiencia del shock a su pata y en los siguientes experimentos de ensayo  
25 se mueve del compartimento más pequeño al compartimento mayor. No ha aprendido o se ha olvidado del shock desagradable en las patas. Se ha producido, por lo tanto, una amnesia. Se puede tratar ahora el ratón previamente con sustancias y comprobar si estas sustancias tienen un efecto protector contra la amnesia  
30 producida. Una sustancia se aplica 3 veces en un intervalo de

24 horas al animal en cuestión, la última vez 1 hora antes del primer ensayo. Para cada ensayo se forman 2 grupos:

1. Grupo control con amnesia. Los animales de este grupo se comprueban como control.
- 5 2. Grupo que ha sido pretratado con una sustancia y tratado contra amnesia.

#### Evaluación de los ensayos

10 Para cada grupo de ensayo se calcula el valor medio de los tiempos que han transcurrido antes de que la barrera sea cruzada en el segundo día. Este tiempo se toma como criterio para la capacidad de aprender. El resultado de los experimentos se ilustra gráficamente en los dibujos acompañantes, donde:

Figura 1: presenta la acción protectora del compuesto A contra amnesia inducida por shock eléctrico en ratones machos.

15 Figura 2: presenta la acción protectora del compuesto B contra amnesia inducida por shock eléctrico en ratones machos.

Figura 3: presenta la acción protectora del compuesto D contra amnesia inducida por shock eléctrico en ratones machos.

20 Figura 4: muestra la acción protectora del Propranolol contra la amnesia inducida por shock eléctrico en ratones machos.

Figura 5: muestra la acción protectora de vincamina contra la amnesia inducida por shock eléctrico en ratones machos.

#### Resultados

25 Como se desprende de las Figuras 1-5, las sustancias A, B y D según la presente invención son considerablemente más eficaces contra la amnesia inducida por shock eléctrico en los ratones que las sustancias comparativas Propranolol y Vincamine.

2. Aumento del riego sanguíneo cerebral en gatos y perros

Método

Gatos (1,8-3,0 kg) y perros (18-25 kg) de ambos sexos se vuelven analgéticos con Fentanyl y se curarizan. El riego sanguíneo específico a través de la sustancia cerebral gris y blanca se determina con ayuda de la curva de lavado de <sup>133</sup>xenon.

Tabla 1: Administración intravenosa (gatos)

Sustancia	Dosis mg/kg	Aumento en % del flujo sanguíneo cerebral
10 Compuesto A	2,5	40
Compuesto B	10	48
Compuesto C	2,5	28
Compuesto D	2,5	77
Benciclano	10	30
15 Cinnarizina	5	30
Vincamina	8	27

Tabla 2: Administración oral (gatos)

Sustancia	Dosis mg/kg	Aumento en % del flujo sanguíneo cerebral
20 Compuesto A	50	12
Compuesto B	50	10
Compuesto C	25	30
Compuesto D	50	44
25 Benciclano	hasta 50	0
Cinnarizina	hasta 100	0

Los resultados se ilustran asimismo gráficamente en las Figuras 6 y 7 de los dibujos acompañantes.

### Resultados

5 Como se desprende de las tablas 1 y 2 y de las Figuras  
6 y 7, aumentan los compuestos de la presente invención A, B,  
C y D en esta disposición de ensayo en los gatos y en los perros  
en forma significativa el riego sanguíneo cerebral. En adminis-  
tración intravenosa, en dosis más pequeñas, son de más fuerte  
eficacia que las sustancias comparativas. En aplicación peroral  
10 en el gato, son ineficaces el Benciclan y la Cinnarizina a 50 y  
100 mg/kg respectivamente, mientras las sustancias A, B, C y D  
según la presente invención a 50 ó bien 25 mg/kg muestran aún  
una clara acción.

### 15 3. Circulación restringida y mortalidad después de una isquemia transciente cerebral total ("apoplejía experimental")

#### Método

Se causa una isquemia cerebral completa de 7 minutos  
en gatos curarizados mediante hinchado de un collar colocado  
alrededor del cuello. El flujo sanguíneo (medido por medio de  
20 <sup>133</sup>xenon-clearance), que se aumenta inicialmente cuando el sis-  
tema circulatorio cerebral se abre de nuevo, vuelve a caer den-  
tro de pocos minutos grandemente por debajo del valor inicial y  
no vuelve a alcanzar éste, tampoco después de horas.

#### Resultados

25 Los compuestos de la presente invención tienen un sig-  
nificante efecto protectorio contra el fenómeno de no reflujo  
descrito. En los gatos que se trataron previamente con el com-  
puesto A no se presenta después de una isquemia cerebral de 7  
minutos ninguna disminución del riego sanguíneo cerebral. El mar

gen de dosis eficaz se encuentra en 50 mg/kg per os.

Para los gatos no tratados previamente medicamentosamente, es la isquemia cerebral de 7 minutos mortal: 94 % de todos los animales de control mueren en el transcurso de 48 horas. De los gatos tratados previamente con el compuesto A murieron solamente un 33 % (la diferencia es significativa en  $p < 0,01$ ).

Los compuestos de la presente invención, por lo tanto, no sólo aumentan la alimentación de sangre al cerebro sano, sino que tienen un efecto claramente profiláctico y terapéutico en una apoplejía experimental.

En esta disposición de ensayo son ineficaces las sustancias comparativas Vincamin y Cinnarizin.

#### 4. Farmacología general.

En una concentración de aproximadamente  $10^{-4}$  g/cc, los compuestos de la presente invención tienen una acción inotrópica positiva en un atrio de cobaya de guinea aislado. Sin embargo, los compuestos no son agentes  $\beta$ -simpatomiméticos, ya que la acción no es cancelada por los agentes  $\beta$ -bloqueadores. Se puede excluir asimismo una acción  $\beta$ -simpatolítica, ya que la acción  $\beta$ -simpatomimética del Isoproterenol no es influenciada por los compuestos de la presente invención. Como, además, el espasmo causado en un intestino aislado no es específicamente inhibido, no hay, por lo tanto, acción antihistamínica.

#### 5. Toxicología

Los resultados del examen toxicológico de los compuestos de la presente invención y de las sustancias comparativas arriba mencionadas se sumarizan en la tabla a continuación:

Tabla 3: Toxicidad aguda

Compuesto	DL <sub>50</sub> en mg/kg en ratones	
	Intravenosamente	Oralmente
A	80	2,000
B	43	450
C	85	2,000
D	76	2,000
Propranolol	30	220
Benciclano	33	2,000
Cinnarizina	27	2,000
Vincamina	95	460

Terrenos de aplicación en la medicina humana

Los compuestos de la presente invención aumentan la capacidad funcional mental, aumentan el riego sanguíneo cerebral y aumentan la resistencia del cerebro a una isquemia total transitoria. Por lo tanto, están indicados en el caso de capacidad funcional intelectual reducida por la edad, después de traumas y especialmente para la profilaxis y terapia de shocks apopléticos.

La presente invención suministra una composición farmacéutica conteniendo como ingrediente activo un compuesto de la presente invención en mezcla con un diluyente sólido o en mezcla con un diluyente líquido distinto a un disolvente de un peso molecular inferior a 200 (preferentemente inferior a 350) excepto en presencia de un agente tensioactivo.

La presente invención provee además una composición farmacéutica conteniendo como ingrediente activo un compuesto de la invención en forma de una solución acuosa esterilizada o

isotónica.

La invención suministra, asimismo, un medicamento en forma de unidad de dosificación comprendiendo un compuesto de la invención bien solo o en mezcla con un diluyente.

5 La invención suministra, asimismo, un medicamento en forma de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios o ampollas, comprendiendo un compuesto de la invención bien solo o en mezcla con el diluyente.

10 "Medicamento" según se emplea en esta especificación significa porciones coherentes físicamente adecuadas para administración médica. "Medicamento en forma de unidad de dosificación" según se emplea en esta especificación significa unidades coherentes físicamente discretas adecuadas para administración médica conteniendo cada una una dosis diaria o una dosis múltiple (hasta cuatro veces) o sub-múltiple (hasta un cuarto) de una 15 dosis diaria del compuesto de la invención en asociación con un excipiente y/o encerrado en un envoltente. El hecho de que el medicamento contenga una dosis diaria, o, por ejemplo, una mitad, un tercio o un cuarto de una dosis diaria depende de si el medicamento se ha de administrar una o, por ejemplo, dos, tres ó cuatro 20 veces al día respectivamente.

Los compuestos farmacéuticos según la presente invención se pueden presentar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones y emulsiones del compuesto activo en diluyentes o jarabes acuosos o no acuosos. 25

Los diluyentes a emplear en compuestos farmacéuticos (por ejemplo, granulados) adaptados para ser formados a tabletas, grageas, cápsulas y píldoras comprenden los siguientes: (a) materiales de carga, tales como féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes, por 30

ejemplo, celulosa carboximética, y otros derivados de la celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; (c) agentes humectantes, por ejemplo, glicerol; (d) agentes desintegrantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio y bicarbonato sódico; (e) agentes para disolución retardada, por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de la resorción, por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios; (g) agentes tensioactivos, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; (h) excipientes absorbentes, por ejemplo, caolina y bentonita; (i) lubricantes, por ejemplo, talco, calcio y estearato de magnesio y polietilenglicoles sólidos.

Las tabletas, grageas, cápsulas y píldoras formados de los compuestos farmacéuticos de la presente invención se pueden dotar de los revestimientos y envolturas o matrices protectoras usuales, que pueden contener opacificadores. También pueden estar constituidos, de manera que suelten el ingrediente activo sólo o, preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, posiblemente durante un período de tiempo. Los revestimientos, envolventes y matrices protectoras se pueden preparar, por ejemplo, de sustancias polímeras o ceras.

El ingrediente se puede presentar también con uno o varios de los excipientes arriba indicados en forma microcapsulada.

Los diluyentes a emplear en los compuestos farmacéuticos adaptados para ser formados a supositorios pueden ser, por ejemplo, los diluyentes hidrosolubles o hidroinsolubles usuales, tales como polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao y ésteres superiores (por ejemplo, C<sub>14</sub>-alcohol con ácido C<sub>16</sub>-graso), o mezclas de estos diluyentes.

Las soluciones o emulsiones pueden contener además de los diluyentes usuales (con, naturalmente, la exclusión arriba

mencionada de disolventes con un peso molecular inferior a 200, excepto en presencia de un agente tensioactivo), tales como disolventes, facilitadores de la disolución y emulsionantes; ejemplos específicos de tales diluyentes son agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de nuez molturado), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitol o mezclas de los mismos.

Para la administración parenteral, las soluciones y las emulsiones deben de estar esterilizadas y, si es apropiado, ser sangre-isotónicas.

Los compuestos farmacéuticos que son suspensiones pueden contener los diluyentes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes tensioactivos (por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilensorbita y ésteres de sorbitano), celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanta o mezclas de los mismos.

Todos los compuestos farmacéuticos de la presente invención pueden contener agentes colorantes y preservativos asimismo como perfumes y aditivos sazonantes (por ejemplo, aceite de menta y aceite de eucaliptos) o agentes edulcorantes (por ejemplo, sacarina).

Los compuestos farmacéuticos de la presente invención contienen, por lo general, 0,1 a 99,5, más generalmente de un 0,5 a 95 % de ingrediente activo por peso de la composición total.

Adicionalmente al compuesto de la invención, las com-

posiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención pueden contener asimismo otros compuestos farmacéuticamente activos. Asimismo pueden contener una pluralidad de compuestos de la presente invención.

5           Cualquier diluyente en los medicamentos de la presente invención puede ser cualquiera de los arriba mencionados en relación con las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Tales medicamentos pueden incluir disolventes con pesos moleculares inferiores a 200 como único diluyente.

10           Las porciones coherentes discretas que constituyen el medicamento según la invención se adaptarán generalmente, en virtud de su forma o envase, para administración médica y pueden ser, por ejemplo, cualquiera de las siguientes: tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas. Algunas  
15 de estas formas pueden ser hechas para liberar en forma retardada el ingrediente activo. Algunas, tales como cápsulas, incluyen un envoltorio protector que hace que las porciones del medicamento sea físicamente discreta y coherente.

20           La dosis diaria preferente para administración del medicamento de la invención es de 5 mg a 10 g de ingrediente activo.

25           La preparación de las composiciones farmacéuticas y medicamentos arriba mencionados se efectúa por cualquier método conocido, por ejemplo, por mezcla del ingrediente o de los ingredientes activos con diluyente o diluyentes para formar una composición farmacéutica (por ejemplo, un granulado) y después transformación de la composición al medicamento (por ejemplo, tabletas).

30           La presente invención suministra además un método para combatir (incluyendo prevención, mejora o cura) de las enferme-

dades arriba mencionadas en los seres humanos y no humanos, que comprende la administración a los animales de un compuesto de la invención solo o en mezcla con un diluyente o en forma de un medicamento según la invención.

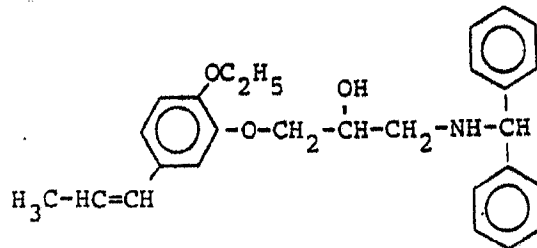
5            Los compuestos activos se administrarán peroral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal o intravenosamente) o rectalmente, preferentemente por vía parenteral, en especial intravenosamente. Compuestos farmacéuticos y medicamentos preferentes son, por lo tanto, aquéllos adaptados para  
10 administración parenteral.

          Por lo general, ha demostrado ser ventajoso en la medicina humana administrar las sustancias activas de la presente invención en cantidades totales desde 0,1 hasta 10,0, preferentemente 0,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso  
15 dado en forma de varias administraciones individuales para lograr los resultados deseados. Una administración individual contiene el o las sustancias activas de la presente invención preferentemente en cantidades de aproximadamente 0,05 hasta 5,0, especialmente 0,1 hasta 1,0 mg/kg de peso corporal. Sin embargo,  
20 puede ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y del peso corporal del objeto a tratar, de la clase y de la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como el período o bien intervalo, dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad de sustancia activa inferior a la arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa indicada. La fijación de la dosificación óptima necesaria en cada caso y de la clase de aplicación de las sustancias acti-  
25 vas, se puede efectuar fácilmente por cualquier especialista a  
30

base de sus conocimientos como experto.

Los ejemplos a continuación sirven para la ulterior ilustración de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

5 Ejemplo 1 (procedimiento a,1)



117 g de (2-etoxi-5-trans-propenilfenoximetil)-oxirano se disuelven en 400 cc de isopropanol. Después de agregar 91,5 g de difenilmetilamina, la mezcla se calienta durante 5 ho-  
10 ras en un condensador de reflujo. Después de enfriar, la solución de reacción resultante se concentra en vacío a aproximadamente la mitad de su volumen original y se pone ácida al congo con ácido clorhídrico etérico. Después de una ulterior adición de éter seco, cristalizan 166 g de hidrocloreuro de 1-(2-etoxi-5-  
15 trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano (= 73 % de la teoría) en forma de cristales incoloros, que, después de disolver y precipitar en una mezcla de metanol/agua, funden a 145-146°.

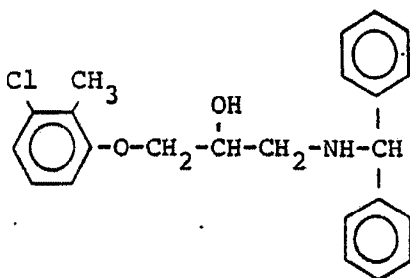
20 La base cristalizada que se obtiene de éstos con amoníaco acuoso funde, después de disolver y precipitar en éter de petróleo, a 75-76°.

El (2-etoxi-5-trans-propenil-fenoximetil)-oxirano que tiene un punto de fusión de 68-69° y que se necesita como producto de partida, se obtiene haciendo reaccionar propenil-

guaetol con epiclorohidrina en solución acuosa de hidróxido potásico.

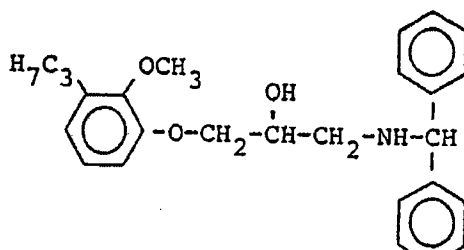
Los compuestos a continuación se preparan según el procedimiento del ejemplo 1:

5 Ejemplo 2



10 66,1 g = 79 % de la teoría de hidrocloreuro de 1-(2-metil-3-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 39,7 g de (2-metil-3-clorofenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,45</sub> 120-123<sup>o</sup>C) y 36,6 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 207-210<sup>o</sup> (en metanol).

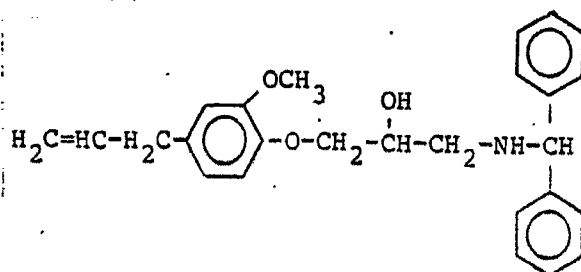
Ejemplo 3



15 21,9 g = 82,5 % de la teoría de hidrocloreuro de 1-(2-metoxi-4-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 13,3 g de (2-metoxi-4-n-propil-fenoximetil)-oxirano (punto de fusión 41-43<sup>o</sup>) y 11 g de difenilmetilamina. Cristales incolo-

ros con un punto de fusión de 108-110°C (en acetato de etilo/éter de petróleo).

Ejemplo 4

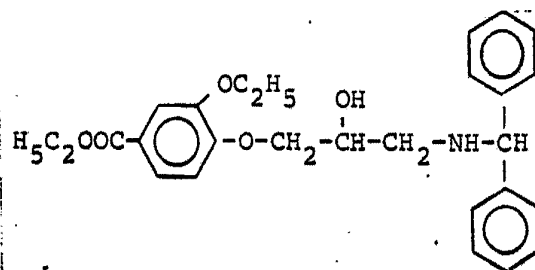


5

53,2 g = 80,6 % de la teoría del hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 33,0 g de (2-metoxi-4-alilfenoximetil)-oxirano (punto de fusión 37-38,5°) y 27,4 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 143° (en metanol/agua).

10

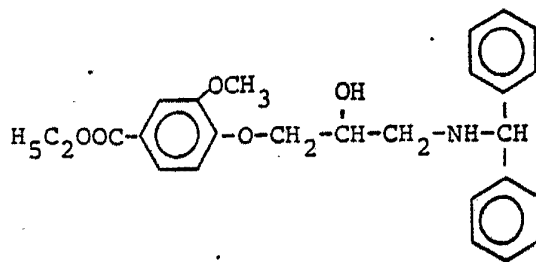
Ejemplo 5



15

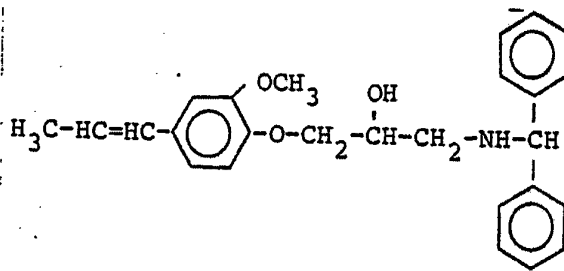
21 g = 72 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-etoxi-4-carboetoxifenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 16 g de (2-etoxi-4-carboetoxifenoximetil)-oxirano (punto de fusión 59-61°) y 11 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 148-150° (en isopropanol).

Ejemplo 6



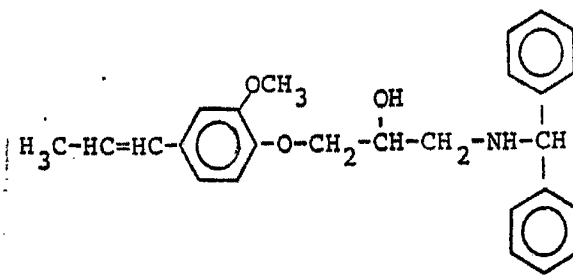
37,3 g = 75,2 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2-metoxi-4-carbometoxifenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano  
5 de 26,4 g de (2-metoxi-4-carboetoxi-fenoximetil)-oxirano (punto de fusión 79-81°) y 19,2 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 143-146°C (en etanol/agua).

Ejemplo 7



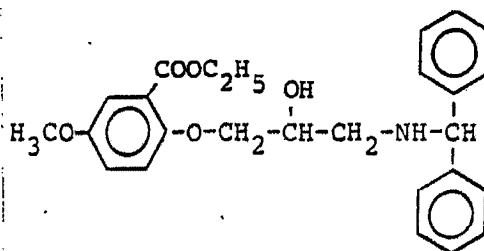
10 35 g = 87,4 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2-metoxi-4-cis-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 20 g de (2-metoxi-4-cis-propenil-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,5</sub> 148-152°) y 16,7 g de difenilmetilamina.  
15 Cristales incoloros con un punto de fusión de 133-136°.

Ejemplo 8



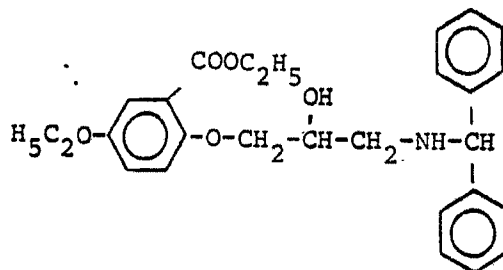
46,7 g = 78 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-  
metoxi-4-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopro-  
5 pano de 30 g de (2-metoxi-4-trans-propenilfenoximetil)-oxirano  
(punto de fusión 55-58°) y 24,9 g de difenilmetilamina.  
Cristales incoloros con un punto de fusión de 129-132° (en iso-  
propanol/éter).

Ejemplo 9



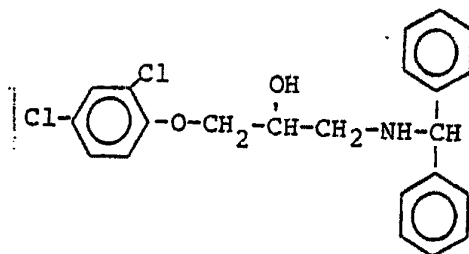
10 44,2 g = 89 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-  
carboetoxi-4-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano  
de 26,5 g de (2-carboetoxi-4-metoxi-fenoximetil)-oxirano  
(punto de ebullición<sub>0,05</sub> 169-170°) y 19,2 g de difenilmetilami-  
15 na. Cristales incoloros con un punto de fusión de 120-124°.

Ejemplo 10



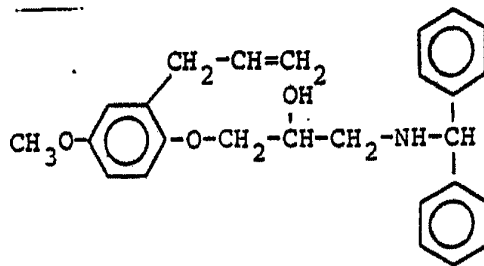
5 16,4 g = 61,4 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2-carboetoxi-4-etoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 14,6 g de (2-carboetoxi-4-etoxi-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,7</sub> 184-188°) y 10 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 182-184°.

Ejemplo 11



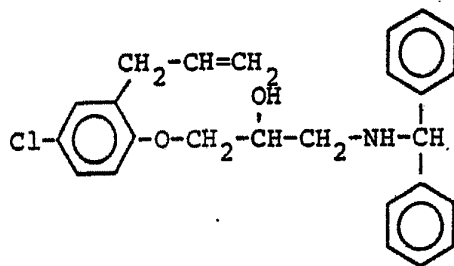
10 29,4 g = 73,1 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 21,9 g de (2,4-dicloro-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,1</sub> 140-145°) y 18,3 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 226-228°.

Ejemplo 12



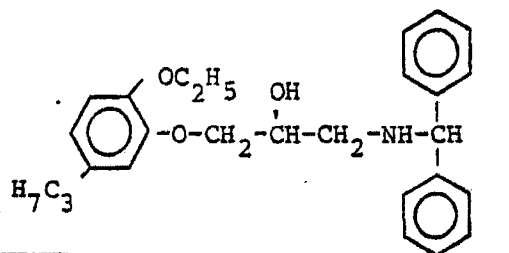
5 55,1 g = 83,5 % de la teoría de hidrocloreuro de 1-(2-  
alil-4-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de  
33 g de (2-alil-4-metoxi-fenoximetil)-oxirano (punto de ebulli-  
ción<sub>0,05</sub> 117-122°) y 27,5 g de difenilmetilamina. Cristales  
incoloros con un punto de fusión de 157-159°.

Ejemplo 13



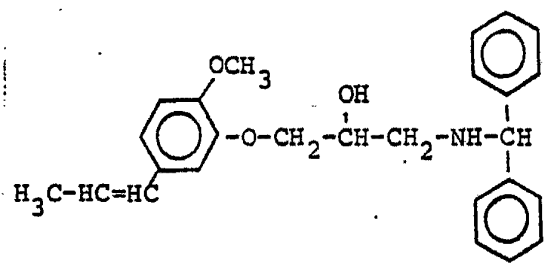
10 44,7 g = 67 % de la teoría de hidrocloreuro de 1-(2-  
alil-4-cloro-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano  
de 33,7 g de (2-alil-4-cloro-fenoximetil)-oxirano (punto de  
ebullición<sub>0,07</sub> 122-124°) y 27,5 g de difenilmetilamina. Cris-  
tales incoloros con un punto de fusión de 157-158°C (en metanol/  
15 agua).

Ejemplo 14



18,8 g = 68,7 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2-  
5 etoxi-5-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano  
de 14,2 g de (2-etoxi-5-n-propil-fenoximetil)-oxirano (punto  
de ebullición<sub>0,6</sub> 148-154°, punto de fusión 48-52°) y 11 g de  
difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión  
de 111-113° (en isopropanol/éter).

Ejemplo 15

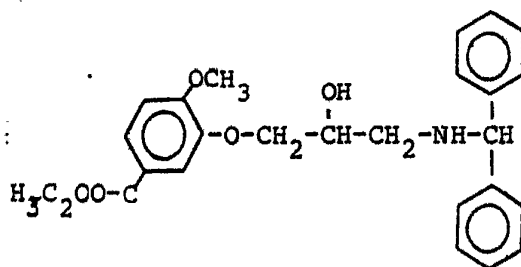


10

15

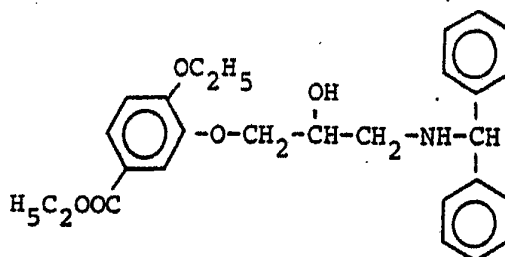
37,9 g = 86 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2-  
metoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilamino-  
propano de 22 g de (2-metoxi-5-trans-propenil-fenoximetil)-  
oxirano (punto de ebullición<sub>0,3</sub> 146-151°, punto de fusión 58-59°)  
y 18,3 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto  
de fusión de 163-165° (en etanol).

Ejemplo 16



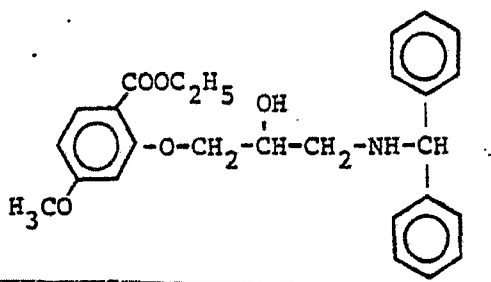
23,5 g = 83 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2-metoxi-5-carboetoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 15,1 g de (2-metoxi-5-carboetoxi-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,25</sub> 160-167°, punto de fusión 61-63° en ligroína) y 11 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 175-177° (en etanol).

Ejemplo 17



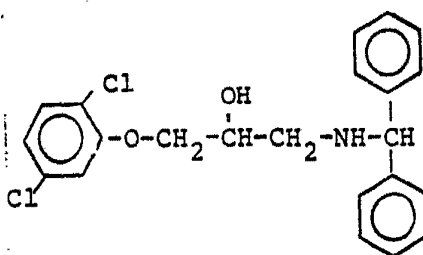
36,3 g = 74,7 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2-etoxi-5-carboetoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 26,6 g de (2-etoxi-5-carboetoxi-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,6</sub> 185-188°, punto de fusión 40-43°) y 18,3 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 185-187° en etanol.

Ejemplo 18



31,2 g = 69,6 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-carboetoxi-5-metoxifenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 24 g de (2-carboetoxi-5-metoxifenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,1</sub> 165-172°) y 17,4 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 167-171° (en isopropanol).

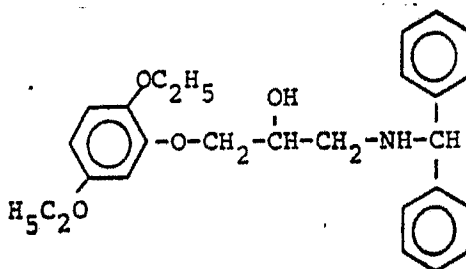
Ejemplo 19



21,5 g = 76,9 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2,5-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 15,2 g de (2,5-dicloro-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,1</sub> 133-139°, punto de fusión 65-66° en metanol) y 12,7 g de difenilmetilamina.

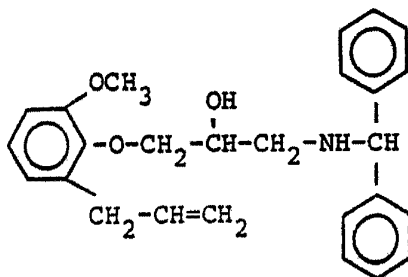
Cristales incoloros con un punto de fusión de 74-76,5° (en metanol).

Ejemplo 20



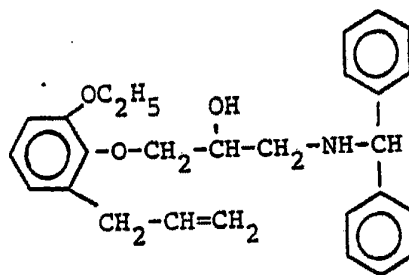
23 g = 83,7 % de la teoría de hidrocloreuro de 1-(2,5-dietoxifenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 14,3 g de (2,5-dietoxi-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,04</sub> 145-150°, punto de fusión 32-34°) y 11 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 131-133°.

Ejemplo 21



48,6 g = 73,6 % de la teoría de hidrocloreuro de 1-(2-metoxi-6-alilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 33,0 g de (2-metoxi-6-alil-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,05</sub> 114-121°) y 27,4 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 167-170° (en metanol/agua).

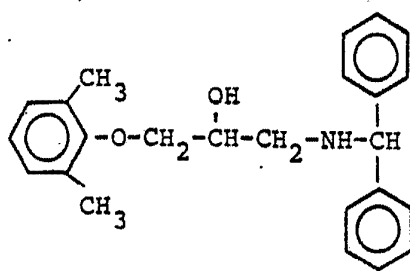
Ejemplo 22



5 44,8 g = 65,8 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2-  
etoxi-6-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de  
35,1 g de (2-etoxi-6-alil-fenoximetil)-oxirano (punto de ebu-  
llición<sub>0,08</sub> 120-127°) y 27,5 g de difenilmetilamina. Cristales  
incoloros con un punto de fusión de 136-138° (en isopropanol/  
éter).

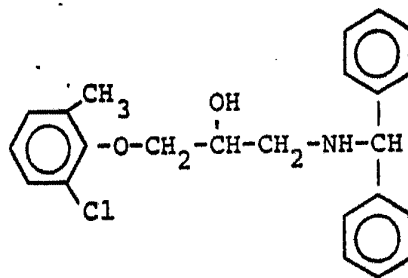
Ejemplo 23

10



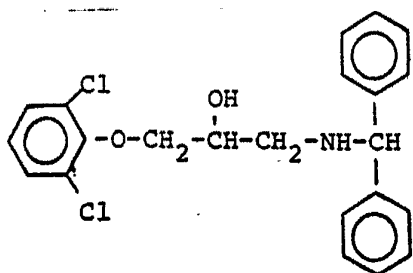
15 43,5 g = 72,9 % de la teoría de hidrocloreto de 1-(2,6-  
dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 26,7 g  
de (2,6-dimetil-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,07</sub>  
90-94°) y 27,5 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros  
con un punto de fusión de 161-164° (en isopropanol).

Ejemplo 24



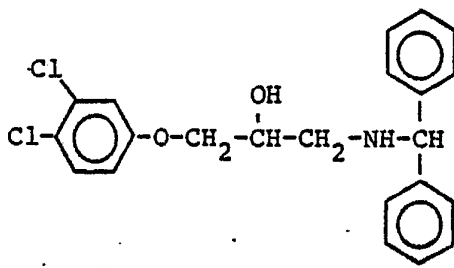
30 g = 82,8 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-metil-6-clorofenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 17,1 g de (2-metil-6-clorofenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,5</sub> 104-113°) y 15,8 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 170-172° (en metanol/agua).

Ejemplo 25



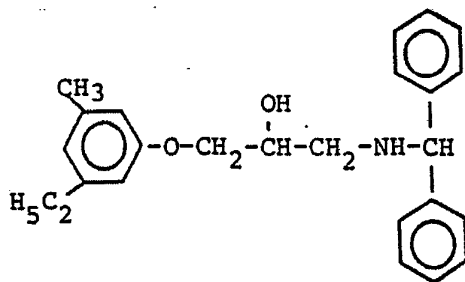
10 30,1 g = 68,7 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2,6-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 21,9 g de (2,6-dicloro-fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,1</sub> 142-148°) y 18,3 g de difenilmetilamina. Cristales incoloros con un punto de fusión de 185-188° (en metanol/agua).

Ejemplo 26



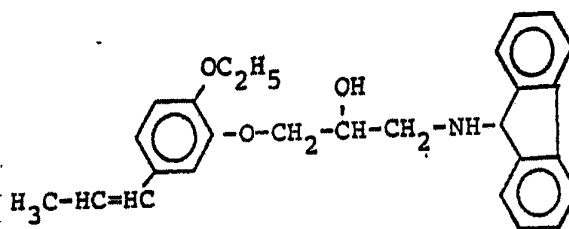
38,1 g (86,1 % de la teoría) de 1-(3,4-diclorofenoxi)-  
2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 24,1 g de (3,4-dicloro-  
5 fenoximetil)-oxirano (punto de ebullición<sub>0,1</sub> 145-150°, punto de  
fusión 42-43° en metanol) y 20,1 g de difenilmetilamina; el  
producto mencionado cristaliza como base libre al evaporar la  
solución de reacción. Cristales incoloros con un punto de fusión  
de 114-115° (en metanol).

10 Ejemplo 27



70,5 g = 85,6 % de la teoría de hidrocloreuro de 1-(3-  
metil-5-etilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de  
38,4 g de (3-metil-5-etil-fenoximetil)-oxirano (punto de ebulli-  
15 ción<sub>0,1</sub> 115-120°) y 36,6 g de difenilmetilamina. Cristales in-  
coloros con un punto de fusión de 142,5-145,5° (en metanol/agua).

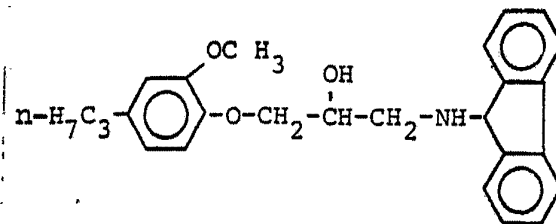
Ejemplo 28



5 93,4 g (69,1 % de la teoría) de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxy)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano de 76,2 g de (2-etoxi-5-trans-propenil-fenoximetil)-oxirano y 59 g de aminofluoreno; el mencionado producto cristaliza como base libre, cuando se enfría la solución de reacción. Cristales incoloros con un punto de fusión de 119-121° (en isopropanol).

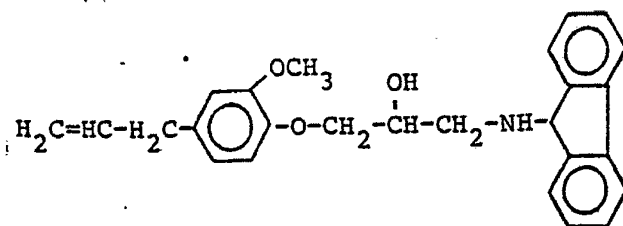
Ejemplo 29

10



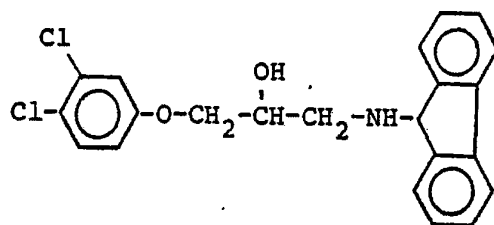
27,8 g = 69 % de la teoría de 1-(2-metoxi-4-n-propil-fenoxy)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano con un punto de fusión de 85-88° de 22,2 g de (2-metoxi-4-n-propil-fenoximetil)-oxirano y 18,1 g de 9-aminofluoreno.

Ejemplo 30



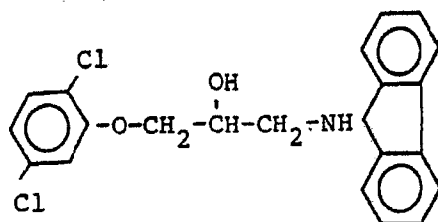
30,3 g = 75,4 % de la teoría de 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano con un punto de fusión de 120-122° de 22 g de (2-metoxi-4-alil-fenoximetil)-oxirano y 18,1 g de 9-aminofluoreno.

Ejemplo 31



35,4 g = 81,1 % de la teoría de 1-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano con un punto de fusión de 156-159° de 21,9 g de (3,4-dicloro-fenoximetil)-oxirano y 18,1 g de 9-aminofluoreno.

Ejemplo 32



34 g = 77,9 % de la teoría de 1-(2,5-diclorofenoxy)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano con un punto de fusión de 93-95° de 21,9 g de (2,5-diclorofenoximetil)-oxirano y 18,1 g de 9-aminofluoreno.

5 Ejemplo 33 (procedimiento a,2)

200 cc de epiclorohidrina y 0,5 cc de piperidina se agregan a 17,18 g de 4-trans-propenilguetol y la mezcla se calienta a 100° durante 10 horas. Después se separa la epiclorohidrina en exceso en vacío y el residuo se disuelve en 50 cc de isopropanol. Después de agregar 18,3 g de difenilmetilamina y 30 g de carbonato potásico se calienta en el autoclave durante 10 horas a 120°. Terminada la reacción, se separa por succión de las sales inorgánicas y la solución de reacción obtenida se pone ácida al congo con ácido clorhídrico etérico. Cristaliza así el hidrocloreuro del 1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilaminopropano, que, después de disolver y precipitar en una mezcla de metanol/agua, funde a 145-146° y es idéntico al producto descrito en el ejemplo 1. Rendimiento: 16,3 g de cristales incoloros = 35,9 % de la teoría.

20 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 33 se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo 34

25 12,4 g = 29,8 % de la teoría de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxy)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano de 17,8 g de 4-trans-propenilguetol, 200 cc de epiclorohidrina, 0,5 g de piperidina y 18,1 g de 9-aminofluoreno; el producto cristaliza al enfriar la solución de reacción resultante. Cristales incoloros con un punto de fusión de 119-121° que son idénticos al producto descrito en el ejemplo 28.

Ejemplo 35

10,9 g = 24,8 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 16,4 g de eugenol, 200 cc de epiclorohidrina, 0,5 g de piperidina y 18,3 g de difenilmetilamina. Los cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 143°, son idénticos al producto descrito en el ejemplo 4.

Ejemplo 36

13,3 g = 30,1 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 16,6 g de 2-metoxi-4-n-propilfenol, 200 cc de epiclorohidrina, 0,5 g de piperidina y 18,3 g de difenilmetilamina. Los cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 108-110°, son idénticos al producto descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 37

10,5 g = 26,1 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(3,4-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano, en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 180-184°, de 16,3 g de 3,4-diclorofenol, 200 cc de epiclorohidrina, 0,5 cc de piperidina y 18,3 g de difenilmetilamina. La base libre, que se obtiene de este producto y que tiene un punto de fusión de 114-115°, es idéntica al producto descrito en el ejemplo 26.

Ejemplo 38 (procedimiento b)

Una solución de 22,2 g de (2-metoxi-4-n-propil-fenoxi-metil)-oxirano en 200 cc de isopropanol se satura con amoníaco gaseoso y la mezcla se calienta entonces a 100°C en un autoclave durante 4 horas, la solución de reacción resultante se evapora a la mitad de su volúmen original, después se agregan 30 g

de carbonato potásico y 20,2 g de cloruro difenilmetílico, la mezcla se calienta durante 10 horas a 120°. Después de haberse separado las sales inorgánicas, la solución de reacción resultante se pone ácida al congo con ácido clorhídrico eterado y se  
5 obtienen 16,1 g = 36,4 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-n-propil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano. Los cristales incoloros funden a 108-110° y son idénticos al producto descrito en el ejemplo 3.

Los compuestos descritos a continuación se preparan  
10 según el procedimiento descrito en el ejemplo 38:

Ejemplo 39

15 15,0 g = 34,1 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 22 g de (2-metoxi-4-alil-fenoximetil)-oxirano, amoníaco y 20,2 g de cloruro difenilmetílico. Los cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 143°, son idénticos al producto descrito en el ejemplo 4.

Ejemplo 40

20 19,6 g = 43,1 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 23,4 g de (2-etoxi-5-trans-propenil-fenoximetil)-oxirano, amoníaco y 20,2 g de cloruro difenilmetílico. Los cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 145-146°, son idénticos al producto descrito en el ejemplo 1.

25 Ejemplo 41

14,9 g = 35,9 % de la teoría de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano de 23,4 g de (2-etoxi-5-trans-propenilfenoximetil)-oxirano, amoníaco

co y 24,5 g de 9-bromofluoreno. La base libre se obtiene directamente si las sales orgánicas se separan mientras la mezcla está aún caliente y se deja que el producto cristalice en frío. Los cristales incoloros funden a 119-121<sup>o</sup> y son idénticos al producto descrito en el ejemplo 28.

Ejemplo 42

14,9 g de 1-(3,4-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 21,9 g de (3,4-dicloro-fenoximetil)-oxirano, amoníaco y 24,7 g de bromuro difenilmetílico; el producto se obtiene en forma de la base libre si la mezcla de reacción se elabora como en el ejemplo 41. Rendimiento: 37 % de la teoría. Los cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 114-115<sup>o</sup>, son idénticos al producto descrito en el ejemplo 26.

Ejemplo 43 (procedimiento c,1)

A una solución de etilato sódico, preparada de 2,3 g de sodio y 100 cc de etanol, se agregan 17,8 g de 4-trans-propenilguetol y 27,6 g de 3-difenilmetilamino-2-hidroxi-1-cloropropano (p.f. 66-68<sup>o</sup>), obtenido por reacción de cantidades molares de difenilmetilamina y epiclorohidrina en isopropanol a 20<sup>o</sup>. La mezcla se calienta durante 12 horas en el autoclave. Después se separa por succión del cloruro sódico precipitado y, mediante adición de ácido clorhídrico etérico, se obtienen 18,9 g de hidrocloreuro de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano = 41,6 % de la teoría. Los cristales incoloros tienen un punto de fusión de 145-146<sup>o</sup> y son idénticos al producto descrito en el ejemplo 1.

Los compuestos a continuación se preparan conforme al procedimiento descrito en el ejemplo 43.

Ejemplo 44

16,7 g = 37,8 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 16,6 g de 2-metoxi-4-n-propilfenol y 27,6 g de 1-difenilmetil amino-2-hidroxi-3-cloropropano. Los cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 108-110°, son idénticos al producto descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 45

17,1 g = 38,9 % de la teoría de hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 16,4 g de eugenol y 27,6 g de 1-difenilmetilamino-2-hidroxi-3-cloropropano. Los cristales incoloros tienen un punto de fusión de 143° y son idénticos al producto descrito en el ejemplo 4.

Ejemplo 46

14,1 g (35 % de la teoría) de 1-(3,4-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 16,3 g de 3,4-dicloro-fenol y 27,6 g de 1-difenilmetilamino-2-hidroxi-3-cloropropano; el producto cristaliza como base libre cuando se evapora la solución de reacción. Los cristales incoloros tienen un punto de fusión de 114-115° y son idénticos al producto descrito en el ejemplo 26.

Ejemplo 47

2 cc de agua se agregan a una solución de 18,1 g de 9-aminofluoreno en 200 cc de metanol y, gota a gota, se agregan a temperatura ambiente 9,4 g de epiclorohidrina. La mezcla se agita durante la noche y después se evapora en vacío a una temperatura del baño de 40°. El residuo se agrega a una solución preparada de 2,3 g de sodio y 17,8 g de 4-trans-propenilguetol

en 100 cc de etanol. La mezcla se calienta a 100° en un auto-clave durante 12 horas. El cloruro sódico, que se precipita, se separa por filtración y el filtrado se concentra en vacío a aproximadamente la mitad de su volumen original. 9,8 g  
5 (= 23,6 % de la teoría) de 1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano cristaliza al enfriar. Los cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 119-121°, son idénticos al producto descrito en el ejemplo 28.

Ejemplo 48 (procedimiento c,2)

10 27,6 g de 1-difenilmetilamino-2-hidroxi-3-cloropropano se disuelven en 75 cc de solución de lejía sódica 2-n metanólica. Después de reposar la solución durante 1 hora a temperatura ambiente, se separa el cloruro sódico precipitado por filtración y el filtrado se evapora en vacío a una temperatura del baño no  
15 superior a 30°. El residuo oleaginoso se reparte entre 200 cc de éter y 50 cc de agua, bajo agitación. Las capas se separan y la capa etérica se lava dos veces, cada una con 50 cc de agua y se seca con carbonato potásico. Después de evaporar en vacío (temperatura del baño = 30°), se obtienen 23,1 g de difenilmetil  
20 aminometiloxirano en forma de aceite amarillento, que se sigue elaborando como producto en bruto sin purificar. Se agregan 17,8 g de 4-trans-propenilguetol y la mezcla se calienta durante 10 horas a 100°. La mezcla de reacción se disuelve entonces en 50 cc de isopropanol y la solución se acidifica con ácido  
25 clorhídrico etérico.

Se obtienen 22,4 g = 49,5 % de la teoría de hidroclo-  
ruro de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenil-  
metilaminopropano. Los cristales incoloros tienen un punto de  
fusión de 145-146° y son idénticos al producto descrito en el  
30 ejemplo 1.

Según el mismo procedimiento se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo 49

20,1 g = 45,7 % de la teoría de hidrocloruro de 1-(2-metoxi-4-alilfenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 27,6 g de 1-difenilmetilamino-2-hidroxi-3-cloropropano y 16,4 g de eugenol. Los cristales incoloros tienen un punto de fusión de 143° y son idénticos al producto descrito en el ejemplo 4.

Ejemplo 50

23,1 g = 52,3 % de la teoría de hidrocloruro de 1-(2-metoxi-4-n-propil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 27,6 g de 1-difenilmetilamino-2-hidroxi-3-cloropropano y 16,6 g de 2-metoxi-4-n-propil-fenol. Los cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 108-110°, son idénticos al producto descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 51

17,4 g = 43,2 % de la teoría de 1-(3,4-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano de 27,6 g de 1-difenilmetilamino-2-hidroxi-3-cloropropano y 16,3 g de 3,4-diclorofenol; el producto cristaliza de la solución de reacción enfriada en forma de base libre. Los cristales incoloros, que tienen un punto de fusión de 114-115°, son idénticos al producto descrito en el ejemplo 26.

Ejemplo 52

18,1 g de 9-aminoflupreno se hacen reaccionar con epiclorohidrina según el procedimiento descrito en el ejemplo

47, dando el 1-(9-fluorenilamino)-2-hidroxi-3-cloropropano, del que, sin purificación, se obtiene el (9-fluorenilamino-  
metil)-oxirano con solución de hidróxido sódico metanólico por  
el procedimiento descrito en el ejemplo 48. La reacción de este  
5 compuesto con 17,8 g de 4-trans-propenilguetol da 16,1 g = 38,7  
% de la teoría de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-hidroxi-  
3-(9-fluorenilamino)-propano, que cristaliza de la solución de  
reacción al enfriar en forma de la base libre. Los cristales in-  
coloros, que tienen un punto de fusión de 119-121°, son idénti-  
cos al producto descrito en el ejemplo 28.  
10

Ejemplo 53 (procedimiento d)

9,6 g de dihidropirano se agregan lentamente, gota a  
gota, a 20-25°C a 3-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-hidroxi-  
1-cloropropano, preparado según el ejemplo 33 de 17,8 g de 4-  
15 trans-propenilguetol, 200 cc de epiclorohidrina y 0,5 cc de pi-  
peridina, y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico.  
La mezcla se calienta durante 30 minutos a 40° y se disuelve  
en 150 cc de isopropanol y se mezcla con 18,3 g de difenilmetil-  
amina y 30 g de carbonato potásico. Después se calienta durante  
20 10 horas en el autoclave a 120°.

Terminada la reacción, las sales inorgánicas se sepa-  
ran por filtración, al filtrado se le agregan 50 cc de ácido  
clorhídrico y la mezcla se calienta a 80° durante 15 minutos.  
Después se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo sólido  
25 se recristaliza en metanol/agua. Se obtienen 17,5 g = 38,5 % de  
la teoría de hidrocloreuro de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-feno-  
xi)-2-hidroxi-3-difenilaminopropano, que tiene un punto de fu-  
sión de 145-146° y es idéntico al producto descrito en el ejem-  
plo 1.

30 Según el procedimiento descrito en el ejemplo 53 se

preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo 54

5 El hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-n-propil-2-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano, que tiene un punto de fusión de 108-110° y es idéntico al producto descrito en el ejemplo 3, de 1-(2-metoxi-4-n-propil-fenoxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-difenilmetilaminopropano, que no es aislado.

Ejemplo 55

10 El hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano, que tiene un punto de fusión de 143° y es idéntico al producto descrito en el ejemplo 4, de 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-difenilmetilaminopropano, que no es aislado.

Ejemplo 56

15 El hidrocioruro de 1-(3,4-dicloro-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano, que tiene un punto de fusión de 180-184° y es idéntico al producto descrito en el ejemplo 37, de 1-(3,4-diclorofenoxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-difenilmetilaminopropano, que no es aislado.

20 Ejemplo 57

25 El 1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano, que tiene un punto de fusión de 119 - 121° y es idéntico al producto descrito en el ejemplo 28, de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-(9-fluorenilamino)-propano, que no es aislado.

Ejemplo 58 (procedimientos c) y d))

Una mezcla de 27,6 g de 1-difenilmetilamino-2-hidroxi-3-cloropropano, 10 cc de una solución al 37 % de formaldehído y 200 cc de benceno se calienta a temperatura de reflujo, separándose el agua en forma continua. La mezcla se evapora entonces en vacío y se obtiene la 3-difenilmetil-5-clorometiloxazolidina como aceite amarillento, que, sin purificar, se calienta junto con la solución de reacción obtenida según el ejemplo 43, de 2,3 g de sodio, 100 cc de etanol y 17,8 g de 4-trans-propenilguetol, a 100° en el autoclave durante 12 horas. Después de enfriar, el cloruro sódico precipitado se separa por filtración. A la solución alcohólica resultante de 3-difenilmetil-5-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoximetil)-oxazolidina se agregan 50 cc de ácido clorhídrico 4-n y la mezcla se deja reposar durante 4 horas a temperatura ambiente.

El hidrocioruro de 1-(2-etoxi-5-trans-propenil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano, precipitado, que es idéntico al producto descrito en el ejemplo 1, se separa por filtración. Punto de fusión: 145-146°; rendimiento: 15,1 g = 33,3 % de la teoría.

Las sustancias a continuación se preparan según el mismo procedimiento:

Ejemplo 59

La 3-difenilmetil-5-(2-metoxi-4-n-propil-fenoximetil)-oxazolidina de 3-difenilmetil-5-clorometil-oxazolidina y 2-metoxi-4-n-propil-fenolato sódico; este producto se hidroliza con ácido clorhídrico alcohólico-acuoso, dando el hidrocioruro de 1-(2-metoxi-4-n-propil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano, que tiene un punto de fusión de 108-110°.

Ejemplo 60

3-difenilmetil-5-(2-metoxi-4-alil-fenoximetil)-oxazolidina de 3-difenilmetil-5-clorometil-oxazolidina y eugenolato sódico (significa 2-metoxi-4-alil-fenolato); este producto se hidroliza con ácido clorhídrico alcohólico-acuoso dando el hidroc

5 cloruro de 1-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano con un punto de fusión de 143°.

Ejemplo 61

3-difenilmetil-5-(3,4-dicloro-fenoximetil)-oxazolidina de 3-difenilmetil-5-clorometil-oxazolidina y 3,4-diclorofenolato sódico; este producto se hidroliza con ácido clorhídrico alcohólico-acuoso y da el hidroc

10 cloruro del 1-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-difenilmetilaminopropano con un punto de fusión de 180-184°.

Ejemplo 62

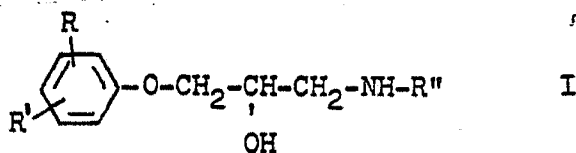
Si, en el ejemplo 58, el 3-(9-fluorenilamino)-2-hidroxi-1-cloropropano, obtenido según el ejemplo 52, es empleado en lugar del 3-difenilmetilamino-2-hidroxi-1-cloropropano, se obtiene la 3-(9-fluorenilamino)-5-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoximetil)-oxazolidina, que se hidroliza con ácido clorhídrico alcohólico-acuoso. El hidroc

20 cloruro de 1-(2-etoxi-5-trans-propenilfenoxi)-2-hidroxi-3-(9-fluorenilamino)-propano así obtenido se transforma en la base libre, que tiene un punto de fusión de 119-121°.

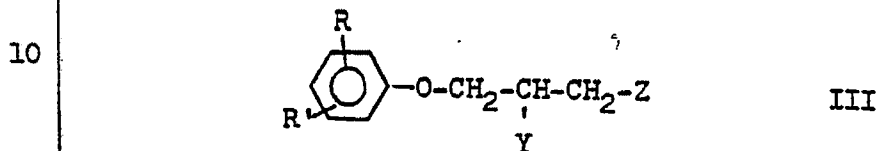
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

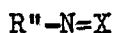
1.- Procedimiento para la preparación de fenoléteres disustituídos del 3-amino-2-hidroxiopropano, de fórmula I



5 donde R y R' significan alquilo, alquenilo, alcoxi, carbalcoxi o cloro y R'' significa un resto difenilmetilo o un resto fluorenilo, o sus sales o un producto de condensación del mismo con aldehidos, cetonas o ácido carbónico, caracterizado porque  
a) un compuesto de fórmula III



15 donde R y R' tienen el significado arriba indicado, Y significa un grupo hidroxilo y Z significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, o Y y Z juntos representan un grupo epoxy, se hace reaccionar con difenilmetilamina o fluorenilamina o un producto de condensación del mismo con un aldehido o cetona de fórmula



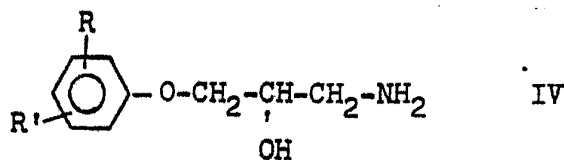
o un producto de condensación correspondiente con ácido carbónico de fórmula

20

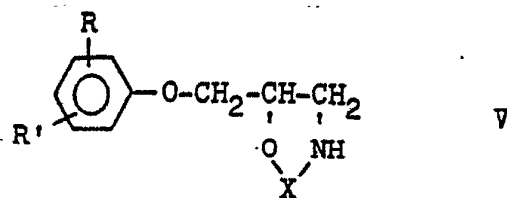


donde R" tiene el significado arriba indicado y X significa el resto divalente de un aldehído o de una cetona, o

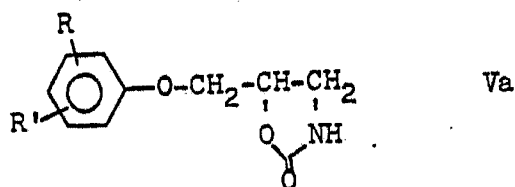
b) una amina de fórmula IV



5 donde R y R' tienen el significado arriba indicado, o un producto de condensación del mismo con un aldehído o una cetona de fórmula V



10 donde R, R' y X tienen el significado arriba indicado, o un producto de condensación correspondiente con un ácido carbónico de fórmula Va

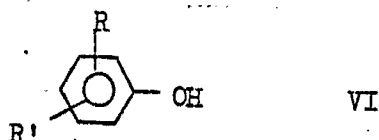


donde R y R' tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

15  $Z - R''$

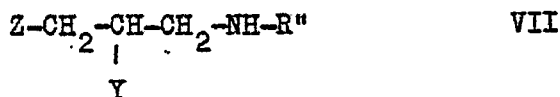
donde Z y R'' tienen el significado arriba indicado, o

c) un fenol disustituído de fórmula VI



donde R y R' tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII

5



donde R'', Y y Z tienen el significado arriba indicado, o un producto de condensación correspondiente del mismo con un aldehído o cetona de fórmula VIII

10

donde R'', X y Z tienen el significado arriba indicado, o con un producto de condensación correspondiente con ácido carbónico de fórmula VIIIa



15

donde R'' y Z tienen el significado arriba indicado, o

d) un compuesto de fórmula I, donde R, R' y R'' tienen el significado arriba indicado y que lleva un resto dissociable en el átomo de nitrógeno del grupo amino y/o en el grupo hidroxilo, se tratan de manera que este resto o estos restos sea o sean diso-



ciados.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Z significa un grupo hidroxilo que está esterificado por un hidrácido halogenado, ácido sulfúrico, un ácido sulfónico alifático fuerte o alifático.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 y 2, caracterizado porque Z significa cloro, bromo o iodo.

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula III, donde Z significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, se efectúa en un disolvente orgánico inerte a una temperatura entre 20 y 120°C.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción del producto de condensación del compuesto de fórmula III, donde Z significa junto con Y un grupo epoxi se efectúa empleando cantidades equimolares del reactante en presencia de un agente de condensación básico y de un diluyente.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción de la amina de fórmula IV o del mencionado producto de condensación de la misma, se efectúa empleando cantidades equimolares de los reactantes en presencia de un agente de condensación básico y de un diluyente.

7.- Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura de 60 a 200°C.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción del fenol disustituído de fórmula VI y del compuesto de fórmula VII, donde Z significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, se efectúa em-

pleando cantidades equimolares de los reactantes en un diluyente y en presencia de agente aceptor de ácido.

5 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de 30 a 200°C.

10 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción del fenol sustituido de fórmula VI y del compuesto de fórmula VII, donde Z significa junto con Y un grupo epoxi, se efectúa empleando cantidades equivalentes de los reactantes y en caso dado en un diluyente.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de 50 a 150°C.

15 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción del fenol disustituido de fórmula VI y del compuesto de fórmula VIII o VIIIa se efectúa empleando cantidades equimolares de los reactantes en presencia de un agente de condensación básico y de un diluyente.

20 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de 60 a 200°C.

25 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el o cada resto dissociable en el compuesto de la fórmula I se disocia por hidrólisis o amonólisis.

15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el o los restos dissociables en el átomo de nitrógeno y/o grupo hidroxilo se seleccionan de entre restos alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, halógenocarbonilo, arilsulfonilo.

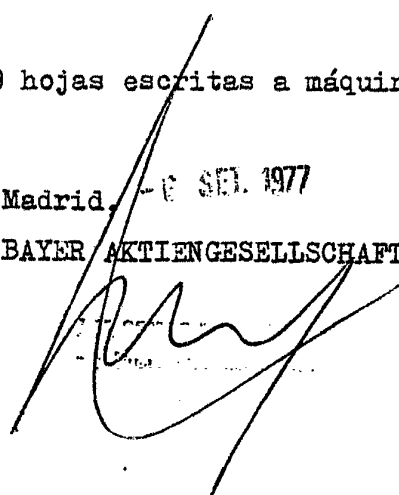
benzoílo y ciano y sililo.

16.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el resto disociable es llevado por el átomo de nitrógeno del grupo amino y es un grupo alquilideno, bencilideno  
5 o fosfonilideno.

17.- Procedimiento para la preparación de fenoléteres disustituídos del 3-amino-2-hidroxiopropano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en los dibujos adjuntos.

Esta Memoria consta de 69 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 6 SEI. 1977  
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.



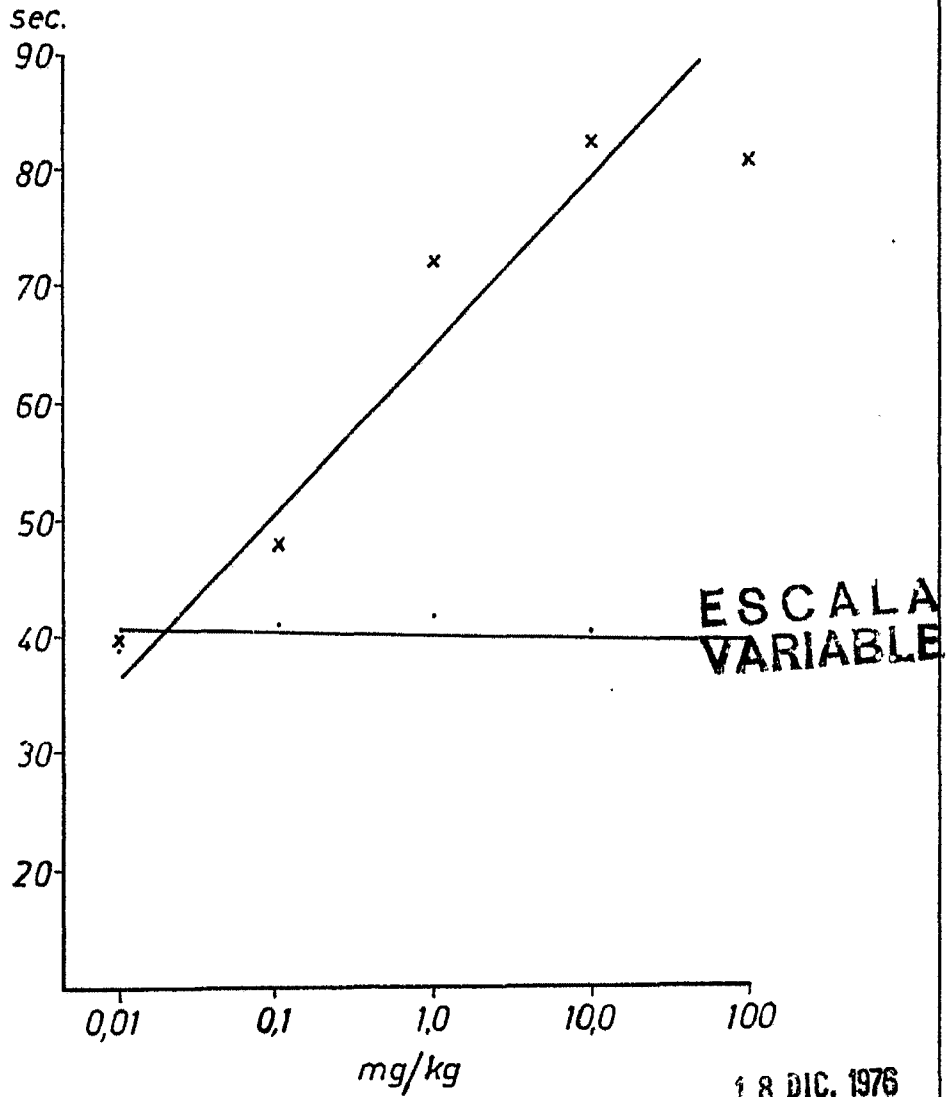
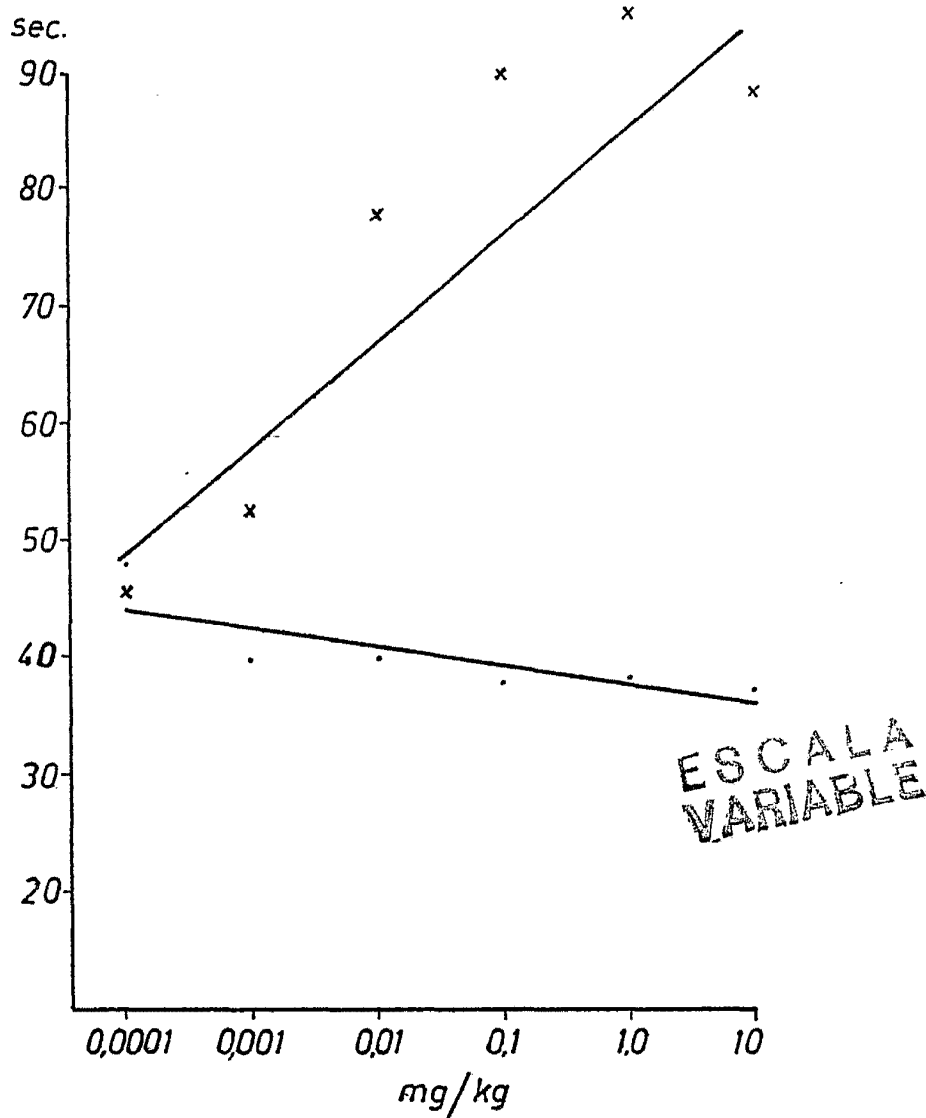


FIG. 1

18 DIC. 1976

Madrid

HERRERA ACERB Y MOJES  
C. E. Estrada L. Gola Ferrández

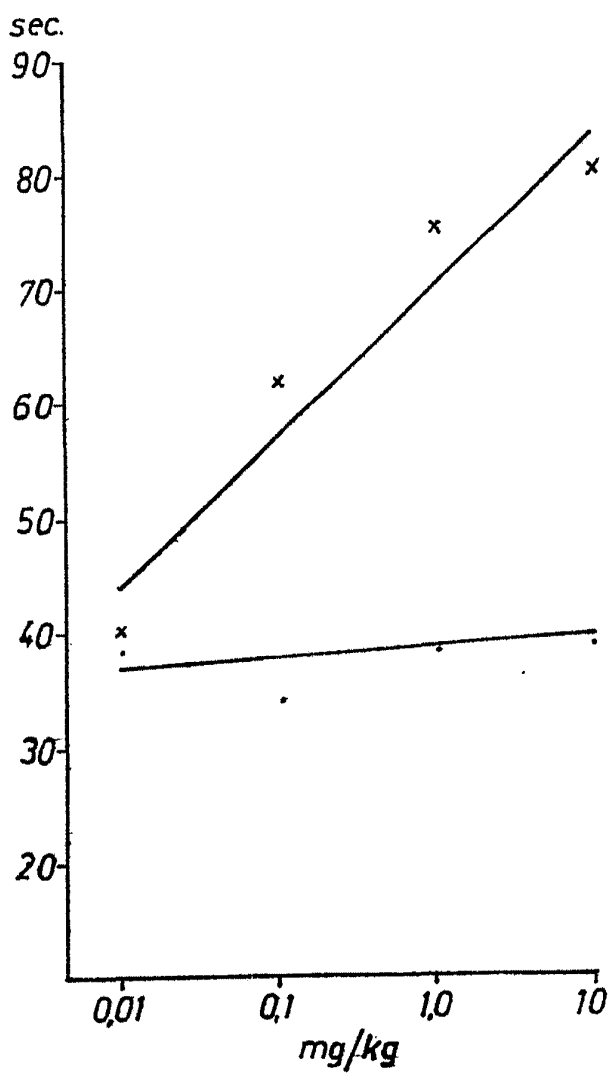


ESCALA  
VARIABLE

FIG. 2

Madrid, 1976

~~NAME ADDRESS AND PHONE~~  
~~of the Bayer AG, D-50909 Leverkusen~~



ESCALA  
VARIABLE

FIG. 3

Madrid, 8 DIC. 1976

GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ

Exp. Firmados: L. Gacto Fernández

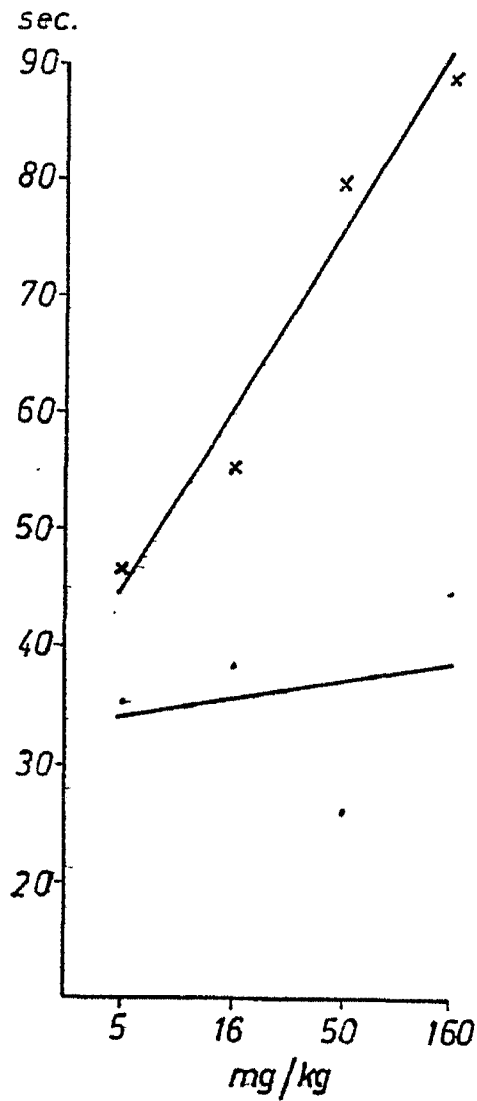


FIG.4

Madrid 18 DIC. 1970

BO Y WIDDEL,  
Casta Fournier



FIG. 6a

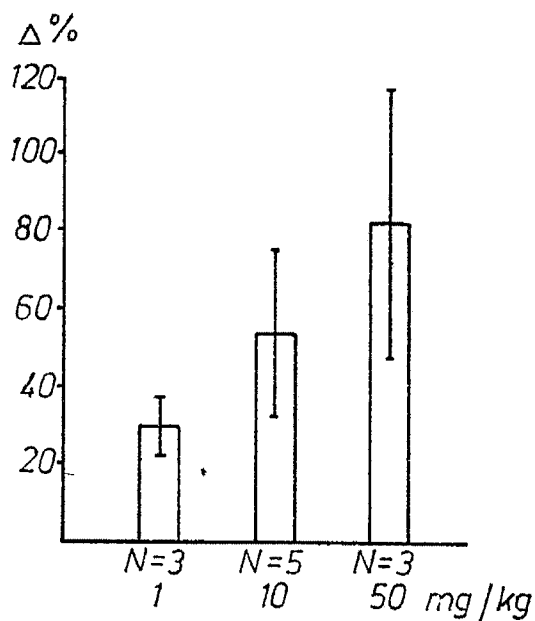


FIG. 6b

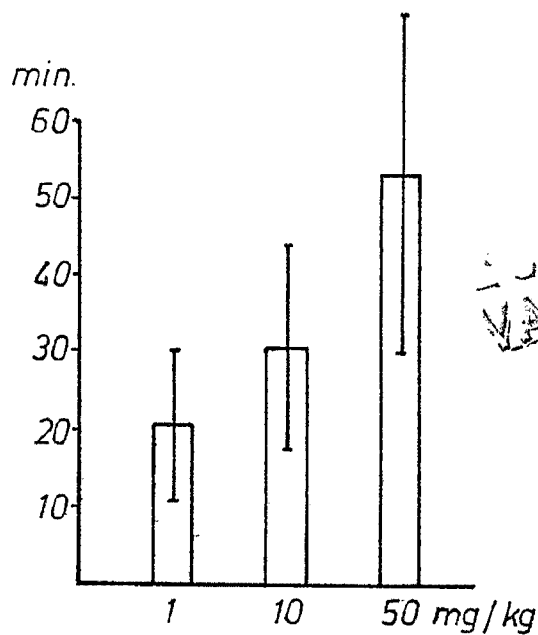
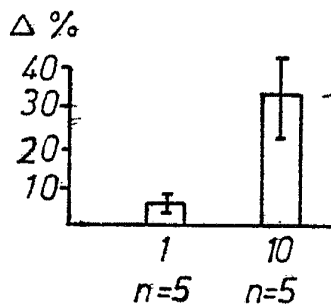


FIG. 7



Madrid 18 DIC. 1976

J. AGUILAR Y MORALES  
C. de Farmacia y Químico Farmacéuticos