

251.199
PATENTE DE INVENCION
=====

Ref. HB-5571/14-JP

Cas. Amino-2 oxazolinas.
=====

251.199

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de
"compuestos de urea".

=====



31

Solicitante: LES LABORATOIRES DAUSSE, entidad francesa, domiciliada
en 4 Rue Aubriot, PARIS, Francia.

=====

La presente invención se relaciona con nuevos
compuestos referentes a la urea y determinados de los
cuales ofrecen propiedades valiosas para la terapéutica.

- Se trata en el presente caso, de 2-amino-
5. oxazolinas N-sustituidas, más especialmente las
2-n-amilamino-, 2-n-heptilamino-, 2-n-octilamino,
2-n-dodecilamino-, 2-bencilamino-, 2-(β -feniletilamino)-,
2-(α -metil- β -fenil-etilamino)-, 2-(2'-metil-fenil-
amino)-, 2-(4'-metil-fenilamino), 2-(2'-etil-fenilamino)-,
10. 2-2'.6'-dimetil-fenilamino)-, 2-(2'-metil-6'-cloro-

- 2 - 251199



- fenilamino-2,2-(4'-cloro-fenilamino)-, 2-('-metoxi-fenilamino)-, 2-(4'-metoxi-fenilamino)-2-(4'-acetil-fenilamino)-, 2-(4'-n-propionil-fenilamino)-, 2-(2'.6'-dimetil-bencilamino)-, 2-bencilhidrilamino-, 2-(3'-cloro-bencilhidrilamino)-, 2-(4'-cloro-bencilhidrilamino)-, 2-ciclohexilamino-, 2-bornilamino- y 2-(α -naftilmetilamino)-oxazolinas, así como las sales que las mismas forman mediante adición de ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico, en particular el ácido clorhídrico.
- 5.
- 10.

A - Ciertas de las 2-amino-oxazolinas indicadas anteriormente presentan propiedades vasculares interesantes, a saber:

- 15.
- 1^a - Unas son vasoconstrictoras, particularmente:
- la 2-(2'.6'-dimetil-fenilamino)oxazolina,
 - la 2-(2'-metil-6'-cloro-fenilamino)oxazolina,
 - la 2-(2'-metil-fenilamino)-oxazolina,
 - la 2-(2'-etil-fenilamino)-oxazolina,
 - 20. - la 2-(bencilamino)-oxazolina,
 - la 2-(α -naftil-metilamino)-oxazolina.

25.

Se ha precisado que el derivado 2'.6'-dimetil-fenílico es unas 5 veces más vasoconstrictor, a dosis iguales, que la naftazolina y de una duración de acción superior a la de esta última. También es menos tóxico que la naftazolina ID 50 : 33 mg/kg. (via intravenosa, ratón blanco) contra 25 mg/kg. para la naftazolina.

2^a. - Otras son vasodilatadoras y adrenolíticas,



particularmente el derivado bencihidrílico.

B. Entre las amino-oxazolinas consideradas, algunas de ellas poseen propiedades anestésicas locales: este es el caso particularmente de la 2-(2'.6'-dimetil-fenilamino)-oxazolina, 1,5 veces alrededor más activa que la cocaína como anestésico local de superficie.

5.

C. La mayor parte de las 2-amino-oxazolinas indicadas anteriormente son además potentes sedantes centrales.

10.

La 2-(2'.6'-dimetil-fenilamino)- y la 2-(2'-cloro-6'-metil-fenilamino)-oxazolina se muestran particularmente activas desde este punto de vista.

A la dosis de 0,6 microgramo/gramo, la 2-(2'.6'-dimetil-fenilamino)-oxazolina provoca el adormecimiento de la totalidad de las ratas que, habiendo sido previamente dormidas con hexobarbital, la reciben en inyecciones después de haber despertado.

15.

La 2-(2'-metil-6'-cloro-fenilamino)-oxazolina provoca un efecto idéntico a la dosis de 1 microgramo por gramo.

20.

Ahora bien, la 2-(naftilamino)-oxazolina, en la dosis de 1 microgramo/gramo solo hace dormir al 20 por ciento de los animales y, por otra parte, es preciso utilizar la clorpromacina en la dosis de 3 microgramos/gramo para obtener que se duerman el 100 por ciento de los animales. Esto quiere decir que, sobre este ensayo, la 2-(2'.6'-dimetil-fenilamino)-oxazolina es 5 veces más activa que la clorpromacina.

25.

La 2-(2'-etil-fenilamino)-oxazolina es

251199

- 4 -



igualmente muy activa puesto que provoca, a la dosis de 1 microgramo/gramo el adormecimiento del 80 por ciento de los animales.

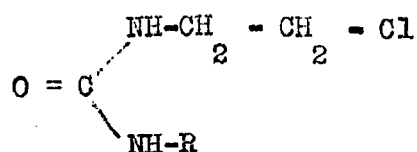
- D. Además, las 2-amino-oxazolininas indicadas
5. anteriormente que demuestran propiedades vasoconstrictoras manifiestan, igualmente, su actividad simpatomimética en otros puntos del organismo animal que en la región vascular. Se ha podido comprobar, particularmente que estos productos están dotados:
10. 1ª - de un poder broncodilatador importante. Unos cobayos que reciben 20 a 100 microgramos/kg. por vía subcutánea de los derivados bencílico, 2'.6'-dimetil-fenílico, 2'-cloro-6'-metil-fenílico, -fenoetilico y -fenil -metil-etílico, se protegen durante más
15. de 10 minutos contra los efectos broncoconstrictores de un aerosol de acetilcolina; técnica de Halpem - Arch.Int. Pharmacodyn. et Thérap. 1942, 68, p.339.
20. 2ª.- Propiedades inhibitoras sobre la vía intestinal en la rata (Technique de Macht et Barba-Cose- J.A.P.A. 1931, 20 p.558).
- 3ª - Actividad midriática que se manifiesta, ya sea después de la inyección parenteral, o ya sea después de poner en contacto una solución del producto con el ojo.
25. La presente invención comprende un procedimiento de preparación de estos compuestos y más generalmente de 2-amino-oxazolininas que posean un sustituyente sobre el grupo aminado, procedimiento según el cual se trata a la ebullición una suspensión acuosa de una

251199

- 5 -



N'-alcohol, ciclo-alcohol, aralcohol o aril N''-β-cloretil urea, es decir, de un compuesto que responda a la fórmula (II)



5. en la que R indica un grupo alcohílico, ciclo-alcohílico, aralcohílico, terpénico o arílico.

Este procedimiento, suministra en particular una nueva vía de acceso a la 2-(α-naftilamino)-oxazolina, compuesto conocido, al que se hará alusión más adelante.

10. Las ureas que responden a la fórmula (II) con la excepción de la N'-bencil-N''-β-cloretil urea, la N'-fenil-N''-β-cloretil urea y la N'-α-naftil N''-β-cloretil urea no se han descrito hasta ahora.

- Se presentan en forma de compuestos cristalizados, blancos, insolubles en agua y en lo que afecta a la mayor parte solubles en alcohol etílico.
- 15.

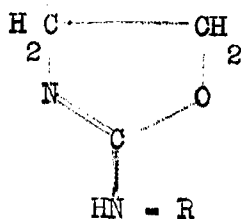
Se las puede preparar por reacción en frío de isocianato de β-cloretilo y de amina R-NH₂ (respondiendo a la definición anteriormente indicada)

20. en el seno de un disolvente o diluyente orgánico anhidro tal como éter.

251199 - 6 -



El tratamiento de las suspensiones acuosas de estas ureas a la ebullición, para obtener amino oxazolinas que respondan a la fórmula (I)



5. necesita para determinadas de ellas, algunos minutos de calentamiento a reflujo, para otras, de 1 a 2 horas del mismo tratamiento.

10. Debido a la insolubilidad de las ureas en agua, es conveniente agitar mecánicamente su solución acuosa durante el calentamiento, a fin de garantizar una mejor dispersión favorable al contacto entre urea y agua.

Se obtiene finalmente una solución acuosa de clorhidrato de la amino-oxazolina buscada; para aislar de ella la base, se puede añadir amoniaco diluido.

15 . Las amino oxazolinas que responden a la fórmula (I) son compuestos cristalizados, blancos, de bajo punto de fusión, o aceites incoloros, destilables en vacío; forman diversas sales, en particular los clorhidratos solubles en agua. Son a su vez insolubles en agua y solubles en alcohol etílico, muchas de ellas pueden recristalizarse en el 1,2-dicloro-etano o en el tetracloruro de carbono.

20.

La Sociedad solicitante ha descubierto

251199

- 7 -



31 JUL 1959

5. que el maleato ácido de la 2-bencihidrilamino-oxazolina se distinguía de numerosas otras sales de esta base, por su ausencia de higroscopicidad, lo cual hace mucho más fáciles las utilizaciones de la base en esta forma. Se la puede preparar por reacción de bencihidril-amino-2 oxazolina y de ácido maleico en proporción equimolecular en un disolvente orgánico anhidro, más especialmente en etanol.

10. Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

EJEMPLO 1 -

- N'-*β*-feniletil N''-*β*-cloretil urea.
15. A una solución de 10,55 g. (0,1 mol/g) de isocianato de *β*-cloretilo en 50 cm³ de éter anhidro, se añaden en 20 minutos, con agitación mecánica y enfriamiento mediante un baño de agua, 12,1 g. (0,1 mol/g.) de *β*-fenil-etilamina en 50 cm³ de éter anhidro. Desde el principio de la adición, la urea comienza a precipitar.
20. Se deja la mezcla 24 horas a la temperatura ambiente, se orea la urea, se la lava copiosamente con éter, se la seca al aire y después se la tritura, en un mortero, con 50 cm³ de agua. Se la orea, se la lava con agua hasta que las aguas de lavado no contienen
25. iones de cloro, después se la seca en vacío sobre anhídrido fosfórico.

Se recogen así 15,5 g (rendimiento 69%) de N'-*β*-feniletil N''-*β*-cloretil urea que, recristalizada en acetato de etilo, se presenta en forma de

- 8 - 251199,313

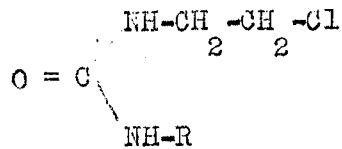


un compuesto cristalizado blanco, soluble en alcohol etílico e insoluble en agua. Su punto de fusión es de 102°.

Análisis. Calculado para C H CN Cl : N = 12,36 %
11 15 2
Hallado : N = 12,42 %


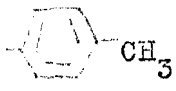
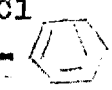
5.

Operando de un modo similar, se obtienen las ureas que responden a la fórmula



y enumeradas en el cuadro siguiente:



R	Punto de fusión	Disolvente de recristalización	Ren- dimiento %
C H n 5 11	68	ciclohexano-acetato de etilo (10:3)	61
C H n 7 15	82	alcohol etílico a 50 %	69
C H n 8 17	82	hexano+1.2-dicloro-etano (10 : 1)	68
C H n 12 25	86	metiletilcetona	81
CH C H 2 6 5	108-109	acetato de etilo o benceno	62
CH ₂ .CH ₂ .C ₆ H ₅	101-102	acetato de etilo	57
CH C H 3 6 5	126	alcohol etílico a 50 %	78
C H -Cl (4) 6 4	175	1.2-dicloro-etano	47
C H (CH) (2.6) 6 3 3 2	159-161	acetato de etilo	41
C H -CO.CH (4) 6 4 3	166	1.2 dicloro-etano	65
C H -CO.C H (4) 6 4 2 5	125	1.2-dicloro-etano	72
C H -Cl (4) 10 6	211-212	alcohol etílico	81
-CH $\begin{matrix} \text{C H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ 6 \quad 5 \\ \text{C H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ 6 \quad 5 \end{matrix}$	163-165	Acetato de etilo+ tetracloruro de carbono (1:1)	61
-CH $\begin{matrix} \text{C H} \quad \text{Cl (4)} \\ \diagdown \quad \diagup \\ 6 \quad 4 \\ \text{C H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ 6 \quad 5 \end{matrix}$	138-139	tetracloruro de carbono + benceno (4 : 1)	40
-CH $\begin{matrix} \text{C H} \quad \text{Cl (3)} \\ \diagdown \quad \diagup \\ 6 \quad 4 \\ \text{C H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ 6 \quad 5 \end{matrix}$	144-146	benceno	38
-C H (ciclohexilo) 6 11	130-132	acetato de etilo+hexano (3 : 1)	40
-CH ₂ -C ₁₀ H ₇ (x)	152-154	etanol	68
-C ₁₀ H ₇ (x)	147-149 ²	1.2-dicloro-etano	86
 CH ₃	150-151	etanol+acetato de etilo (1 : 4)	53
 CH ₃	178-179	etanol+acetato de etilo (1:1)	53
Cl  CH ₃	178-179	etanol	71.5

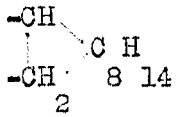
251199

- 10 -



31 JUL 1951

R Punto de fusión Disolvente de recristalización Rendimiento %



157-159

cloroformo+hexano (1:2)

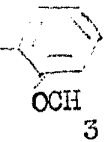
(bornil)



143

acetato de etilo

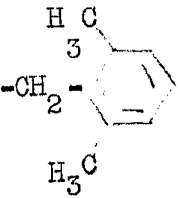
41,5



118

acetato de etilo

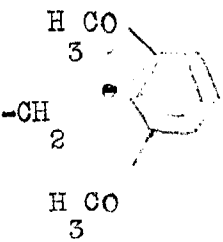
33



204-205

acetato de etilo

100



135

acetato de etilo

32

Los compuestos bencílico , fenílico y α^1 -naftílico, son compuestos conocidos.

- 11 - 251199



E J E M P L O 2 .-

Bencilamino-2 oxazolina.

- En un recipiente con tres tuberías de 250 cm³, provisto de un condensador a reflujo y de un agitador mecánico, se ponen 15,6 g. (0,073 mol./g.) de N-bencil N'-p-cloretil urea en suspensión en 130 cm³ de agua y se calienta esta mezcla al reflujo con agitación, durante 10 minutos. Se filtra en caliente la solución que se hace límpida, se la deja una noche en la nevera, se la filtra de nuevo en presencia de negro "Norit" para eliminar un ligero enturbiaado, después se alcaliniza el filtrado con 30 cm³ de amoníaco a 2,5 % hasta un pH de 9 a 10. La 2-bencilamino-oxazolina se precipita primero en forma de un aceite que se solidifica, después de haberle dejado 2 horas en la nevera. Se orea el compuesto, se le lava ^{dos veces} con agua helada, después se le seca en vacío sobre anhídrido fosfórico.

- Se recogen así 7,2 g. (rendimiento 56%) de la 2-bencilamino-oxazolina que, recristalizada en éter de petróleo (35-70^o) se presenta en forma de una substancia cristalizada blanca, soluble en alcohol etílico y éter y poco soluble en agua. Su punto de fusión es de 72^o.

25. Análisis: Calculado para C₁₀H₁₂ON₂ : N = 15,90%
Hallado : N = 15,83%



EJEMPLO 3.-

251199

2-(β -feniletilamino)-oxazolina.

- En un recipiente con tres tuberías de 250 cm³, provisto de un condensador a reflujo y de un agitador mecánico, se ponen 4,5 g. (0,02 mol/g) de N'- β -fenil-etil N''- β -cloretil urea en suspensión en 75 cm³ de agua y se calienta esta mezcla a reflujo con agitación durante 15 minutos. Se filtra en caliente la solución que se hace límpida, se la deja 3 horas en la nevera, se la filtra en presencia de negro "Norit" para eliminar un ligero enturbiado y después se alcaliniza el filtrado con 8 cm³ de amoniaco a 1,25% hasta un pH de 9 a 10. La 2-(β -feniletilamino)-oxazolina se precipita primero en forma de un aceite que se solidifica poco a poco por raspadura sobre las paredes. Se la deja una hora en la nevera, se orea el compuesto, se la lava dos veces con agua helada después se la seca en vacío sobre anhídrido fosfórico.

- Se recogen así 2,8 g. (rendimiento = 74 %) de la 2-(β -feniletilamino)-oxazolina que, recristalizada en hexano se presenta en forma de una substancia cristalizada blanca, soluble en alcohol e insoluble en agua.

Su punto de fusión es de 87°.


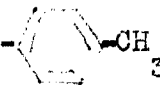
25. Análisis: Calculado para C₁₁H₁₄N₂ : N = 14,73 %
Hallado : N = 14,69 %

Operando de un modo similar al que se ha indicado en los ejemplos 2 y 3, se obtienen las 2-amino-oxazolinás que responden a la fórmula

25 1 1 99

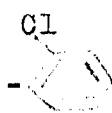
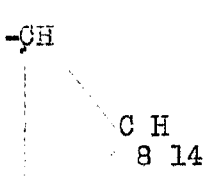

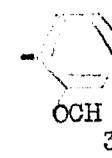
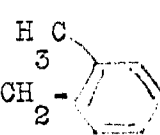


31 JUL 1953

R	Punto de fusión o de ebullición	Disolvente de recristalización	rendimiento %
$\begin{array}{l} \text{C H} \\ \text{6 5} \\ \text{-CH} \end{array}$	155-156	tetracloruro de carbono	57
$\begin{array}{l} \text{C H} \\ \text{6 5} \end{array}$			
$\begin{array}{l} \text{C H Cl (4)} \\ \text{6 4} \\ \text{-CH} \end{array}$	167	tetracloruro de carbono	57
$\begin{array}{l} \text{C H} \\ \text{6 5} \end{array}$			
$\begin{array}{l} \text{C H Cl (3)} \\ \text{6 4} \\ \text{-CH} \end{array}$	114-115	alcohol etílico a 50 %	23
$\begin{array}{l} \text{C H} \\ \text{6 5} \end{array}$			
$\begin{array}{l} \text{C H} \\ \text{6 11 (ciclohexil)} \end{array}$	131	hexano	42
$\begin{array}{l} \text{-CH C H} \\ \text{2 10 7} \end{array} \quad (*)$	104-105	1,2-dicloro-etano + hexano (1 : 1)	74
$\begin{array}{l} \text{-C H} \\ \text{10 7} \end{array} \quad (**)$	125	tetracloruro de carbono	31
	83-84	Acetato de etilo + hexano (1 : 4)	61
$\begin{array}{l} \text{CH} \\ \text{3} \end{array}$			
	162-163	acetato de etilo	84

251199



R	Punto de fusión o de ebullición	Disolvente de recristalización	Ren- dimiento %
 H C 3	130	acetato de etilo	42
 CH 2 (bornil)	123-124	hexano	
 C H 2 5	70	hexano	61
 OCH 3	81	hexano + acetato de etilo (9:1)	26,5
 H C 3 CH 2 H C 3	135	hexano	65

Los compuestos fenílico y α -naftílico

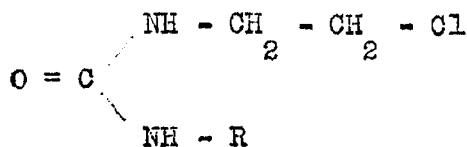
son ya conocidos.



N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Francia : en 1ª Agosto 1958, bajo el nº 771.767; el 18 Diciembre 1958 bajo el nº 782.219 y el 12 Junio 1959 bajo el nº 797.396, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que
10. se solicita Patente de invención, por 20 años en España:
15. "Procedimiento para la preparación de compuestos de urea"; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de urea, especialmente 2-amino-oxazolinas, caracterizándose por el hecho de que se trata a la ebullición una suspensión acuosa de una urea que responda a la fórmula



25. en la que R designa un radical alifático, ciclo-alifático, arílico, terpénico o aralcohílico, de preferencia con reflujo, y, llegado el caso, con agitación



251199

mecánica durante el calentamiento a la ebullición.

5. 2^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque después de la reacción se añade amoníaco diluido a la solución acuosa de clorhidrato de 2-amino-oxazolina formado, a fin de precipitar la base.

10. 3^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque se prepara la urea de partida haciendo reaccionar en frío isocianato de α -cloretilo y una amina que responde a la fórmula R-NH₂ (teniendo R la significación anteriormente indicada), en el seno de un disolvente o diluyente orgánico anhidro tal como éter.

15. 4^a.- Procedimiento para la preparación de compuestos de urea; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diecisiete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, /

31 JUL 1959

LES LABORATOIRES DAUSSE.

J. GÓMEZ ACEBO Y MOUET
s.p.