

326657



326657

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED

RESIDENCIA: Fort Washington, Pennsylvania, EE.UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE

NUEVAS 2-AMINO-OXÁZOLINAS"

Prioridad: Patente ..... n.º ..... del .....





1 así como los radicales alquílicos de sustituyentes halogena  
 dos tales como trihalometilo, por ejemplo los radicales tri  
 fluormetilo y tribromometilo; los dioxialquilenos tales co-  
 mo dioximetileno y los grupos de transformación funcional -  
 5 tales como ésteres, por ejemplo los radicales metoxicarboni  
 lo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.

El invento se refiere a los procedimientos de pro-  
 ducción de compuestos nuevos así como a composiciones medi-  
 cinales que contengan estos compuestos.

10 Los compuestos actualmente disponibles que poseen  
 una actividad estimulante del sistema nervioso central, ta-  
 les como la anfetamina, presentan varios defectos, en parti-  
 cular la producción de efectos secundarios que limitan su -  
 empleo. Por consiguiente es necesario crear nuevos tipos de  
 15 compuestos de una clase diferente que presenten tal activi-  
 dad sin poseer una estructura química semejante a la de los  
 compuestos conocidos con la que parecen estar relacionados  
 sus efectos secundarios indeseables.

Ahora se ha encontrado que todos los compuestos que  
 20 responden a la fórmula genérica dada más arriba poseen pro-  
 piedades terapéuticas muy valiosas, en particular la estimu-  
 lación del sistema nervioso central. Estos compuestos pueden  
 ser utilizados en combinación con un vehículo farmacéutico  
 entrando igualmente dentro de los límites de la invención -  
 25 las composiciones obtenidas. La estimulación del sistema -  
 nervioso central puede ser conseguida más particularmente -  
 con una combinación de un vehículo y una 2-amino-5-ariloxa-  
 zolina de fórmula:



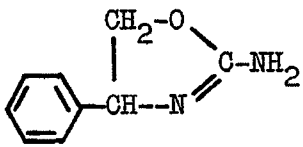
326657



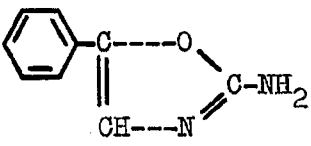
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

en la cual Ar es un radical aromático que contiene un grupo fenilo, elegido entre el grupo formado por el radical fenilo, los radicales fenilo con grupos metoxi como sustituyentes, tales como los radicales monometoxifenilo, dimetoxifenilo y trimetoxifenilo y los radicales halofenilo y halometilfenilo; y R<sub>2</sub> es hidrógeno o un radical alquilo inferior.

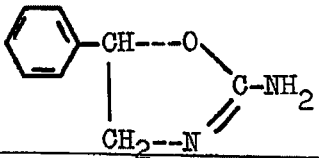
La actividad de las nuevas composiciones según la invención como estimulantes del sistema nervioso central es sorprendente. Los compuestos estrechamente emparentados no poseen la misma actividad. Así, por ejemplo, una composición que contiene 2-amino-4-feniloxazolina, que es un compuesto conocido de fórmula:



no posee la misma actividad que una composición que contiene su isómero de posición 2-amino-5-feniloxazolina correspondiente a la fórmula dada más arriba. El compuesto 4-fenilado no posee tampoco la misma actividad que los otros miembros de la clase de las 5-aril-oxazolininas representadas por la fórmula dada más arriba. Además, el compuesto estrechamente emparentado que es el 2-amino-5-feniloxazol de fórmula:



no posee tampoco la actividad mencionada.  
La 2-amino-5-feniloxazolina de fórmula:

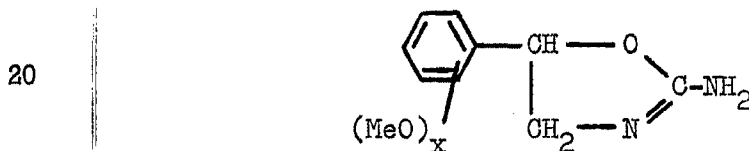




1 es un compuesto de interés notable. Es un potente estimulante del sistema nervioso central que puede ser preparado con facilidad mediante el procedimiento de la invención a partir de materias primas relativamente sencillas.

5 Además, se ha encontrado que los compuestos de la clase de las 2-amino-4-alkil-5-fenil-oxazolininas manifiestan una actividad semejante. Esta clase de compuestos está ilustrada, a título de ejemplos, por la 2-amino-4-metil-5-feniloxazolina, 2-amino-4-etil-5-feniloxazolina, 2-amino-4-isopropil-5-feniloxazolina, 2-amino-4-isobutil-5-feniloxazolina, 2-amino-4-terciobutil-5-feniloxazolina, etc.

10 Otra clase de compuestos que presentan la actividad mencionada es la de las 2-amino-5-aryl-oxazolininas en las que el radical arilo es un radical fenilo con sustituyentes metoxi. La invención crea como compuestos nuevos las oxazolininas sustituidas de esta forma y de otras. Según una característica de la invención, los compuestos de esta clase comprenden 2-amino-5-aryl-oxazolininas de fórmula:



en la cual  $x$  es un número entero no superior a 4.

25 Otro grupo de compuestos nuevos creados por la invención y que entran en el marco de su fórmula general - definida anteriormente es el de los compuestos que contienen radicales fenilo con sustituyentes halogenados. Estos compuestos presentan igualmente la actividad mencionada. Esta clase de nuevos compuestos comprende las 2-amino-5-aryl-oxazolininas de fórmula:

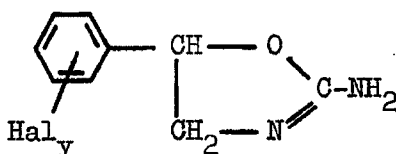
30

326657

12



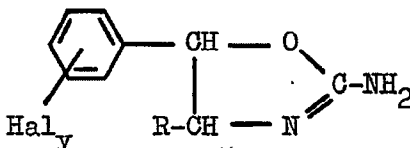
1



5

donde Hal es un radical yodo, bromo, fluor, o de preferen-  
cia, cloro, e  $y$  es un número entero no superior a 5. La cla-  
se de oxazolinas según la invención que contienen radicales  
fenilo con sustituyentes halogenados comprende igualmente  
las 2-amino-5-alkil-5-ariloxazolina de fórmula:

10



15

donde Hal es un radical yodo, bromo, fluor o, de preferen-  
cia, cloro, e  $y$  es un número entero no superior a 5; R es un  
radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Las 2-alkilamino-5-ariloxazolinas y las 5-trifluor  
metilfeniloxazolinas constituyen una clase de compuestos que  
responden igualmente a la formula general de los compuestos  
de la invención.

20

Las 2-amino-5-ariloxazolinas de la invención po-  
seen propiedades básicas que les permiten formar sales de  
adición con los ácidos y por consiguiente, los compuestos  
pueden ser preparados y/o empleados en forma de base o de -  
una sal de adición con un ácido. Dado que las sales de es-  
tos compuestos son generalmente más solubles en el agua que  
las bases propiamente dichas, en ciertas circunstancias,  
las sales constituyen la forma más ventajosa de utilización  
de estos compuestos. Si la sal va a ser utilizada en la pre-  
paración de una composición de uso farmacéutico destinada  
a ser administrada para producir efectos terapéuticos, de-

30

326657

12

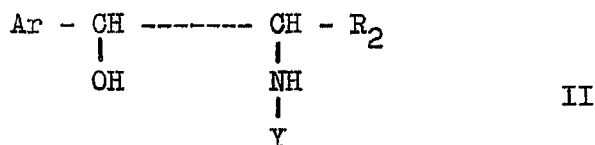


1 be ser de naturaleza aceptable desde el punto de vista far-  
macéutico. Por consiguiente debe tenerse en consideración  
en la preparación de estas sales, como es corriente en la -  
práctica, la toxicidad que pueda ser conferida por el ácido  
5 formador de la sal. Las sales preferidas son aquellas que -  
no son sensiblemente más tóxicas que la 2-amino-5-ariloxazo-  
lina a partir de la que son preparadas y pueden ser incorpo-  
radas a diluyentes farmacéuticos sólidos o líquidos. Estas  
sales, a partir de las cuales pueden prepararse composicio-  
10 nes farmacéuticas, son denominadas en general sales de uso  
farmacéutico. Tales sales en general son equivalentes de la  
forma básica de las 2-amino-5-ariloxazolininas y cuando se -  
mencionan una cualquiera de éstas deben darse por incluidas  
dichas sales. Igualmente, los compuestos de la invención -  
15 contienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y por  
consiguiente pueden existir y ser aislados bajo diversas --  
formas estereoisómeras.

Los compuestos de la invención pueden ser trans-  
formados en sus sales de adición terapéuticamente aceptables  
20 con los ácidos por reacción con un ácido apropiado, por ejem-  
plo un ácido inorgánico tal como un hidrácido halogenado -  
como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhi-  
drico, ácido sulfúrico, nítrico o tiociánico, un ácido fos-  
fórico; un ácido orgánico tal como el ácido acético, propio-  
25 nico, glicólico, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, suc-  
cínico, maleico, pícrico, fumárico, málico, tartárico, cí-  
trico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, eta-  
nosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-to-  
luensulfónico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoí-  
30 co ó 2-acetoxibenzoico.



1 Los procedimientos de producción de las 2-amino-oxazolinas nuevas que responde a la fórmula I tienen la característica común de que, de acuerdo con procedimientos conocidos, se prepara un compuesto de fórmula general:



5 donde Y está seleccionada entre el grupo formado por los radicales  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}-\text{N} <$ ,  $-\text{CS}-\text{N} <$ , y  $-\text{C}-\text{N} <$ , y se cicla este compuesto para formar la 2-amino-oxazolina adecuada ya sea directamente, ya sea, en caso necesario, después de transformación previa del grupo  $\alpha$ -hidroxilo en un grupo más activo.

10 De acuerdo con el procedimiento descrito, por ejemplo es posible hacer reaccionar un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoaralcano con un haluro de cianógeno; el  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cianaminoaralcano así obtenido se cicla espontáneamente dando la 2-amino-oxazolina correspondiente. Los  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoaralcanos utilizados como compuestos de partida, por ejemplo 2-amino-1-<sup>r</sup>fenil-1-etanol, 2-amino-1-<sup>r</sup>fenil-1-propanol, 2-amino-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-butanol, 2-amino-1-(2,4-diclorofenil)-1-hexanol, etc., se preparan por procedimientos conocidos.

25 La reacción de un aminoarilalcanol con un haluro de cianógeno, en particular el bromuro de cianógeno, puede llevarse a cabo en un disolvente, elegido entre los alcoholes, por ejemplo metanol, etanol o butanol; hidrocarburos alifáticos como el pentano, hexano o alcanos análogos; o hidrocarburos aromáticos como el benceno, tolueno, xileno o

326657



1 aromáticos análogos; o éteres tales como éter dietílico, me  
tiletiléter o etoxietanol. El bromuro de cianógeno utilizado  
para la reacción puede prepararse in situ, por ejemplo en -  
medios alcohólicos; como ejemplo de preparación se cita la  
5 reacción del cianuro sódico con el bromo en un disolvente -  
o diluyente alcohólico.

La reacción de un amino-alcohol con el bromuro -  
de cianógeno requiere un mol de bromuro de cianógeno para  
transformar un mol del amino-alcohol en 2-amino-5-ariloxazo  
10 lina cíclica y en general se hacen reaccionar estos reacti-  
vos en proporciones aproximadamente equimoleculares. No obs-  
tante, si se desea, se puede emplear un exceso de uno u --  
otro de los reactivos mencionados. Habitualmente sus propor-  
ciones relativas deben estar comprendidas entre unos 0,9 mo-  
15 les de amino-alcohol por mol de bromuro de cianógeno y unos  
1,1 moles de amino-alcohol por mol de bromuro de cianógeno.

De acuerdo con el procedimiento descrito, es posi-  
ble igualmente hacer reaccionar el  $\alpha, \beta$ -epoxiaralcano o el  
20  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -haloaralcano correspondiente con una cianami-  
da o una sal de cianamida, de forma que el  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cia-  
namino-aralcano se cicle espontáneamente a 2-amino-oxazoli-  
na.

Según el procedimiento descrito, es posible igual-  
mente preparar un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -ureidoalcano a partir de un  
25  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -amino-aralcano, transformando en el  $\alpha$ -hidroxi-  
 $\beta$ -ureidoaralcano obtenido el grupo  $\alpha$ -hidroxilo en un grupo  
más activo y ciclando el compuesto obtenido a 2-amino-oxa-  
zolina. Por ejemplo, es posible transformar un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -  
30 amino-aralcano mediante cianato potásico,, isocianato de -  
alquilo, haluro de ácido dialquilcarbámico o ester fenílico

326657

12



1 de ácido dialquilcarbámico, en un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -ureidoaralca  
no no sustituido, monosustituido o disustituido, respectiva  
mente. Tal  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -ureidoaralcano se transforma enton-  
ces en un  $\alpha$ -halo- $\beta$ -ureidoaralcano mediante agentes de halo  
5 genación tales como el cloruro de tionilo. Cuando se calien  
tan en presencia de agua, el  $\alpha$ -halo- $\beta$ -ureidoaralcano se ci  
cla espontáneamente a la 2-amino-oxazolina correspondiente.  
En lugar de cloruro de tionilo también se puede utilizar na  
turalmente ácido clorhídrico, bromhídrico concentrado o un  
10 compuesto orgánico tal como un ácido sulfónico, o un cloru  
ro, por ejemplo cloruro de tosilo o cloruro de mesilo, para  
reaccionar con el grupo hidroxilo. Es posible operar en el  
seno de un hidrocarburo halogenado utilizado como disolven-  
te, tal como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono  
15 o cloroformo, o en benceno o tolueno, respectivamente.

Otra posibilidad, conforme al procedimiento des-  
crito, consiste en transformar un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoaralca  
no en un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -tioureidoaralcano y en ciclar este -  
último a la 2-amino-oxazolina correspondiente. La prepara-  
20 ción del  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -tioureidoaralcano puede realizarse -  
siguiendo procedimientos conocidos, por ejemplo por medio  
de tiocianato potásico en medios ácidos, isotiocianatos -  
de alquilo o haluros de ácidos dialquiltiocarbámicos, res-  
pectivamente. Para acelerar la reacción, también pueden uti  
25 lizarse agentes aceptores de azufre tales como el óxido --  
de mercurio o el hidróxido de mercurio respectivamente.

Otra variante del procedimiento consiste en pre-  
parar, siguiendo procedimientos conocidos, un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -  
-guanidino-aralcano y a partir de éste preparar la 2-amino-  
30 oxazolina correspondiente por desprendimiento de amoniaco.

326657<sup>12</sup>



1                    Para preparar las composiciones terapéuticas se-  
gún la invención se combina la 2-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-5-R<sub>3</sub>-oxazolina con  
una cantidad importante de un vehículo farmacéutico. El ve-  
hículo puede adoptar una gran variedad de formas según el -  
5 modo de preparación deseado con vistas a su administración.  
Una ventaja importante de los compuestos de la invención re-  
side en el hecho de que son activos cuando se administran  
por vía oral. Por consiguiente, las composiciones preferidas  
son adaptadas a la administración por vía oral y toman la -  
10 forma de suspensiones, elixires cápsulas o comprimidos, pol-  
vos adaptados para la incorporación a medios líquidos o for-  
mas análogas. En la preparación de composiciones bajo la for-  
ma posológica destinada a la administración oral, se puede  
emplear uno cualquiera de los medios farmacéuticos habitua-  
15 les, tales como gelatina en el caso de cápsulas, combinacio-  
nes de agua, glicoles, aceites, alcoholes, etc., en el caso  
de suspensiones, elixires y soluciones y almidones, azúca-  
res, caolín, sales, lubricantes, aglutinantes y sustan-  
cias análogas en el caso de polvos y comprimidos. Los compri-  
20 midos constituyen la forma más conveniente para la adminis-  
tración por vía oral. A título de variante, las composicio-  
nes que contienen los compuestos mencionados pueden ser ad-  
ministradas por vía parenteral. Para la inyección parente-  
25 ral, el vehículo debe consistir habitualmente, por lo menos  
en gran parte, en agua esterilizada, aunque pueden incorpo-  
rarse otros ingredientes. Se pueden preparar soluciones in-  
yectables en las que el vehículo está constituido por una  
solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de -  
estas dos soluciones, por ejemplo. Naturalmente el vehículo  
30 completo debe ser aceptable desde el punto de vista farma-

326657

12 MAY



1

céutico y no debe conferir toxicidad ni ser la causa de --  
otros efectos secundarios indeseables.

5

En la composición, la concentración de la 2-amino-  
-5-amiloxazolina debe ser por lo menos de alrededor del 0,01  
% en peso y de preferencia alrededor del 0,05% por lo menos.  
La concentración de compuesto puede ser muy superior a es-  
tos valores, según la forma que tome la composición y, de -  
hecho, la concentración de compuesto puede elevarse en cier-  
tos casos hasta alrededor del 50%. La cantidad administrada  
también puede depender de la gravedad del estado que se es-  
tá tratando o del sujeto tratado. En general la cantidad -  
de composición que entra en cada unidad de dosificación de-  
be contener por lo menos unos 0,25 mg de 2-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-5-R<sub>3</sub>-oxa-  
zolina y en ciertos casos, la cantidad por unidad de dosifi-  
cación puede llegar hasta unos 250 mg.

10

15

Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrati-  
vo pero no son limitativos de la invención.

#### Ejemplo 1

20

En este ejemplo se describe la preparación de la 2-amino-5-  
feniloxazolina.

25

Se prepara una solución a la temperatura ambiente  
disolviendo 91,2 g (0,53 moles) de clorhidrato de alcohol-  
 $\alpha$ -(aminometil)-bencilico y 87 g (1,06 moles) de acetato -  
sódico en 1500 ml de alcohol metílico. Sobre esta solución  
se añade una solución a la temperatura ambiente formada por  
56 g (0,53 moles) de bromuro de cianógeno y 400 ml de alco-  
hol metílico. La mezcla de reacción obtenida se agita duran-  
te 30 minutos. A continuación se separa el alcohol por des-  
tilación a vacío, dejando un residuo que se disuelve en --  
agua, se filtra y se neutraliza con carbonato potásico. El

30

326657

12 MAY 1954



1 precipitado obtenido de 2-amino-5-feniloxazolina cruda se  
aisla por filtración y el filtrado se extrae con cloruro -  
de metileno. Por evaporación del extracto de cloruro de me  
tileno se obtiene una cantidad suplementaria de 2-amino-5-  
5 feniloxazolina cruda que se añade al producto precipitado.  
Por recristalización de la base en una mezcla de benceno y  
heptano, se obtienen 62,5 g (73%) de producto en forma de  
sustancia cristalina. Por recristalización de 2-amino-5-  
feniloxazolina en benceno se obtienen unos cristales blan-  
cos brillantes que funden a 136-138°C. La proporción de ni  
10 trógeno calculada para  $C_9H_{10}N_2O$  es 17,27%; por análisis se  
encuentra 17,08%. El espectro infrarrojo presenta una --  
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}} = 2,97, \text{Shl. } 3,25 \text{ a } 3,32, 5,87, 6,16, 6,67, 7,04,$   
7,44 micras.

15

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de la 2-amino  
-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-oxazolina y de los compuestos con  
sustituyentes metoxi relacionados con ella. Se prepara una  
solución de bromuro de cianógeno partiendo de 1,58 g (0,036  
20 moles) de cianuro sódico y 5,7 g (0,036 moles) de bromo en  
metanol. Sobre esta solución de bromuro de cianógeno (man-  
tenida a una temperatura de unos 5°C) se añade una solución  
a la temperatura ambiente de 2,98 g (0,036 moles) de aceta  
to sódico y 7,44 g (0,03 moles) de alcohol  $\alpha$ -(aminoetil)-  
25 3,4,5-trimetoxibencílico en alcohol metílico. La solución  
obtenida se agita durante hora y media a la temperatura am  
biente. A continuación se alcaliniza con amoniaco y se con  
centra a vacío. Se agregan sobre el residuo unos 150 ml de  
agua y la mezcla se alcaliniza fuertemente por adición de  
30 hidróxido sódico al 10%. Esta suspensión acuosa alcalina -

326657



1 se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan a sequedad a vacío. El residuo se diluye en éter y el sólido se recoge y seca  
5 dando 6,04 g de 2-amino-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-oxazolina. Después de 3 recristalizaciones en acetona, el producto purificado funde a 181-183,5°C y su espectro infrarrojo muestra:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}} = 2,89, 3,03, 3,21, 5,90, 6,18, 6,26, 6,60, 6,70, 7,08$  micras. La proporción de nitrógeno calculada para  $C_{12}H_{16}N_2O_4$  es 11,11%; por análisis se encuentra 11,05  
10 %.

Utilizando en el procedimiento anterior los alcoholes  $\alpha$ -(aminoetil)-p-metoxibencílico,  $\alpha$ -(aminometil)-3,4-dimetoxibencílico y  $\alpha$ -(amino-metil)-2,3,4,5-tetrametoxibencílico correspondientes, se preparan respectivamente las  
15 oxazolinas 2-amino-5-(p-metoxifenil)-oxazolina, 2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-oxazolina y 2-amino-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-oxazolina.

### Ejemplo 3

20 Este ejemplo ilustra la preparación de 2-amino-5-(2,4-diclorofenil)-oxazolina y compuestos afines con sustituyentes clorados.

Una solución fría de bromuro de cianógeno, preparada in situ a partir de 0,68 g (0,014 moles) de cianuro  
25 sódico y 2,24 g (0,014 moles) de bromo en 15 ml de metanol, se añade sobre una solución fría de 2,89 g (0,013 moles) de alcohol  $\alpha$ -aminometil-2,4-diclorobencílico y 1,05 g. -- (0,014 moles) de acetato sódico en unos 60 ml de metanol. La solución se agita durante media hora a la temperatura ambiente, se añade a continuación amoníaco para alcalinizar  
30

326657



1 la solución y se concentra a vacío. El residuo se recoge -  
 en ácido diluido y se lava con cloruro de metileno. Los ex-  
 tractos en cloruro de metileno se lavan una vez con agua,  
 se secan y se evaporan a sequedad a vacío. La sustancia -  
 5 cristalina pura se suspende en éter, se filtra y se seca al  
 aire obteniéndose una segunda masa de cristales a partir de  
 las aguas madres. Los dos productos se reúnen y se recrís-  
 talizan en benceno dando 0 85 g de 2-amino-5-(2,4-dicloro-  
 fenil)-oxazolina, que funde a 132-134°C.

10 Análisis: Calculado para  $C_9H_8Cl_2N_2O$ : C 46,78;  
 H 3,49; N 12,12;

Encontrado: C 46,90; H 3,53; N 12,42.

El espectro infrarrojo muestra  $\nearrow$  Nujol  $\searrow$  = 2,93,  
 3,27, 5,84, 6,21, 6,27, 6,40, 7,10 micras.

15 Utilizando en el procedimiento anterior los alco-  
 holes  $\alpha$ -amino-etil-2-clorobencílico,  $\alpha$ -aminometil-2,3,4-tri-  
 clorobencílico,  $\alpha$ -aminometil-2,3,5,6-tetraclorobencílico y  
 $\alpha$ -aminometilpentaclorobencílico correspondientes, se ob-  
 tienen respectivamente las oxazolinas 2-amino-5-(2-clorofe-  
 20 nil)-oxazolina, 2-amino-5-(2,3,4-triclorofenil)-oxazolina,  
 2-amino-5-(2,3,5,6-tetraclorofenil)-oxazolina y 2-amino-5-  
 (2,3,4,5,6-pentaclorofenil)-oxazolina.

Ejemplo 4

25 Este ejemplo ilustra la preparación de la 2-ami-  
 no-4-metil-5-feniloxazolina y compuestos afines con susti-  
 tuyentes alquílicos.

Se utiliza una mezcla de 300 ml de metanol y 50  
 ml de agua para disolver unos 35 g (0,187 moles) de clorhi-  
 drato de 2-amino-1-fenil-1-propanol y 16,9 g (0,411 moles)  
 30 de acetato sódico. Sobre esta solución se añade una solu--

326657 - 16-

12



1 ción de 21,6 g (0,206 moles) de bromuro de cianogeno en 200  
ml de metanol. La mezcla se agita durante media hora a la -  
temperatura ambiente y después se concentra a vacío para -  
eliminar el metanol. El residuo se disuelve en agua y la so  
5 lución acuosa obtenida se alcaliniza fuertemente con hidró-  
xido sódico al 10% y después se satura con carbonato potási-  
co. El precipitado obtenido de producto crudo se separa por  
filtración, se lava dos veces con agua y se seca. Se obtie-  
nen 12 g de 2-amino-4-metil-5-feniloxazolina que funde a -  
10 155,5-158,5°C. Por recristalización en benceno el producto  
funde a 154,5-156°C. La proporción de nitrógeno calculada  
para  $C_{10}H_{12}N_2O$  es 15,90%; por análisis se encuentra 15,85  
y 15,94%. El espectro infrarrojo da:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}} = 2,92, 3,30,$   
5,86, 620, 6,66, 706 micras.

15 Utilizando en el procedimiento anterior clorhidra-  
to de 2-amino-1-fenil-1-butanol, clorhidrato de 2-amino-1-  
fenil-1-pentanol y clorhidrato de 2-amino-1-fenil-1-hexanol  
respectivamente, se pueden preparar las correspondientes -  
oxazolinas, 2-amino-4-etil-5-fenil-oxazolina, 2-amino-4-  
20 propil-5-feniloxazolina y 2-amino-4-butil-5-feniloxazolina.

Para transformar los productos mencionados en -  
los ejemplos precedentes en las sales de ácidos correspon-  
dientes, se puede, por ejemplo, disolverlos en metanol y  
hacerlos reaccionar así disueltos con el ácido orgánico se  
25 leccionado, por ejemplo el ácido fumárico. El fumarato de  
2-amino-4-metil-5-feniloxazolina constituye un ejemplo de  
sales que pueden prepararse por este procedimiento.

#### Ejemplo 5

30 Este ejemplo ilustra la preparación de la 2-ami-  
no-4-etil-5-clorofeniloxazolina y compuestos afines con -

326657

12



1 sustituyentes alquílicos.

Una solución fría de 0,20 moles de bromuro de cianógeno en 200 ml de metanol se añade sobre una solución -- fría de 0,15 moles de clorhidrato de 2-amino-1-p-clorofenil -1-n-butanol y 0,40 moles de acetato sódico en metanol. La  
5 mezcla se agita a la temperatura ambiente durante el desarrollo de la reacción. Procediendo a continuación en la -- forma descrita en los ejemplos precedentes, la mezcla reaccionante se trata con una base para liberar la oxazolina - producida que se aísla a continuación. Como producto se ob  
10 tiene la 2-amino-4-etil-5-(p-clorofenil)-oxazolina.

Utilizando en el procedimiento descrito anteriormente 2-amino-1-(2,4-diclorofenil)-1-propanol, 2-amino-1-(3,4,5-triclorofenil)-1-butanol y 2-amino-1-(pentaclorofenil)-1-hexanol respectivamente, se obtienen 2-amino-4-metil  
15 -5-(2,4-diclorofenil)-oxazolina, 2-amino-4-etil-5-(3,4,5-triclorofenil)-oxazolina y 2-amino-4-butil-5-(pentaclorofenil)-oxazolina.

Ejemplo 6

20 Este ejemplo ilustra la preparación de la 2-amino-4-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-oxazolina y compuestos afines con sustituyentes alquílicos.

Siguiendo sensiblemente el mismo procedimiento del ejemplo 4, se añade una solución de bromuro de cianógeno sobre una solución de clorhidrato de 2-amino-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-propanol y acetato sódico y se agita la  
25 mezcla reaccionante hasta que la reacción es completa. Se añade una base alcalina para liberar la base orgánica que se aísla de los disolventes empleados. El producto obtenido es la 2-amino-4-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-oxazolina.  
30

326657<sup>12</sup>

1 Procediendo de la misma forma, pero empleando 2-  
amino-1-(2,4-dimetoxifenil)-1-propanol, 2-amino-1-(2,5-dime  
toxifenil)-1-pentanol y 2-amino-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-  
3,3-dimetil-1-butanol respectivamente, se obtienen las co-  
5 rrespondientes oxazolims, 2-amino-4-metil-5-(2,4-dimetoxi-  
fenil)-oxazolina, 2-amino-4-propil-5-(2,5-dimetoxifenil)-  
oxazolina y 2-amino-4-terciobutil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)  
-oxazolina.

Ejemplo 7

10 Este ejemplo ilustra una fórmula de preparación  
de 8000 comprimidos que contienen cada uno de ellos 5 mg  
de 2-amino-5-feniloxazolina:

2-amino-5-feniloxazolina	40,0 g
Lactosa	800,0 g
15 Fosfato cálcico dibásico (Codex americano)	1527,2 g
Almidón (carga y agente de desintegración)	1159,3 g
Estearato cálcico	57,7 g
Solución de gelatina (180 g/l)	400,0 g

20 En lugar de lactosa, fosfato cálcico dibásico y  
la parte de almidón que sirve de carga, se puede utilizar  
sacarosa, polietilenglicol 4000, manitol y/o carbonato cálcico,  
en diversas combinaciones y diferentes proporciones.  
En lugar de la solución de gelatina como agente de granula  
25 ción puede emplearse pasta de almidón, solución de goma --  
arábica, solución de glucosa, solución de carboximetil-ce-  
lulosa, goma laca y sustancias análogas. El estearato cálcico  
se emplea como agente de lubricación y puede ser sus  
tituido por estearato magnésico, ácido esteárico, talco y  
30 sustancias análogas.

326657

12 M



Ejemplo 8

La fórmula siguiente puede emplearse para preparar una suspensión que contenga 1 mg de 2-amino-4-metil-5-fenil-oxazolina por cada 5 ml:

5	2-amino-4-metil-5-feniloxazolina	0,2 g.
	Propilenglicol	50,0 g.
	Solución de sorbitol al 70%	250,0 g.
	Alcohol al 7,7%	77,0 ml
	Carboximetilcelulosa (baja viscosidad, tipo 70)	10,0 g.
10	Azúcar granulado	375,0 g.
	Ester metílico del ácido p-hidroxibenzoico	1,5 g.
	Ester propílico del ácido p-hidroxibenzoico	0,3 g.
	Monooleato de polioxietilensorbitano	0,5 ml
	Aromatizante	3,0 ml
15	Acido cítrico	1,5 g.
	Agua, cantidad suficiente para	1000,0 ml

En lugar de propilenglicol, se puede utilizar polietilenglicol y/o glicerina. La carboximetilcelulosa puede ser sustituida por cualquiera de las gomas naturales - utilizadas como agentes de suspensión. Los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico pueden ser sustituidos por cualquiera de los agentes bacteriostáticos comunmente utilizados y -- otros agentes tensioactivos corrientemente empleados pueden sustituir al monooleato de polioxietilensorbitano.

Ejemplo 9

Sobre una solución de 7,8 g (0,0455 moles) de alcohol  $\alpha$ -amino-metil-o-metoxibencílico y 11,2 g (0,082 moles) de acetato sódico en 70 ml de metanol y 5 ml de agua enfriada en un baño de hielo, se añade, a lo largo de un periodo de 20 minutos, una solución de 5,30 g (0,0505 mo-



1 les) de bromuro de cianógeno en 50 ml de metanol. Después  
de mantener la solución durante una noche a 0°C, se elimina  
el disolvente a presión reducida. Se añade una solución di-  
luida de hidróxido sódico y la fase oleosa que se separa -  
5 se extrae con cloruro de metileno. El extracto en cloruro  
de metileno se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se -  
concentra a sequedad. Se obtiene un aceite que se cristali-  
za por trituración con éter. El sólido obtenido se recoge -  
por filtración y se lava con éter; se obtienen 5,6 g (64%)  
10 de producto que funde a 92-99°C. Por recristalización en -  
una mezcla de cloruro de metileno y metilciclohexano se ob-  
tiene la 2-amino-5-(o-metoxifenil)-2-oxazolina pura, que -  
funde a 102-103°C.

Ejemplo 10

15 Una solución de 8,0 g (0,04 moles) de alcohol  
 $\alpha$  -(aminometil)-anisílico y 11,8 g (0,144 moles) de acetato  
sódico en 75 ml de metanol y 5 ml de agua se enfría en un -  
baño de hielo mientras se añaden durante 5 minutos 5,56 g.  
(0,0526 moles) de bromuro de cianógeno en 50 ml de metanol.  
20 La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente du-  
rante 80 minutos y después se concentra a sequedad a vacío.  
El residuo semisólido se disuelve en agua y la solución ob-  
tenida se alcaniliza con hidróxido sódico 2N; el precipita-  
do formado se recoge sobre un filtro, se lava con agua y se  
25 seca, dando 8,47 g (92%) de producto que funde entre 129 y  
134°C. Purificando por recristalización en benceno se obtie-  
ne la 2-amino-5-(p-metoxifenil)-2-oxazolina pura, que fun-  
de entre 138 y 142°C.

Ejemplo 11

30 Una suspensión de 12,63 g (0,054 moles) de al--

326657 12



1 cohol  $\alpha$ -aminometil-(m-benciloxi)-bencílico y 13,1 g (0,16  
moles) de acetato sódico en 100 ml de metanol se trata con  
una solución de 5,73 g (0,054 moles) de bromuro de cianóge  
5 no en 50 ml de metanol. El sólido pasa a la solución que  
se agita después durante 2 horas. El disolvente se elimina  
a presión reducida y se añade al residuo una solución di-  
luida de hidróxido sódico. El producto sólido formado se  
recoge por filtración, se lava con agua y se seca. Por re-  
cristalización en benceno se obtiene la 2-amino-5-(m-benci  
10 loxifenil)-2-oxazolina cristalina pura que funde a 133-135  
°C.

Ejemplo 12

Se calienta a 50°C, enfriando después hasta la -  
temperatura ambiente, una solución de 1 g (0,0053 moles) -  
15 de clorhidrato del alcohol  $\alpha$ -(aminometil)-m-hidroxibencíli  
co y 1,33 g (0,0159 moles) de bicarbonato sódico en 40 ml  
de metanol acuoso al 50%. Se añade una solución de 0,615 g  
(0,0058 moles) de bromuro de cianógeno en 10 ml de metanol  
y se agita la mezcla reaccionante durante 3 horas. El disol  
20 vente se elimina a presión reducida y el residuo se seca a  
0,1 mm durante 1 hora. Se tritura el residuo con 2-propanol  
y el sólido se aísla por filtración. Se evapora el 2-propa  
nol a presión reducida y el sólido obtenido se tritura con  
éter y se separa. Se obtienen 0,74 g (75%) de 2-amino-5-(m  
25 -hidroxifenil)-2-oxazolina que funde a 170°C con descompo-  
sición.

Ejemplo 13

Sobre una solución de 15 g (0,088 moles) de al-  
cohol  $\alpha$ -amino-metil-p-clorobencílico y 21,6 g (0,264 moles)  
30 de acetato sódico en 200 ml de metanol en solución acuosa,

326657

12



1 se añade gota a gota, mientras se enfría en baño de hielo,  
una solución de 9,3 g (0,088 moles) de bromuro de cianógeno  
en metanol. La solución de color rosado obtenida se agita -  
durante 10 minutos a 0°C y durante 1,5 horas a la temperatu  
5 ra ambiente. Se evapora el metanol a vacío y sobre el resi-  
duo se añade agua. La mezcla oleosa obtenida se alcaliniza  
con una solución acuosa de hidróxido sódico. El producto -  
sólido que se separa se recoge por filtración, se lava a -  
fondo con agua y se seca al aire; se obtienen 9,8 g (57%)  
10 de producto que funde entre 92 y 102°C. Purificando por re-  
cristalización en benceno se obtiene la 2-amino-5-(p-cloro-  
fenil)-2-oxazolina, que funde a 118-119°C.

Ejemplo 14

Una solución de 8,0 g (0,0406 moles) de alcohol  
15  $\alpha$ -aminometil-o-clorobencílico y 6,8 g (0,08 moles) de ace-  
tato sódico en 50 ml de metanol se trata con una solución  
de 4,3 g (0,0406 moles) de bromuro de cianógeno en 20 ml  
de metanol. La mezcla reaccionante se agita durante 1 hora  
a 0°C. El disolvente se evapora a presión reducida y el re  
20 siduo oleoso se disuelve en la cantidad mínima de agua. -  
La solución obtenida se alcaliniza con una solución concen-  
trada de carbonato potásico y el sólido blanco que precipi-  
ta se extrae con cloruro de metileno. La solución en clo-  
ruro de metileno se lava con salmuera, se seca sobre carbo  
25 nato potásico anhidro y se evapora a sequedad. Se obtienen  
6,4 g (80%) de producto sólido. Purificado por recristali-  
zación en una mezcla de benceno y hexano se obtiene la 2-  
amino-5-(o-clorofenil)-2-oxazolina pura que funde a 128-  
30 130°C.

326657' 12



Ejemplo 15

1 Sobre una solución enfriada con hielo de 2,3 g -  
(0,0112 moles) de alcohol  $\alpha$ -aminometil-p-trifluormetilbenci-  
lico en 15 ml de metanol y 2,76 g (0,0336 moles) de acetato  
5 sódico en 10 ml de agua se añade gota a gota una solución -  
de 13 g (0,0123 moles) de bromuro de cianógeno en 25 ml de  
metanol. La solución se agita durante media hora a 0°C y du-  
rante 1,5 horas a la temperatura ambiente, después de lo -  
cual se concentra a vacío para eliminar el metanol. El resi-  
10 duo oleoso obtenido se disuelve en agua y la solución se -  
alcaliniza con solución concentrada de hidróxido sódico. -  
El producto sólido que se separa se recoge por filtración,  
se lava con agua y se seca al aire dando 2,44 g (93%) de -  
producto que funde entre 85 y 90°C. Por recristalización en  
15 una mezcla de benceno y éter de petróleo se obtiene la 2-  
amino-5-(p-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluortoluil))-2-oxazolina, con un pun-  
to de fusión comprendido entre 97 y 100°C.

Ejemplo 16

20 Una solución de 3,30 g (0,028 moles) de bromuro  
de cianógeno en 30 ml de metanol se añade gota a gota y -  
agitando sobre una solución de 5 g (0,0279 moles) de alco-  
hol  $\alpha$ -aminometil-p-isopropil-bencílico y 6,9 g (0,084 moles)  
de acetato sódico en 50 ml de metanol. Se deja que la re-  
acción prosiga durante 1 hora a la temperatura ambiente. A  
25 continuación se elimina el disolvente a presión reducida  
y se añade sobre el residuo una solución diluida de hidró-  
xido sódico. El precipitado de finos cristales blancos ob-  
tenido se separa por filtración, se lava con agua y se se-  
ca a vacío dando 4,8 g (85%) de producto que funde entre -  
30 150 y 154°C. Por recristalización en una mezcla de benceno

326657

12



1 y éter se obtiene la 2-amino-5-(p-isopropilfenil)-2-oxazoli  
na pura que funde a 158-160°C.

Ejemplo 17

5 Sobre una solución de 24 g (0,12 moles) de alco-  
hol  $\alpha$ -(amino-metil)-veratrílico y 26,03 g (0,32 moles) de  
acetato sódico en 250 ml de solución acuosa en metanol se -  
añade una solución de 12,5 g (0,12 moles) de bromuro de cia  
nógeno en 250 ml de metanol. La solución se enfria en un -  
baño de hielo durante la adición y después se la deja calen  
10 tar hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 2,5  
horas. Se concentra la solución a vacío para eliminar el --  
metanol y se añade agua al residuo. La mezcla oleosa obteni  
da se alcaliniza con una solución acuosa concentrada de hi-  
dróxido sódico y esta solución acuosa se extrae 3 veces con  
15 cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavan con  
agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran  
y se concentran a sequedad a vacío. El residuo sólido obte-  
nido se suspende en éter, se filtra, se lava con éter y se  
seca al aire dando 17,7 g (66,5%) de producto que funde en-  
20 tre 95 y 111°C. Por recristalización en acetato de etilo se  
obtiene la 2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolina pura -  
que funde a 119-121°C.

Ejemplo 18

25 Sobre una solución de 25,8 g (0,142 moles) de al-  
cohol  $\alpha$ -amino-metilpiperonílico y 35 g (0,426 moles) de ace  
tato sódico en 250 ml de solución acuosa de metanol, se aña  
de rápidamente gota a gota una solución de 17,5 g (0,165 -  
moles) de bromuro de cianógeno en 200 ml de metanol. La so  
lución se enfría en baño de hielo durante la adición y des-  
30 pués se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante

3266572



1 un periodo de 1,5 horas. El metanol utilizado como disolven  
te se evapora a vacío, se añade agua al residuo y la solu--  
ción obtenida se alcaliniza con una solución concentrada de  
5 hidróxido sódico. El sólido cristalino que precipita se re-  
coge por filtración, se lava con agua, se seca, se lava 2  
veces con éter y se seca a vacío sobre cloruro cálcico dan-  
do 24 g (82%) de producto que funde entre 173 y 179°C. Por  
recristalización en 2-propanol se obtiene la 2-amino-5-(3,4  
-metilendioxfenil)-2-oxazolina que funde a 178,5-180,5°C.

10

Ejemplo 19

Se enfría a 0°C una solución de 10,5 g (0,050 mo-  
les) de 1-metil-3-(1-hidroxi-1-fenil-2-propil)-urea en 100  
ml de cloruro de metileno y se vierte sobre ella una solu--  
ción de 3,9 ml (0,050 moles) de cloruro de tionilo en 20 ml  
15 de cloruro de metileno. Se calienta la mezcla a reflujo du-  
rante 30 minutos. Se evapora el disolvente a vacío y se di-  
suelve el residuo en agua hirviendo. Se enfría la solución  
obtenida, se filtra para separar una pequeña cantidad de  
materia insoluble y se alcaliniza por adición de una solu-  
20 ción de carbonato potásico. Se separa un aceite que se ex-  
trae con cloruro de metileno. La solución en cloruro de me-  
tileno se seca sobre sulfato sódico anhidro y esta solución  
se evapora a sequedad a vacío dando 7,9 g (86 %) de produc-  
to cristalino que funde entre 122 y 126°C. Después de dos  
25 recristalizaciones en una mezcla de benceno y hexano se ob-  
tiene la 2-metilamino-4-metil-5-fenil-2-oxazolina que fun-  
de a 129-131°C.

25

Ejemplo 20

Una solución de 100 g (0,045 moles) de 1-(1-hidro-  
30 xi-1-fenil-2-propil)-3-etilurea en 100 ml de cloruro de me

326657<sup>1</sup>



1 tileno se trata con 3,2 ml (0,045 moles) de cloruro de tio-  
nilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, se  
evapora el disolvente y el aceite residual se vierte sobre  
agua hirviendo. Se lleva a ebullición esta mezcla durate 30  
5 minutos y después se enfria, se filtra para eliminar una -  
pequeña cantidad de materia insoluble y se alcaliniza por  
adición de una solución de carbonato potásico. Se separa -  
un producto oleoso que se extrae con benceno. El extracto -  
bencénico se seca sobre sulfato magnésico anhidro y despues  
10 se concentra a sequedad dando el producto en forma de acei-  
te de color amarillo en una cantidad de 6,0 g. Este aceite  
se disuelve, en 10 ml de 2-propanol y se le añaden 3,4 g.  
de ácido fumárico disuelto en la cantidad mínima de 2-pro-  
panol. La sal en forma de cristales blancos que precipita  
15 en una cantidad de 8,5 g (60%) funde a 141-142°C. Purifi-  
cando por recristalización en 2-propanol se obtiene el fu-  
marato de 2-etilamino-4-metil-5-fenil-2-oxazolina puro que  
funde a 146-147°C.

Ejemplo 21

20 Una solución de 1,45 ml (0,02 moles) de cloruro  
de tionilo en 10 ml de cloruro de metileno se añade sobre  
una solución de 5,4 g (0,02 moles) de 1-(1-hidroxi-1-fenil-  
2-propil)-3-fenilurea en 50 ml de cloruro de metileno. La  
mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y el disolven-  
25 te se elimina a vacío dejando un aceite de color ambarino.  
Se adiciona agua hirviendo a este aceite y se calienta la  
mezcla durante 30 minutos. La solución acuosa se separa -  
por decantación del aceite residual y se alcaliniza con una  
solución diluida de hidróxido sódico. La goma blanca que -  
30 se separa se recoge por centrifugación. Esta goma se cris-

326657<sup>12</sup>



1 taliza por trituración con 2-propanol. Por recristalización en 2-propanol se obtiene la 2-anilino-4-metil-5-fenil-2-oxazolina, con un punto de fusión de 130-131°C.

Ejemplo 22

5 Una suspensión de 5,0 g (0,017 moles) de 1-(2-hidroxi-2-p-clorofenil-1-etil)-3-fenilurea en 200 ml de -- cloruro de metileno se trata con 1,9 g (0,017 moles) de clo-  
10 ruro de tionilo. Después de calentar a reflujo durante 1 hora, se elimina el disolvente a vacío y se hace hervir el -  
aceite residual con agua durante 30 minutos. En este caso, queda un residuo sólido insoluble en agua que se recoge por  
15 filtración, se lava con agua y se seca. De esta forma se -- recuperan 3,6 g (72%) de primera materia inalterada que -- funde entre 205 y 207°C. La solución procedente del trata-  
miento con agua hirviendo se alcaliniza con una solución - de carbonato potásico precipitando un producto cristalino, la 2-anilino-5-p-clorofenil-2-oxazolina. Purificando por -  
20 recristalización en 2-propanol se obtienen 1,3 g (99%) de rendimiento, grado de transformación 28%, fundiendo el pro- ducto purificado entre 148 y 150°C.

Ejemplo 23

25 Una solución de 1,42 ml (0,02 moles) de cloruro de tionilo en 10 ml de cloruro de metileno se añade sobre una solución de 6,4 g (0,02 moles) de 1-(1-hidroxi-1-fenil-  
-2-propil)-3- $\alpha$ -naftilurea en 100 ml de cloruro de metile-  
no. Se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora, se eva-  
pora el disolvente a vacío y el aceite residual se vierte  
en agua hirviendo. Esta mezcla se calienta durante 30 minu-  
30 tos y después se enfría y centrifuga, despreciando la pe- queda cantidad de materia sólida insoluble. Alcalinizando

326657<sup>12</sup>



1 la solución acuosa con una solución de carbonato potásico  
precipita el producto sólido blanco que se recoge por fil-  
tración, se lava con agua y éter y se seca. Se obtienen 2,9  
g (48%) de producto que funde a 181-182°C. La 2-( $\alpha$ -naftila-  
5 mino)-4-metil-5-fenil-2-oxazolina es pura, como lo demues-  
tra el hecho de que el punto de fusión permanece invariable  
después de una recristalización en 2-propanol.

Ejemplo 24

10 Una solución de 4,31 g (0,0194 moles) de 1,1-dime-  
til-3-(1-hidroxil-1-fenil)-2-propilurea en 30 ml de cloruro  
de metileno se trata con 1,37 ml (0,0194 moles) de cloruro  
de tionilo en 10 ml de cloruro de metileno. La mezcla de -  
reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y después se  
15 concentra a sequedad a vacío. El aceite residual se calien-  
ta en agua hirviendo durante 30 minutos y la solución obte-  
nida, después de seca, se separa por filtración de una pé-  
queña cantidad de materia insoluble. La solución acuosa ob-  
tenida se alcaliniza con solución de carbonato potásico y  
el producto oleoso que se separa se extrae con cloruro de  
20 metileno. El extracto en cloruro de metileno se seca sobre  
sulfato sódico anhidro y después se concentra a sequedad  
a vacío dando 3,7 g de producto en forma de aceite. Este  
producto oleoso se purifica por destilación a través de -  
una columna corta dando 1,85 g de 2-dimetil-amino-4-metil-  
25 5-fenil-2-oxazolina en forma de aceite claro, que hieve a  
108-110°C/0,75 mm.

Ejemplo 25

30 Una solución de 8,0 g (0,033 moles) de 1,1-dime-  
til-3-(2-hidroxil-2-p-clorofeniletíl)-urea en 50 ml de clo-  
ruro de metileno se trata con 2,4 g (0,033 moles) de clo-

326657



1

ruro de tionilo y la solución obtenida se calienta a refluj  
jo durante 1 hora. El cloruro de metileno utilizado como di  
solvente se evapora a vacío y el aceite residual se hace -  
hervir con agua durante 30 minutos, se enfria y se separa  
la pequeña cantidad de materia insoluble. La solución acuosa  
obtenida se alcaliniza con una solución de carbonato potásico  
y el producto oleoso que se separa se extrae con cloruro de metileno.  
El extracto con cloruro de metileno se seca, se concentra a sequedad  
y el producto oleoso residual se destila dando 4,25 g (55%) de 2-dimetilamino-5-(p-clorofenil)-2-oxazolina en forma de aceite claro incoloro que hierve a 145°C/0,5 mm.

5

10

Ejemplo 26

15

Sobre una suspensión fria agitada de 9,2 g (0,043 moles) de 1,2-difenil-2-aminoetanol en 250 ml de metanol que contiene 10,7 g (0,13 moles) de acetato sódico y 30 ml de agua, se añaden gota a gota 5,05 g (0,048 moles) de bromuro de cianógeno en 100 ml de metanol. Después de agitar durante  $\frac{1}{2}$  hora a la temperatura ambiente, la mezcla se hace homogénea y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante toda la noche. El metanol se elimina por destilación a vacío y el residuo se disuelve en agua y se alcaliniza con una solución fría al 20% de hidróxido sódico. El producto precipita en forma de sólido blanco que se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. Se obtiene la cis-2-amino-4,5-difeniloxazolina por recristalización en metanol, con un punto de fusión de 216-217°C.

20

25

Ejemplo 27

30

Una solución de 4,2 g (0,0204 moles) de alcohol  $\alpha$ -aminometil-p-carbometoxibencílico y 5,25 g (0,0612 mo-

326657 12



1 les) de acetato sódico en 100 ml de metanol se trata con -  
una solución de 2,16 g (0,0204 moles) de bromuro de cianógeno  
no en 10 ml de metanol. La mezcla se agita a la temperatura  
ambiente durante 1 hora y después se concentra a vacío para  
5 eliminar el metanol. El residuo se disuelve en agua y la so-  
lución obtenida se alcaliniza con una solución concentrada  
de carbonato potásico. El producto precipitado en forma de  
sólido blanco se recoge por filtración y se lava con agua.  
El filtrado se extrae con cloruro de metileno y el producto  
10 sólido se disuelve en cloruro de metileno. La solución total  
en cloruro de metileno se lava con salmuera, se seca sobre  
sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad dando 4,0 g.  
(86%) de un producto sólido blanco. Purificando por recris-  
talización en una mezcla de cloruro de metileno y éter se -  
15 obtiene la 2-amino-5-(p-carbometoxifenil)-2-oxazolína que -  
funde a 158-159°C.

Ejemplo 28

Una solución de 5,6 g (0,0258 moles) de alcohol  
α-aminometil-p-bromobencílico y 6,35 g (0,0775 moles) de -  
20 acetato sódico en 100 ml de metanol y se trata con una so-  
lución de 2,84 g (0,0258 moles) de bromuro de cianógeno en  
10 ml de metanol. La mezcla se agita a la temperatura am--  
biente durante 1 hora y después se concentra a vacío para  
separar el metanol. El residuo se disuelve en agua y la so-  
25 lución obtenida se alcaliniza con una solución concentrada  
de carbonato potásico. El producto sólido blanco precipita-  
do se recoge por filtración y se lava con agua. El filtra-  
do se extrae con cloruro de metileno y el producto sólido  
se disuelve en cloruro de metileno. La solución total en -  
30 cloruro de metileno se lava con salmuera, se seca sobre --

326657

12 MAR



1

sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad dando la 2-amino-5-(p-bromofenil)-2-oxazolina en forma de sólido blanco que se purifica por recristalización en benceno.

Ejemplo 29

5

Una solución de 8,9 g (0,0575 moles) de alcohol  $\alpha$ -aminometil-p-fluorbencílico y 14,1 g (0,172 moles) de acetato sódico en 150 ml de metanol se trata con una solución de 6,09 g (0,0575 moles) de bromuro de cianógeno en 10 ml de metanol. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentra a vacío para eliminar el metanol. El residuo se disuelve en agua y la solución obtenida se alcaliniza con una solución concentrada de carbonato potásico. El producto sólido blanco precipitado se recoge por filtración y se lava con agua. El filtrado se extrae con cloruro de metileno y el producto sólido se disuelve en cloruro de metileno. La solución total en cloruro de metileno se lava con agua salada, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad dando un sólido blanco de 2-amino-5-(p-fluorfenil)-2-oxazolina que se purifica por recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter.

10

15

20

25

30

La acción estimulante del sistema nervioso central de las composiciones de la invención puede ponerse en evidencia en animales de laboratorio anestesiados y no anestesiados. Así, una composición que contiene 2-amino-5-feniloxazolina, adaptada para la administración por vía intravenosa y administrada por vía intravenosa a un animal anestesiado, a la dosis de 1 mg por kg, estimula el sistema nervioso central como pone en evidencia el hecho de producirse un aumento de la actividad motriz. En un ani



326657

12



1

donde Y se selecciona entre el grupo formado por los radica  
les  $-CN$ ,  $-CO-N<$ ,  $-CS-N<$  y  $-C-N<$  y en ciclar este compues

5

to para formar la 2-amino-oxazolina adecuada ya sea direc-  
tamente, ya sea, si es necesario, después de esterificar el  
grupo  $\alpha$ -hidroxilo con un ácido fuerte, y en transformar la  
2-amino-oxazolinas así obtenidas, según las necesidades, en  
sus sales de adición con ácidos.

10

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
que consiste en hacer reaccionar un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -amino-aral  
cano con un haluro de cianógeno, de forma que el  $\alpha$ -hidroxi-  
 $\beta$ -cianamino-aralcano se cicle a la correspondiente 2-amino  
-oxazolina.

15

3. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
que consiste en hacer reaccionar el  $\alpha, \beta$ -epoxiaralcano o el  
 $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -haloaralcano correspondiente con una cianami-  
da o una sal de cianamida respectivamente, de forma que el  
 $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cianamino-aralcano obtenido se cicle a la co  
rrespondiente 2-amino-oxazolina.

20

4. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
que consiste en transformar un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoaralcano  
en un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -ureido-aralcano, esterificar en este úl-  
timo el grupo  $\alpha$ -hidroxilo con un ácido fuerte y ciclar el  
compuesto obtenido a la correspondiente 2-amino-oxazolina.

25

5. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
que consiste en transformar un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoaralcano  
en un  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -tioureido-aralcano y ciclar este último  
a la correspondiente 2-amino-oxazolina mediante agentes -  
aceptores de azufre.

30

6. Un procedimiento según la reivindicación 1,

326657



1966

1  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
5  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
10  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
15  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
20  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
25  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
30

que consiste en preparar un 2-hidroxi- $\beta$ -guanidino-aralcano y ciclar éste a la 2-amino-oxazolina correspondiente mediante agentes de eliminación de amoniaco.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de introducción que se solicita "UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE NUEVAS 2-AMINO-OXAZOLINAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de mayo 1.966

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

Fdo. Juan Pedraza