



412061

412061

PATENTE DE INVENCION

O.Z. 534.

Int. Cl.: CO7C

F.C. 7-4-75

Memoria Descriptiva

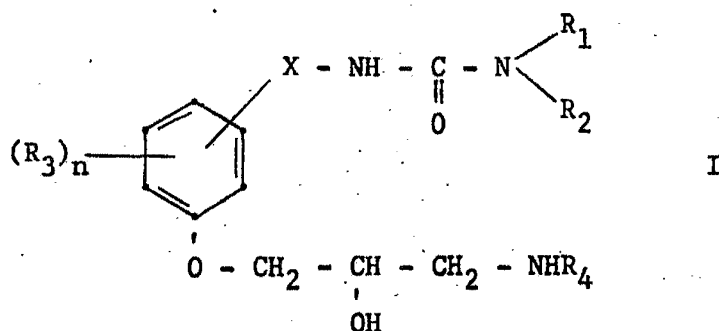
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
FENOXIPROPILAMINA.

Solicitante: OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en St. Peter 224, Linz/
Donau, Austria.

La presente invención se refiere a un pro-
cedimiento para preparar nuevos derivados de fenoxipro-
pilamina de fórmula general I

- 2 - 412061



5. en la que X significa un resto alquileo, en caso dado ra
mificado, R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes,
significan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo al-
quilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, alcoxialqui-
lo, haloalquilo, o aminoalquilo, un grupo mono- o dialqui-
l aminoalquilo; un grupo acilaminoalquilo o cianoalquilo o
un resto arilo o aralquilo, en caso dado sustituido, R_3
significa un grupo alquilo, alqueno, alquenoilo, alco-
xi, acilo, ciano, nitro, amino o acilamino, o un átomo de
10. halógeno, R_4 significa un resto alquilo, preferentemente
ramificado, un resto hidroxialquilo o cicloalquilo, y n
está definido como 0 ó como un número entero de 1 a 3, así
como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente com-
15. patibles. Estos compuestos poseen propiedades bloqueado-
ras de los β -receptores y, por lo tanto, son adecuados
para la terapia y profilaxis de enfermedades cardiacas,
tales como Angina pectoris, arritmias cardiacas y enferme-
dades similares.
20. Entre las sustancias con efecto bloqueador so-
bre los β -receptores se han dado a conocer también, de-
bido a sus buenas propiedades, según DOS 2.040.441, los
derivados de úrea. Se trata aquí de derivados de fenil-
úrea que, en posición arbitraria, preferentemente en po-



sición 4 con respecto al grupo ureido, llevan el resto 2-hidroxi-propilamina característico para los compuestos con propiedades β -bloqueadoras.

5. Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los compuestos según la presente invención, que se diferencian de los derivados de fenilúrea conocidos porque entre el núcleo aromático y el grupo ureido llevan un resto alquileo en caso dado ramificado, se destacan por un efecto bloqueador de los β -receptores considerablemente más fuerte. Así, se ha demostrado, por ejemplo, que el efecto bloqueador de los β -receptores del compuesto N-4-[(3'-terc. butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea, demostrado en el aumento de la frecuencia del corazón del perro después de administración de isoproterenol, con o sin administración previa del compuesto a ensayar, es 5 veces más eficaz que el compuesto análogo N-4-[(3'-terc. butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenilúrea (Ejemplo 4 de DOS 2.040.441) cuya eficacia se destaca especialmente en dicha publicación. Los valores de toxicidad, hallados en el ratón, son
10. en los compuestos de fórmula I aproximadamente iguales a los de los derivados de fenilúrea conocidos, de manera que en los compuestos de fórmula I se halla una proporción considerablemente más ventajosa entre la dosis activa y la dosis tóxica. Finalmente, entre los compuestos de
15. fórmula I se encuentran también aquellos que se destacan por un efecto de duración especialmente largo, tal como, por ejemplo, la N-3-nitro-4-[(3'-terc. butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea.

Entre los compuestos de fórmula I son de destacar aquellos en los cuales en la fórmula I X significa

20.

25.

30.



5. un resto alquilenno, en caso dado ramificado, con un máximo de 4 átomos de carbono, R_1 significa hidrógeno o un resto alquilo inferior, R_2 significa hidrógeno, un resto alquilo, alqueniilo o alquinilo, en cada caso con hasta 10 átomos de carbono, un resto hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, acilaminoalquilo alifático o cianoalquilo, en donde el alquilo puede contener, en cada caso, hasta 6 átomos de carbono, un grupo mono-alquilo inferior-amino o bien dialquilo inferior-amino-alquilo, donde el alquilo posee como máximo 6 átomos de carbono, un resto arilo o aralquilo, R_3 significa un grupo alquilo, alqueniilo, alcoxi o alqueniiloxi, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo acilo alifático inferior, un grupo benzoilo, ciano, nitro, amino o acilamino alifático y R_4 significa un resto alquilo preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo o cicloalquilo, en cada caso con un máximo de 6 átomos de carbono, así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles de estos compuestos.
- 10.
- 15.
20. Un efecto especialmente favorable lo muestran los compuestos de fórmula I en donde R_1 y R_2 significan hidrógeno, n es 0, X significa un grupo metileno o etilideno y R_4 se define como un resto alquilo con 3 - 5 átomos de carbono, o los compuestos en donde R_1 y R_2 significa hidrógeno, R_3 que se encuentra en la posición m con relación a X y en la posición o con relación a la cadena de éter lateral, significa un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro, un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo alquilo inferior, un grupo amino o un grupo acilamino inferior, n representa 1 y X significa un grupo metileno o
- 25.
- 30.

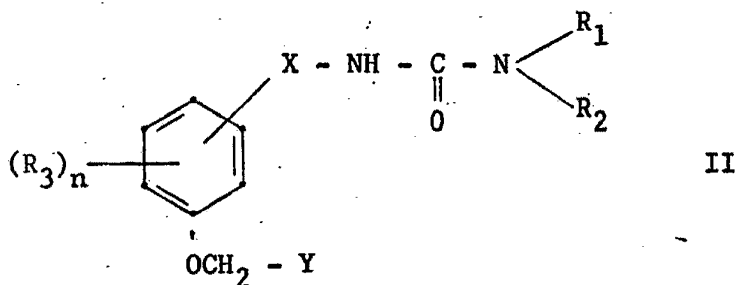


- etilideno, definiéndose R_4 como un resto alquilo ramificado con 3 - 5 átomos de carbono o, finalmente, los compuestos en los cuales R_1 significa hidrógeno o alquilo y R_3 significa hidrógeno, R_2 significa un resto alquilo inferior, un resto hidroxialquilo inferior, un resto fenilo o bencilo, n es 0 y X significa un grupo metileno o etilideno, y R_4 se define como un resto alquilo ramificado con 3 - 5 átomos de carbono. Como ejemplos de tales compuestos son de mencionar, además de los arriba indicados, entre otros, la $n-1-\{4'-\text{-(3''-terc.butilamino-2''-hidroxi)-propoxi-7-fenil}\}$ -etil-(1)-úrea, la $N-3\text{-metoxi-4-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencilúrea}$, la $N-3\text{-nitro-4-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencilúrea}$, la $N-3\text{-cloro-4-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencilúrea}$, la $N-4\text{-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencil-N'-bencilúrea}$, la $N-4\text{-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencil-N'-fenilúrea}$, la $N-4\text{-}\text{-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencilúrea}$, la $N-4\text{-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencil-N'-dimetilúrea}$, la $N-3\text{-metil-4-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencilúrea}$, la $N-3\text{-amino-4-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencilúrea}$, la $N-3\text{-acetilamino-4-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencilúrea}$, la $N-3\text{-etoxi-4-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencilúrea}$, la $N-3\text{-bromo-4-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencilúrea}$ y la $N-4\text{-}\text{-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-7-bencil-N'-metil-N'-(\beta\text{-hidroxi})-etilúrea}$.

El procedimiento según la presente invención para la obtención de los compuestos de fórmula I se carac-



teriza porque un derivado de fenoxipropano, de fórmula general II



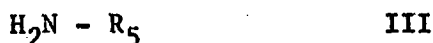
en la que Y significa el grupo $-\text{CH} - \text{CH}_2$, $-\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{Hal}$

5.

$\delta - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{CH}_2 - \text{Hal}$, donde Hal representa cloro, bromo o

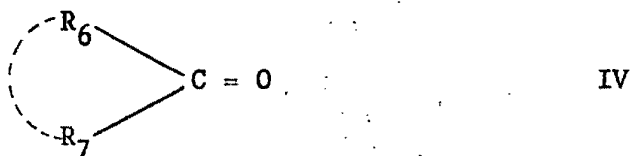
yodo y R_1 , R_2 , R_3 , X y n tienen las definiciones como en la fórmula I, ó una mezcla de estos compuestos, en las cuales Y tiene más de uno de los significados indicados, se hace reaccionar, a temperatura ambiente, o a temperatura más elevada, con amoníaco o aminas de fórmula general III

10.



15.

en la que R_5 significa hidrógeno o el resto R_4 y los restos R_5 , eventualmente existentes con el significado de hidrógeno, por reacción del producto de reacción con un compuesto carbonilo de fórmula general IV



20.

en la que R_6 significa un átomo de hidrógeno o un resto



5. alquilo y R_7 significa un resto alquilo, en caso dado sustituido por hidroxilo, ó R_6 y R_7 juntos representan un resto alquilenó, por reducción simultánea, o ulterior, se transforman en el resto R_4 y los grupos cetona, en caso dado existentes en la cadena lateral propoxi, simultáneamente, o a continuación, se reducen al grupo hidroxilo. Si los productos de reacción así obtenidos son sales, entonces a partir de éstas se pueden liberar las bases y los compuestos de fórmula I se pueden obtener como bases o,
10. después de volverlas a transformar, en forma de sales.

15. Según el procedimiento de la presente invención es por lo tanto posible hacer reaccionar los derivados epoxi de fórmula II, Y teniendo el significado de
- $$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{O} \end{array}$$

20. teniendo R_4 el significado arriba indicado. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente. Como disolventes tienen preferencia los disolventes polares, tales como, por ejemplo, los alcoholes inferiores o la N,N-dimetilacetamida. Como disolvente puede servir también la amina en exceso de fórmula H_2N-R_4 . Resultados especialmente buenos se obtienen si a la mezcla de reacción se le agrega agua. Mediante esta medida se logra un apreciable aumento de la velocidad de reacción, de manera
25. que también a temperatura ambiente, en un tiempo relativamente corto, se logra un rendimiento completo.

30. Si en lugar del compuesto epoxi se emplea como producto de partida la halogenohidrina de fórmula II teniendo Y el significado
- $$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{Hal} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$



5. puede trabajar asimismo con o sin disolvente. Debido a la velocidad de reacción mas reducida se recomienda, en este caso, trabajar a temperatura mas elevada, preferentemente a 50 - 120° C. Si el compuesto amino de fórmula III es volátil a esta temperatura, se deberá trabajar en un sistema de aparatos cerrado. La amina en exceso de fórmula III puede servir también aquí como disolvente.

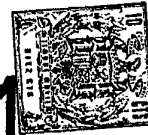
10. Si como amina de fórmula III se emplea amoníaco, entonces es necesario intercambiar a continuación un hidrógeno del grupo amino primario formado por el resto R₄. Esto se logra preferentemente por alquilación reductiva con ayuda de un compuesto oxo de fórmula IV. Se llega aquí a la meta si, primeramente, la amina primaria se hace reaccionar con el compuesto oxo y después se reduce, o si, simplemente, la reducción se efectúa en presencia del

15. compuesto oxo de fórmula IV. Como método de reducción se dará preferencia a una hidrogenación catalítica, por ejemplo, con paladio-carbón como catalizador o a una reducción con borohidruro de sodio.

20. Finalmente, puede servir también como producto de partida de fórmula II una α -halogenocetona. En este caso, y después de la reacción con el compuesto amino de fórmula III, se debe reducir el grupo ceto existente en la cadena lateral, lo que se logra, por ejemplo, por

25. hidrogenación catalítica con paladio-carbón como catalizador o con borohidruro de sodio en exceso.

30. Si como compuesto de fórmula III se empleó amoníaco, y a continuación está prevista una alquilación reductora con un compuesto oxo de fórmula IV, entonces se puede efectuar la alquilación reductora y la reducción



del grupo oxo en la cadena lateral propoxi también en un solo proceso de trabajo.

5. El aislamiento del compuesto de fórmula I de la mezcla de reacción se efectúa en la forma usual. Muy buena tendencia a la cristalización la tienen, por ejemplo, las sales de los compuestos de fórmula I de ácidos dicarboxílicos, tales como, por ejemplo, los fumaratos, oxalatos o succinatos, de manera que se dará especial preferencia a la transformación de los compuestos en estas sales para su aislamiento.

10. Estos compuestos de fórmula I se pueden emplear en los preparados bien como bases o bien como sales farmacéuticamente compatibles. Como tales sales farmacéuticamente compatibles son de mencionar, por ejemplo, los hidroháluros, especialmente los hidroclo^ruros e hidrobromuros, además, los sulfatos, fosfatos, acetatos, fumaratos, succinatos, ciclohexilsulfamatos, tartratos y citratos. La obtención de tales sales se logra, por ejemplo, por reacción de las bases con las cantidades equivalentes del ácido correspondiente.

15. Los compuestos necesarios como productos de partida, de fórmula II, son en muchos casos nuevos. En el caso de ser halogenohidrinas o epóxidos se pueden obtener por reacción de los fenoles correspondientes con epihalogenohidrinas. Principalmente, se obtienen los epóxidos de fórmulas II si los fenolatos se hacen reaccionar bien en medio anhidro, por ejemplo, en dimetilformamida o hexametilfosforotrisamida como disolvente, o en agua o solución acuoso-alcohólica, con la epihalogenohidrina. Por el contrario se forman en primer lugar halogenohidrinas de fór-

30.



5. mula II si para la reacción se parte de los correspondientes fenoles libres, se trabaja a temperaturas de unos 100° C, la epihalogenohidrina se emplea en exceso y se agrega un catalizador básico, por ejemplo, piperidina. Los epóxidos de fórmula II obtenidos de esta manera descrita pueden contener ciertas proporciones de halogenohidrina de fórmula II, lo que como es natural no molesta en la ulterior elaboración a los compuestos de fórmula I.

10. Los fenoles con cadena lateral llevando el grupo ureido, previamente formados, necesarios para la obtención de los compuestos de fórmula II, se pueden obtener asimismo según métodos conocidos. Así, se obtienen, por ejemplo, por reacción de sales fenilalquilamínicas hidroxisustituidas con cianato potásico los derivados de

15. úrea que ya pueden servir como productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula II, en los cuales R_1 y R_2 significan hidrógeno. Si se quieren obtener compuestos de fórmula II en los cuales R_1 y/o R_2 son distintos a hidrógeno, entonces se obtiene el correspondiente

20. fenol ureidoalquil-sustituido por reacción del isocianato correspondiente, cuyo grupo hidroxilo fenólico está protegido por acilo o bencilo, con aminas de fórmula HNR_1R_2 . El grupo protector del grupo hidroxilo fenólico puede entonces disociarse fácilmente.

25. La síntesis de los fenoles ureidoalquil-sustituidos también es posible a partir de los cloruros de ácido carbámico.

30. Para la administración de los compuestos de fórmula I, se pueden mezclar estos con todos los excipientes usuales farmacéuticamente aceptables. Estos se selec-



412061

5. cionan en la manera usual, según la forma de aplicación en la que se haya de administrar el preparado. Se pueden preparar también mezclas que se pueden elaborar a tabletas o grageas, así como también soluciones estables, por ejemplo, de sales de compuestos de fórmula I. Finalmente, también se pueden llenar las sustancias activas de fórmula I en cápsulas.

10. En los ejemplos siguientes se describen con más detalle los compuestos de la presente invención y su obtención.

Ejemplo 1

15. Se hacen reaccionar 8,0 g. de N-4-[(2',3'-epoxi)-propoxi]-bencilúrea con una mezcla de 60 cc de terc. butilamina y 60 cc de agua, durante 4 horas, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora entonces en vacío y el residuo se destila ulteriormente con etanol/benceno hasta retirar totalmente el agua. Se obtienen así 8,5 g. de N-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea, lo que corresponde a un 79,9 % de la teoría.

20. La base oleoginosa se disuelve en etanol, se filtra y el filtrado se mezcla con una solución acetónica de la cantidad equivalente de ácido fumárico. El fumarato cristaliza y después de algún tiempo se separa por succión. Después de recristalizar en etanol, muestra un punto de fusión de 171 a 173° C.

25. La N-4-[(2',3'-epoxi)-propoxi]-bencilúrea, necesaria como producto de partida, se obtuvo por reacción de N-(p-hidroxi)-bencilúrea, en solución acuosa, con epíclorohidrina, bajo adición de la cantidad de NaOH calculada. Esta funde a 150 - 157° C.

30.



412061

Ejemplo 2

5. Se hacen reaccionar 13,0 g. de N-3-[(2',3'-epoxi)-propoxi]-bencilúrea con una mezcla de 40 cc de terc.butilamina y 40 cc de agua, durante 2 horas, a temperatura ambiente. Después de elaborar de forma análoga al ejemplo 1, se obtienen 15,0 g. de N-3-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea en bruto.

El fumarato obtenido de la base, análogamente al ejemplo 1, tiene un punto de fusión de 157-161° C.

10. La N-3-[(2',3'-epoxi)-propoxi]-bencilúrea, que sirve como producto de partida, se obtuvo por reacción de sal sódica de N-(m-hidroxi)-bencilúrea con epiclorhidrina a 50° C, en hexametilfosforotrisamida como disolvente. Es un producto oleoginoso.

15. Ejemplo 3

Se hacen reaccionar 10,0 g. de N-2-[(2',3'-epoxi)-propoxi]-bencilúrea, como se ha descrito en el ejemplo 2, con terc.butilamina. Se obtienen así 13,0 g. de N-2-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea como producto oleoginoso.

P.f. del fumarato (en etanol) 125 - 128° C.

Ejemplo 4

25. Se hacen reaccionar 10 g. de N-4-[(2',3'-epoxi)-propoxi]-bencilúrea con 80 cc de una mezcla 1:1 de isopropilamina y agua, durante 4 horas, a temperatura ambiente. Se obtienen así 12,4 g. de N-4-[(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea con un punto de fusión de la base de 103 - 106° C.

Ejemplo 5

30. Se calientan 2,0 g. de N-3-metoxi-4-[(3'-clo-



- ro-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea y 20 cc de terc.butilamina en un recipiente cerrado, durante 2 horas, a 100° C. Después de enfriar, se separa la terc.butilamina en exceso por destilación en vacío, el residuo se mezcla con un poco de acetona y se inyecta. Cristaliza una sustancia que, después de algún tiempo, se separa por succión. Se obtienen así 1,7 g. de N-3-metoxi-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea, lo que corresponde a un rendimiento del 75,5 % de la teoría. P.f. 134 - 137° C.
- 5.
10. P.f. del fumarato neutro 198 - 200° C.

La N-3-metoxi-4-[(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea, empleada como producto de partida, se obtiene por reacción de 3-metoxi-4-hidroxi-bencilúrea con epiclorhidrina, a 100° C, durante 3 horas, y bajo adición de piperidina como catalizador.

15.

Ejemplo 6

Se calientan 1,0 g. de N-4-[(2',3'-epoxi)-propoxi]-bencilúrea y 1,64 g. de terc.butilamina en 20 cc de etanol, durante 2 horas, hasta hervir. La solución clara así obtenida se concentra por evaporación en vacío y el residuo se libera totalmente del disolvente. Se obtienen así 0,95 g. de N-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-bencilúrea en bruto que, después de transformar en el fumarato muestra un punto de fusión de 171 - 173° C.

20.

En forma análoga a los ejemplos 1 - 6, se obtienen:

25.

7. La N-4-[(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-bencil-N'-metilúrea
p.f. del fumarato neutro 170 - 172° C.

30. 8. La N-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-

412061



- cil-N'-metilúrea
p.f. del fumarato 146 - 149° C.
5. 9. La N-4-[(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-
cil-N'-isopropilúrea
p.f. del fumarato 149 - 153° C.
10. 10. La N-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-
cil-N'-isopropilúrea
p.f. de la base 135 - 138° C.
11. 11. La N-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-
cil-N'-alilúrea
p.f. de la base 73 - 76° C.
12. 12. La N-4-[(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-
cil-N'-bencilúrea
p.f. del hidrocloreuro 119 - 121° C.
15. 13. La N-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-
cil-N'-bencilúrea
p.f. de la base 80 - 82° C.
14. 14. La N-4-[(3'-sec.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-
cilúrea,
p.f. del fumarato neutro 170 - 173° C.
20. 15. La N-4-[(3'-ciclopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-
cilúrea
p.f. del fumarato neutro 130 - 134° C.
16. 16. La N-4-[(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-
cil-N'-(2"-metoxi)-etilúrea
p.f. del fumarato 132 - 133° C.
25. 17. La N-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-
cil-N'-(2"-metoxi)-etilúrea
p.f. de la base 76 - 79° C.
18. 18. La N-4-[(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-ben-



5. cil-N'-(2"-hidroxi)-etilúrea
p.f. del fumarato 138 - 140° C.
19. La N-4-/[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi]-propoxi]-ben-
cil-N'-(2"-hidroxi)-etilúrea
p.f. del fumarato neutro 146 - 149° C.
20. La N-4-/[3'-isopropilamino-2'-hidroxi]-propoxi]-ben-
cil-N'-fenilúrea
p.f. del fumarato 105 - 107° C.
10. 21. La N-4-/[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi]-propoxi]-ben-
cil-N'-fenilúrea
p.f. del fumarato 134 - 138° C.
22. La N-4-/[3'-isopropilamino-2'-hidroxi]-propoxi]-ben-
cil-N'-dimetilúrea
p.f. del fumarato 150 - 153° C.
15. 23. La N-4-/[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi]-propoxi]-ben-
cil-N'-dimetilúrea
p.f. de la base 105 - 108° C.
24. La N-4-/[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi]-propoxi]-ben-
cil-N'-metil-N'-(2"-hidroxi)-etilúrea
p.f. de la base 111 - 113° C.
20. 25. La N-4-/[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi]-propoxi]-ben-
cil-N'-diisopropilúrea
p.f. del fumarato neutro 141 - 146° C.
25. 26. La N-3-/[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi]-propoxi]-4-
metoxi-bencilúrea
p.f. de la base 64 - 67° C.
27. La N-3-metoxi-5-/[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi]-pro-
poxi]-bencilúrea
p.f. del fumarato 198 - 200° C.
30. 28. La N-3-metoxi-4-/[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi]-pro-

412061



- poxi]-bencil-N'-etil-úrea
p.f. de la base 132 - 133° C.
5. 29. La N-2-{4'-[3"-terc.butilamino-2"-hidroxi)-propoxi]-
fenil}-etil-(1)-úrea
p.f. del fumarato neutro 105 - 108° C.
30. La N-1-{4'-[3"-isopropilamino-2"-hidroxi)-propoxi]-
fenil}-etil-(1)-úrea
p.f. de la base 100 - 102° C.
10. 31. La N-1-{4'-[3"-terc.butilamino-2"-hidroxi)-propoxi]-
fenil}-etil-(1)-úrea
p.f. de la base 105 - 107° C.
32. La N-1-{4'-[3"-terc.butilamino-2"-hidroxi)-propoxi]-
fenil}-propil-(2)-úrea
p.f. del fumarato neutro 111 - 114° C.
15. 33. La N-3-metil-4-[3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-
bencilúrea
p.f. de la base 101 - 102° C.
34. La N-3-metil-4-[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-
bencilúrea
p.f. de la base 70 - 72° C.
20. 35. La N-3-metoxi-4-[3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-
bencilúrea
p.f. de la base 132 - 135° C.
25. 36. La N-3-cloro-4-[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-
bencilúrea
p.f. de la base 127 - 129° C.
- 37- La N-3-nitro-4-[3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-
bencilúrea
p.f. del fumarato neutro 173 - 175° C.
30. 38. La N-3-nitro-4-[3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-



412061

- xi7-bencilúrea
p.f. del fumarato 180 - 185° C.
5. 39. La N-3-acetilamino-4-[(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi7-bencilúrea
p.f. del fumarato 142 - 144° C.
40. La N-3-acetilamino-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi7-bencilúrea
p.f. 191 - 194° C.
10. 41. La N-3,5-dicloro-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi7-bencilúrea
p.f. de la base 149 - 151° C.
42. La N-3-metoxi-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi7-bencil-N'-butilúrea
p.f. de la base 127 - 128° C.
15. 43. La N-3-metoxi-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi7-bencil-N'-dibutilúrea
p.f. del hidrocioruro 74 - 77° C.
44. La N-3-etoxi-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi7-bencilúrea
p.f. del fumarato 143 - 144° C.
20. 45. La N-3-bromo-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi7-bencilúrea
p.f. de la base 130 - 132° C.
25. 46. La N-3-amino-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi7-bencilúrea
p.f. del dihidrocioruro 184 - 187° C.
47. La N-3-alil-4-[(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi7-bencilúrea - fumarato, polvo amorfo, margen de sinterización 130 - 133° C.
30. 48. La N-3-metoxi-4-[(3'-(2,2'-hidroximetil-isopropilami-

412061

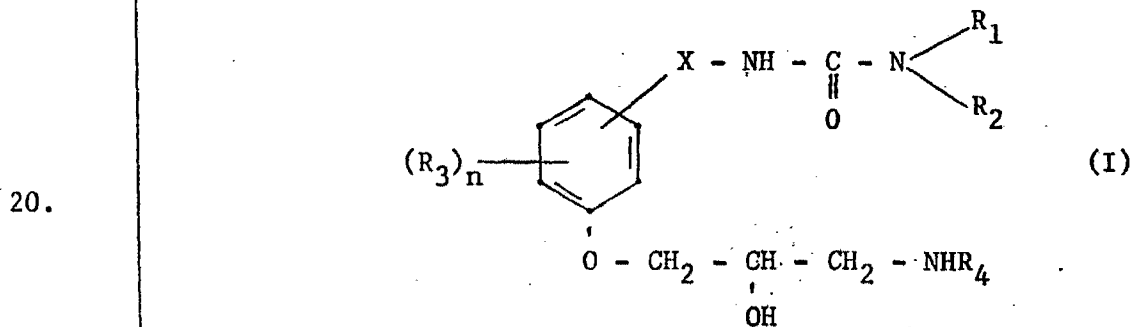


no)-2'-hidroxi-propoxi]-bencilúrea - fumarato, polvo amorfo, margen de sinterización 85 - 90° C.

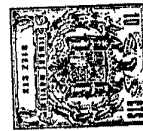
NOTA

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 una Solicitud de Patente, presentada en Austria, con fecha 28 de febrero de 1972, bajo el número A 1573/72; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE FENOXIPROPILAMINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de fenoxipropilamina, de fórmula general



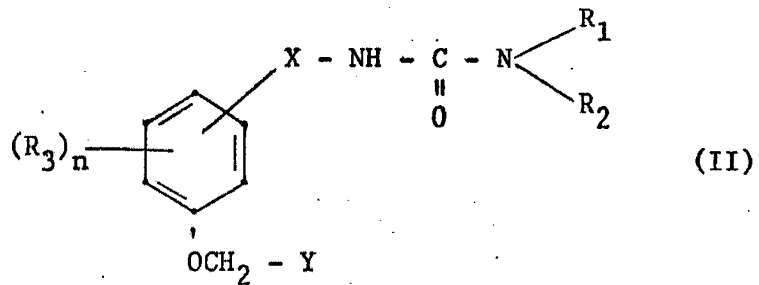
en la que X significa un resto alquileo, en caso dado ramificado, R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, significan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo al-



412061

5. quilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, o aminoalquilo, un grupo mono- o dialquilaminoalquilo, un grupo acilaminoalquilo o cianoalquilo o un resto arilo o aralquilo, en caso dado sustituido,

10. R_3 significa un grupo alquilo, alqueno, alquenilo, alquenilo, alcoxi, acilo, ciano, nitro, amino o acilamino, o un átomo de halógeno, R_4 significa un resto alquilo, preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo o cicloalquilo, y n está definido como 0 ó como un número entero de 1 a 3, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles, caracterizado porque un derivado de fenoxipropano de fórmula general

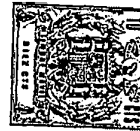


15. en la que Y significa el grupo $-\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{Hal}$, $\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{Hal} \end{array}$

ó $-\text{C} - \text{CH}_2 - \text{Hal}$, donde Hal representa cloro, bromo o $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$

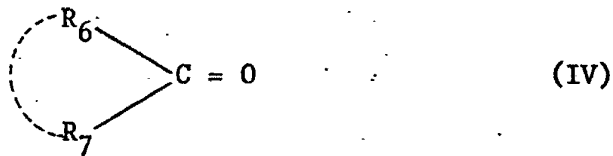
20. yodo y R_1, R_2, R_3, X y n tienen las definiciones como en la fórmula I, o una mezcla de estos compuestos, en las cuales Y tiene más de uno de los significados indicados, se hace reaccionar, a temperatura ambiente, o a temperatura mas elevada, con amoniaco o aminas de fórmula general III





en la que R₅ significa hidrógeno o el resto R₄ y los res-
tos R₅, eventualmente existentes con el significado de
hidrógeno, por reacción del producto de reacción con un
compuesto carbonilo de fórmula general IV

5.



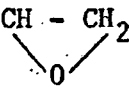
en la que R₆ significa un átomo de hidrógeno o un resto
alquilo y R₇ significa un resto alquilo, en caso dado
sustituido por hidroxilo, ó R₆ y R₇ juntos representan un
resto alquilenos, por reducción simultánea, o ulterior,
se transforman en el resto R₄ y los grupos cetona, en ca-
so dado existentes en la cadena lateral propoxi, simultá-
neamente, o a continuación, se reducen al grupo hidroxilo
y las bases que se obtienen como productos de reacción se
aislan como tales o en forma de sales, o bien de las sa-
les obtenidas se liberan las bases y, en caso deseado,
se transforman en sales farmacéuticamente compatibles.

10.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque los compuestos de fórmula general
II, donde Y significa el grupo - CH - CH₂ se hacen reac-

20.



cionar con las aminas de fórmula III, a temperatura am-
biente, en presencia de agua.

25.

3.- Procedimiento para la obtención de deri-
vados de fenoxipropilamina, tal y como queda sustancial-
mente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a

412061



máquina por una sola cara.

Madrid, 26 FEB. 1973

OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AG.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
p. p. Firmado: L. Costa Fernández