

25



PATENTE DE INVENCION

Ref: O.Z. 563 "Oxime"/I.

1436007

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de fenoxipropilamina.

Int. Cl.:	A61K
-----------	------

Solicitante: CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT, entidad austriaca, residente en St. Peter Strasse 25, Linz, Austria.

Las sustancias con efecto bloqueador sobre los β -receptores tienen en la terapia cada vez más importancia para el tratamiento de las distintas enfermedades cardiacas que originalmente o sintomáticamente se pueden explicar por una solicitud indeseadamente alta

5



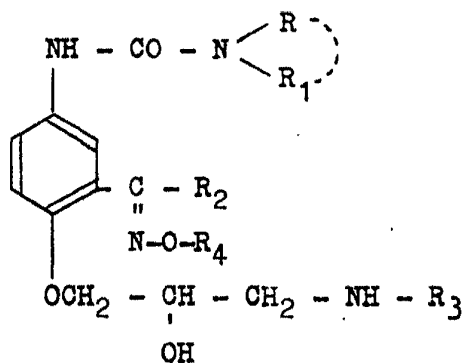
de la circulación con catecolaminas propias del cuerpo. Aquí se pudo lograr un progreso esencial mediante el hallazgo de los así llamados β -bloqueadores de efecto cardiosselectivo, esto es, de aquellos que preferentemente desarrollan un efecto solo en los β -receptores del corazón, pero que tienen poca actividad sobre los β -receptores de otros órganos, ya que de esta manera se pueden evitar desfavorables efectos secundarios tales como, por ejemplo, la influenciación espásmica de las vías respiratorias. De estas, sin embargo, hasta ahora solo una sustancia ha encontrado aplicación práctica, esto es, el 1'-[4-acetamino-fenoxi-(2'-hidroxi-3'-isopropilamino)]-propano, que se describe en la patente austriaca nº 261 582, por lo que sigue existiendo una gran necesidad en hallar β -bloqueadores cardiosselectivos verdaderamente utilizables. En muchos β -bloqueadores se opone a esto, sin embargo, un efecto cardiodepresivo indeseado que frecuentemente va aparejado con el efecto β -bloqueador.

Por la literatura de patentes se conocen también derivados de fenoxipropilamina de efecto cardiosselectivo, con un grupo ureido en posición p con relación a la cadena lateral de la propilamina (Publicación alemana DOS 2 100 323), que en el núcleo pueden estar sustituidos por restos hidrocarburo, grupos éter, grupos halógeno, trifluormetilo o ciano, así como β -bloqueadores de efecto cardiosselectivo con estructura de fenoxipropilamina, que en la posición o con relación a la cadena lateral de propilamina llevan una cadena lateral de oxima y en el núcleo, en caso dado en posición arbitraria, pueden estar sustituidos por uno o varios átomos de halógeno, grupos nitro, grupos arilo, alcanoilamino, alquilo o alcoxi (vease la patente austriaca 286 963).



Se ha descubierto ahora sorprendentemente que los derivados de fenoxipropilamina, que en la posición p con relación a la cadena de fenoxipropilamina llevan un grupo ureido, en la posición g un grupo oxima y que tienen la fórmula general

5



10

donde R significa hidrógeno ó un resto alquilo y R_1 significa hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, aralquilo ó arilo, ó R y R_1 juntos representan un resto hidrocarburo divalente, en caso dado ramificado, con 4 - 7 átomos de carbono en la cadena principal, pudiendo uno o dos de estos átomos de carbono estar sustituido por oxígeno, azufre o nitrógeno, R_2 se define como hidrógeno, un resto alquilo, aralquilo o arilo, R_3 significa un resto alquilo, preferentemente ramificado, o un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o cianoalquilo y R_4 significa hidrógeno, un resto alquilo inferior o un resto aralquilo, así como sus sales farmacéuticamente compatibles, reúnen un efecto β -bloqueador fuerte con una cardioselectividad sorprendentemente buena y un efecto seguro por vía oral. Esta última se determina según el método de Dunlop Shanks, Brit. J. Pharmacol. 32, 201 - 18, 1968, en el perro despierto. El efecto cardioselectivo se puede apreciar en que, según el método de Shanks et al., Cardiol-

15

20

25

30



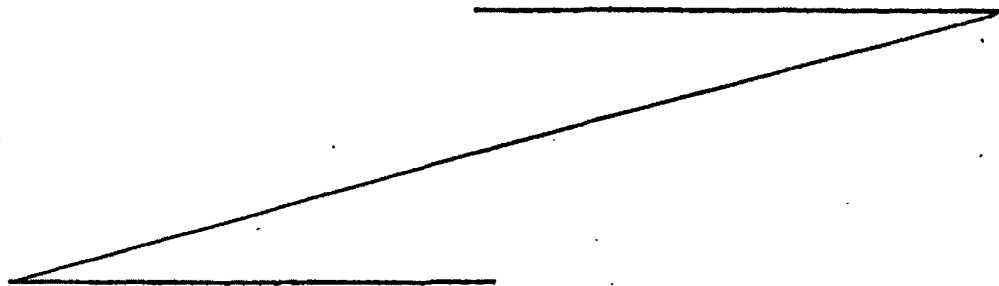
5 gía Suppl. II, 49, 11 (1966) en el perro narcotizado, el aumento de la frecuencia cardiaca, debido a la isoprenalina, mediante administración previa de estos compuestos es más fuertemente inhibida que el efecto reductor de la presión sanguínea de la isoprenalina. Asimismo se puede apreciar este efecto en la rata por el efecto bloqueador sobre el aumento, debido a la isoprenalina, de los ácidos grasos sin esterificar (efecto β_1), mientras casi no se pudo apreciar una influencia de los valores de lactato y glucosa aumentados por

10 la isoprenalina (efecto β_2). Sorprendentemente, los compuestos de fórmula I, a pesar del alto efecto β -bloqueador en la comprobación de la frecuencia cardiaca en el perro despierto según Barret, Carter, Brit. J-Pharmacol. 40, 373 - 81 (1970) no muestran ninguna disminución de la frecuencia cardiaca después de la administración peroral de las sustancias, lo que

15 indica que el indeseado efecto cardiodepresivo, en parte peligroso, falta en los compuestos de fórmula I. La toxicidad de los compuestos de fórmula I en el ratón es igual ó hasta más reducida que aquella de los β -bloqueadores que se encuentran

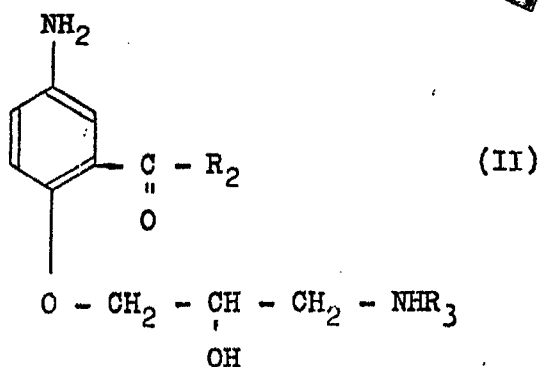
20 en el mercado.

El procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I según la presente invención se caracteriza porque derivados de 2-acil-fenoxipropilamina de fórmula general





5



10

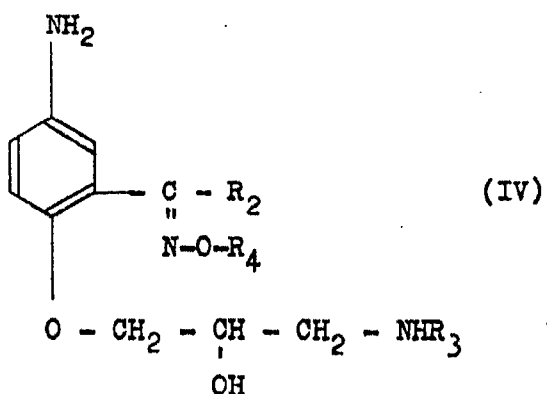
en donde R_2 y R_3 se definen como anteriormente, o sus sales, se hacen reaccionar con hidroxilamina o sus derivados, de fórmula general

15



en donde R_4 se define como anteriormente, o con sus sales, y las oximas resultantes, o bien sus éteres, de fórmula general

20



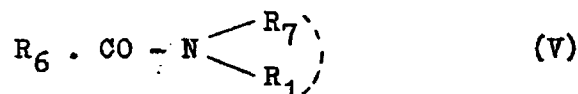
25

30

en donde R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados dados mas arriba, se hacen reaccionar con derivados de ácido carbámico de



fórmula general



5 en donde R_6 es un átomo de halógeno y R_7 tiene el significado de R, ó R_6 y R_7 juntos representan un ulterior enlace entre C y N, teniendo R y R_1 el significado dado anteriormente, y los compuestos obtenidos de fórmula I se aislan como bases o como sales.

10 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente polar, por ejemplo, en una mezcla de un alcohol alifático inferior, tal como metanol o etanol, con agua o en una amina secundaria o terciaria, tal como piridina. La hidroxilamina o sus derivados se emplean aquí convenientemente en exceso. Si se parte de las sales de los compuestos de fórmula III, lo que es preferente, se agrega esta sal como solución acuosa al compuesto de fórmula II. El compuesto de fórmula I se obtiene, siempre que no se haya empleado una amina como disolvente, entonces en forma de sal y se puede aislar como tal o después de su transformación en la base.

15 Si tanto el compuesto de fórmula II como también aquél de fórmula III se emplean como sales, entonces se recomienda trabajar en un medio que amortigüe el ácido que se libera y que proviene de la sal hidroxilamínica de fórmula III.

25 La reacción se las oximas obtenidas como producto intermedio o bien de sus éteres de fórmula IV con haluros de ácido carbamídico de fórmula V se efectúa convenientemente en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo, en piridi-

30



na, como disolvente.

Los productos de partida de fórmula II, donde R_2 es distinto a hidrógeno se puede obtener fácilmente de 3-acil-4-hidroxi-acetanilidas por reacción con epiclorohidrina y la

5 amina correspondiente (introducción de la cadena lateral de propanolamina) y ulterior saponificación ácida de la función amida de ácido.

En la obtención de compuestos con R y R_1 iguales a hidrógeno se efectúa la reacción al grupo ureido con cianato potásico. Para la obtención de compuestos que en el resto úrea están simplemente sustituidos por un resto metilo o

10 etilo se preparan, debido a la difícil obtención de los isocianatos correspondientes a partir de 3-acil-4-hidroxi-acetanilidas a través de los correspondientes O-benciléteres, los

15 3-acil-4-benciloxi-fenilisocianatos que después de reacción con la alquilamina correspondiente y ulterior disociación reductiva del grupo bencilo, se pueden transformar en los correspondientes compuestos de fórmula II.

Para la obtención de los compuestos de fórmula II, donde R_2 significa hidrógeno, se parte convenientemente de

20 5-nitro-salicilaldehído, el grupo aldehído se protege por acetalización, se reduce al correspondiente acetal de aminoaldehído, se hace reaccionar con los derivados de ácido carbamídico deseados a la úrea, se introduce entonces el resto

25 aminopropoxi y a continuación se libera el grupo aldehído.

El aislamiento de los compuestos de fórmula I se efectúa en la forma usual. Si éste está en la mezcla de reacción en forma de sal se recomienda liberar la base por alcalinación y aislar ésta como tal o por extracción con un disolven-

30



te orgánico. Las bases se pueden transformar entonces en sales.

Los compuestos de fórmula I poseen un átomo de carbono asimétrico. Existen por lo tanto como racemato y como formas ópticamente activas. La separación del racemato en las formas ópticamente activas se logra en la forma usual, por ejemplo, por formación de las sales diastereómeras con ácidos ópticamente activos, por ejemplo, ácido tartárico, ácido canfersulfónico, etc.

De los compuestos de fórmula I son ventajosos aquellos compuestos en los cuales R significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con un máximo de 10, convenientemente un máximo de 6, preferentemente un máximo de 4 átomos de carbono. R₁ significa para los compuestos preferentes un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, en caso dado ramificado, con un máximo de 10, convenientemente un máximo de 6, preferentemente un máximo de 4 átomos de carbono, un resto bencilo o fenilo.

También son ventajosos los compuestos en los cuales R y R₁ junto con el átomo de nitrógeno en la posición final del grupo ureido representan un resto pirrolidino, diazolidino, por ejemplo, imidazolidino, tiazolidino, oxazolidino, piperidino, morfolino, tetrahidro-diazino, por ejemplo, tetrahidropirimidino, tetrahidrotiazino o homopiperazino. Aquí tiene preferencia el resto pirrolidino, piperidino y morfolino. R₂ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un resto alquilo con un máximo de 6 átomos de carbono o un resto fenilo. R₃ es ventajosamente un resto alquilo ramificado con 3 a 6 átomos de carbono, un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y R₄ significa hidrógeno, un resto alquilo con



un máximo de 6 átomos de carbono o un resto bencilo.

Propiedades especialmente favorables las muestran por regla general los compuestos en los cuales R y R₁, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno ó un resto alquilo con 1 - 6, preferentemente 1 - 4 átomos de carbono o ámbos restos juntos un resto tetrametileno, pentametileno ó 3-oxapentametileno, R₂ un átomo de hidrógeno o un resto alquilo inferior con 1-5 átomos de carbono, R₃ significa un resto terc.butilo ó isopropilo y R₄ significa hidrógeno, un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o bencilo.

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear bien como bases o como sales de aplicación farmacéutica en preparados; 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 cantidades equivalentes del ácido correspondiente.

La administración puede ser oral, rectal o parenteral. Para esta finalidad se mezclan los compuestos de fórmula I con los excipientes farmacéuticamente aceptables usuales, dependiendo la naturaleza del excipiente de la forma de aplicación. Se pueden elaborar en la forma usual a tabletas o grá- geas. Las sustancias activas mismas se pueden, en caso dado, llenar en cápsulas junto con un disolvente farmacéuticamente aceptable. Las sales solubles, farmacéuticamente compatibles, que son capaces de formar soluciones estables, se pueden elaborar a soluciones inyectables. Las sales para ello necesarias se pueden obtener en forma sencilla de las bases corres-



pondientes de fórmula I mediante reacción con la cantidad equi-
valente del ácido. Tanto las bases como también las sales se
pueden elaborar en la forma usual a supositorios.

La dosis individual para el ser humano se encuentra
5 en administración peroral en 100 mg, en administración intra-
venosa en forma correspondientemente inferior.

Como compuestos especialmente preferentes son de men-
cionar, por ejemplo:

10 N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-
-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetilúrea o bién el correspondiente com-
puesto 3'-isopropilamínico ó sec.butilamínico, N- \sphericalangle 3-(1'-hi-
droximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fe-
nil-N'-dietylúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.bu-
tilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-tetrametilen(1,4)-úrea,
15 N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-
-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-metilúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-
-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dipropil-
úrea, N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-
hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-n-butilúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-hidroxi-
20 mino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-
N'-terc.butilúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.bu-
tilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenilúrea, N- $\left\{ \begin{array}{l} 3-(1'-hidroxi- \\ \text{mino})-etil-4-\sphericalangle 3'-(2''-hidroximetil-propil(2'')-amino)-2'-hidro \\ \text{xi} \end{array} \right\}$ -propoxi }-fenil-N'-dimetilúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-butoximino)-
25 -etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-di-
metilúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-
2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-sec.butilúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-hidro-
ximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fe-
nil-N'-metil-N'-butilúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-benciloximino)-etil-4-
30 -(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetil-



5 úrea, N- \sphericalangle 3-(hidroximino)-metil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetilúrea, N- \sphericalangle 3-(hidroximino)-metil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-di-
etilúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-
2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dipropilúrea, N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-fenilúrea.

En los ejemplos siguientes se explican los compuestos de la presente invención y su obtención con más detalle:

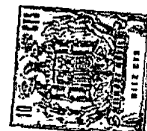
10 Ejemplo 1

44,8 g de hidrocioruro de hidroxilamina se disuelven en 90 cc de agua, se mezcla con una solución de 75,5 g de N- \sphericalangle 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetilúrea en 750 cc de metanol y se deja reposar durante 26 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación en vacío, el residuo se recoge en 200 cc de agua, se alcalina con 162 cc de NaOH 4-n, se inyecta, la base precipitada se separa por succión, se lava con agua y se seca sobre P₂O₅.

20 Rendimiento en N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetilúrea: 76,0 g, lo que corresponde a un 96,6 % de la teoría. P.f. 183 - 187°C.

25 66,0 g de la N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetilúrea así obtenida se suspenden bajo calor en 500 cc de etanol, se agrega una solución de 10,5 g de ácido fumárico en 250 cc de etanol, se agregan 150 cc de agua, se filtra y el filtrado se concentra en vacío a unos 200 cc. El residuo se mezcla lentamente con 1000 cc de acetona, el cristalizado precipitado se separa por succión, se lava con acetona y éter y se seca en vacío a

30



80°C. Rendimiento en fumarato 76,2 g, lo que equivale a un 99,6 % de la teoría. P.f. 210 - 212°C.

El punto de fusión del hidrocloreuro obtenido de la base en la forma usual se encuentra en 208 - 211°C.

5 La N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea, necesaria como producto de partida, se obtiene como sigue:

10 3-acetil-4-hidroxi-anilina se hace reaccionar en solución de piridina con cloruro dimetilcarbámico a temperatura ambiente a la N-(3-acetil-4-hidroxi)-fenil-N'-dimetilúrea que, después de separar por evaporación la piridina y recoger en cloroformo, después de evaporar el mismo, se obtiene en forma cristalizada. P.f. 160 - 162°C. Después de reaccionar el mismo en solución acuosa alcalina con epiclorohidrina
15 se obtiene la N-[3-acetil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea (p.f. 98 - 102°C) que, a su vez, reacciona con terc.butilamina en exceso en solución acuosa a temperatura ambiente a la N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea del p.f. 120 - 122°C.

20 Ejemplo 2

25 3,8 g de N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-diethylúrea del p.f. 105 - 109°C se disuelven en 40 cc de metanol, se agrega una solución de 2,1 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en agua y la mezcla se deja reaccionar durante 20 horas a temperatura ambiente. El metanol se separa por destilación en vacío, el residuo se mezcla con 10 cc de agua, se alcalina con 7,5 cc de NaOH 4-n, la base precipitada se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se separa por destilación en vacío. El residuo cristaliza después de frotar con
30



acetona. Rendimiento en N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dietilúrea 3,2 g, lo que equivale a un 81,0 % de la teoría. P.f. 148 - 152°C.

5 De la base se puede obtener el fumarato mediante adición de la cantidad de ácido fumárico (en etanol) calculada. P.f. 209 - 212°C.

En forma análoga a los ejemplos 1 y 2 se pueden obtener:

- 10 3. N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-tetrametilen(1,4)-úrea, p.f. 185 - 188°C de N- \sphericalangle 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-tetrametilen-(1,4)-úrea del p.f. 123 - 128°C.
- 15 4. N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-pentametilen-(1,5)-úrea. P.f. del fumarato: 170 - 173°C de N- \sphericalangle 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-pentametilen-(1,5)-úrea del p.f. 131 - 134°C.
- 20 5. N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetilúrea. P.f. del fumarato: 175 - 178°C de N- \sphericalangle 3-acetil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetilúrea. P.f. 103 - 107°C.
- 25 6. N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenilúrea. P.f. del fumarato: 217 - 220°C de N- \sphericalangle 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)propoxi \sphericalangle -fenilúrea, p.f. 158 - 161°C obtenido por reacción de 3-acetil-4-hidroxianilina con cianato potásico.
- 30 7. N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-metilúrea. P.f. 104 - 106°C de



- N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -
-fenil-N'-metilúrea, p.f. 132 - 134°C, obtenido a través
del 3-acetil-4-benciloxi-fenilisocianato del p.f. 45 - 47
°C; p.eb. 0,3 mm = 171 - 172°C.
- 5 8. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hi-
droxi)-propoxi \int -fenil-N'-etilúrea. P.f. 108 - 110°C de
N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butil-amino-2'-hidroxi)-propoxi \int -
-fenil-N'-etilúrea, p.f. 131 - 133°C obtenida a través
del 3-acetil-4-benciloxi-fenilisocianato.
- 10 9. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-sec.butilamino-2'-hidro
xi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea. P.f. del fumarato:
192 - 195°C (descomp.) de la N- \int 3-acetil-4-(3'-sec.bu-
tilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea ole-
ginosa.
- 15 10. N- { 3-(1'-hidroximino-etil-4- \int 3'-(2"-hidroxi-metil-pro-
pil-(2")-amino)-2'-hidroxi \int -propoxi } -fenil-N'-dimetil-
úrea. P.f. 174 - 176°C de N- { 3-acetil-4- \int 3'(2"-hidroxi-
metil-propil(2")-amino)-2'-hidroxi \int -propoxi } -fenil-N'-
-dimetilúrea oleginosa.
- 20 11. N- \int 3-(1'-butoximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidro
xi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea. P.f. del fumarato:
163 - 166°C de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hi-
droxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea e hidrocioruro O-bu-
tilhidroxilamínico.
- 25 12. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hi-
droxi)-propoxi \int -fenil-N'-dipropilúrea. P.f. del fumara-
to: 163 - 166°C de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-
-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dipropilúrea. P.f. 83 - 86°C.
- 30 13. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hi-
droxi)-propoxi \int -fenil-N'-sec.butilúrea. P.f. del fumara-



to: 225 - 228°C de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-sec.butilúrea.

14. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-butilúrea. P.f. 93 - 95°C de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-butilúrea, p.f. 125 - 129°C.

15. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-terc.butilúrea. P.f. del fumarato: 222 - 225°C de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-terc.butilúrea. P.f. 122-125°C.

16. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-dibutilúrea. P.f. del fumarato: 171 - 174°C de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-dibutilúrea. P.f. 81 - 82°C.

17. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-isopropilúrea. P.f. 189 - 191°C de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-isopropilúrea. P.f. 87 - 90°C.

18. N- \int 3-(1'-metoximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea. P.f. del fumarato: 163 - 167°C.

19. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-metil-N'-isopropil-úrea, P.f. 145 - 148°C.

20. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-metil-N'-butilúrea. P.f. del fumarato: 137 - 139°C.

21. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidróxi)-propoxi \int -fenil-N'-metil-N'-etilúrea. P.f. del fu



marato 212 - 216°C.

22. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dietilúrea. P.f. 127 - 128°C.
23. N- \int 3-(1'-benziloximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea. P.f. del fumarato: 164 - 167°C.
24. N- \int 3-(1'-hidroximino)-metil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea. p.f. 169 - 172°C.
25. N- \int 3-(1'-hidroximino)-metil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dietilúrea. P.f. 158 - 161°C.
26. N- \int 3-(1'-hidroximino)-propil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dietilúrea. P.f. del fumarato: 210 - 212°C.
27. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dipropilúrea. P.f. del fumarato: 205 - 206°C.
28. N- \int 3-(1'-hidroximino)-butil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dietilúrea. P.f. del fumarato: 178 - 180°C.
29. N- \int 3-(1'-hidroximino)-propil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-pentameten-(1,5)-úrea. P.f. del fumarato: 156 - 158°C.
30. N- \int 3-(1'-hidroximino)-propil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea. P.f. 86 - 88°C.
31. N- \int 3-(1'-hidroximino)-propil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-pentameten-(1,5)-úrea. P.f. del fumarato: 148 - 150°C.
32. N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc. butilamino-2'-



-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-fenilúrea. P.f. 105 - 108°C.

33. N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-N'-ciclohexilúrea. P.f. del fumarato: 166 - 168°C.

5 34. 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxianilina (p.f. 115-117°C) se disuelve en etanol y se mezcla con una solución acuosa de hidrocloruro hidroxilamínico. Después de una reacción durante 20 horas a temperatura ambiente se aísla la 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc. butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-anilina análogo al ejemplo 1 y en piridina se hace reaccionar a temperatura ambiente con cloruro dimetilcarbámico. La mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío, el residuo se recoge en agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evapora en vacío después de separar y secar. El residuo, así obtenido, cristaliza después de frotar con éter. Se obtiene así la N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea en bruto, que se puede transformar en el fumarato del P.f. 210-212°C según las instrucciones del ejemplo 1.

- N O T A -

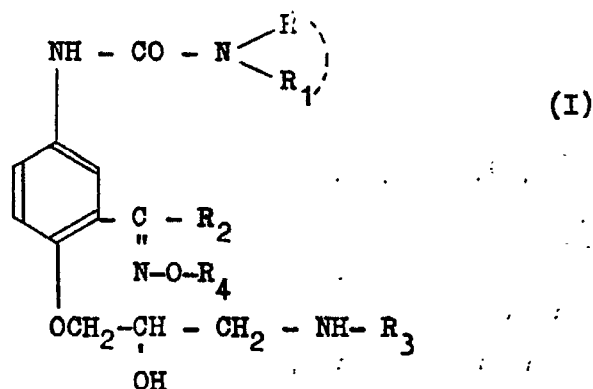
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Austria, con fecha 21 de diciembre de 1973, bajo el número A 10718/73, acogiéndose por lo tanto a los benefi-

30



cios 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:

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



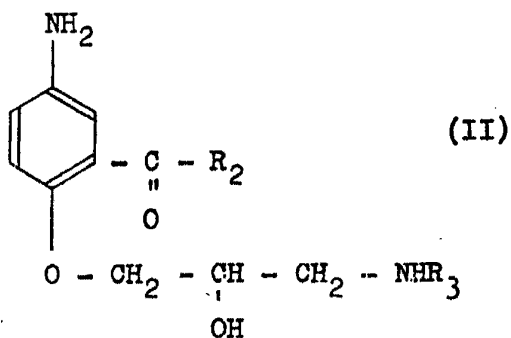
donde R significa hidrógeno o un resto alquilo y R₁ significa hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, aralquilo ó arilo, ó R y R₁ juntos representan un resto hidrocarburo divalente, en caso dado ramificado, con 4 - 7 átomos de carbono en la cadena principal, pudiendo uno o dos de estos átomos de carbono estar sustituido por oxígeno, azufre o nitrógeno, R₂ se define como hidrógeno, un resto alquilo, aralquilo o arilo, R₃ significa un resto alquilo, preferentemente ramificado, o un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o cianoalquilo y R₄ significa hidrógeno, un resto alquilo inferior o un resto aralquilo, así como sus sales farmacéuticamente compatibles, caracterizado porque derivados de 2-acil-fenoxipropilamina de fórmula general II

20

25



5



10

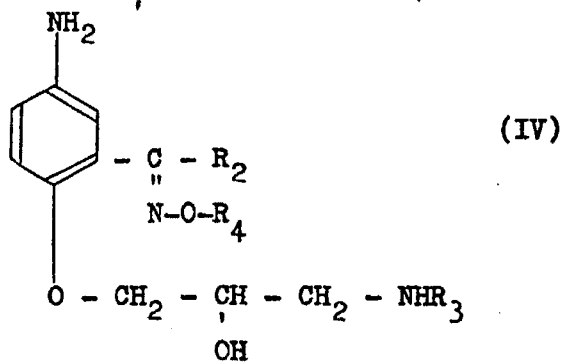
en donde R_2 y R_3 se definen como anteriormente, o sus sales, se hacen reaccionar con hidroxilamina o sus derivados, de fórmula general



15

en donde R_4 se define como anteriormente, o con sus sales, y las oximas resultantes, o bien sus ésteres, de fórmula general

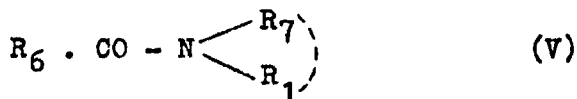
20



25

en donde R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados dados mas arriba, se hacen reaccionar con derivados de ácido carbámico de fórmula general

30





5

en donde R_6 es un átomo de halógeno y R_7 tiene el significado de R, ó R_6 y R_7 juntos representan un ulterior enlace entre C y N, teniendo R y R_1 el significado dado anteriormente, y los compuestos obtenidos de fórmula I se aislan como bases o como sales.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción con la sal hidroxilamínica o sus derivados se efectúa a temperatura ambiente en un disolvente polar.

10

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como disolvente se emplea una mezcla de agua con un alcohol alifático inferior.

15

4^a.- Procedimiento para la obtención de derivados de fenoxipropilamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

25 MAR. 1975

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GOMEZ ACEDO Y C^{IA}
p. p. Firmado L. Gaita Fernández