

PATENTE DE INVENCION

Ref: O.Z. 592.

18 DIC. 1976

CONCEDIDA

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados
de fenoxipropilamina.

III. CL. COYD/461K

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

5

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

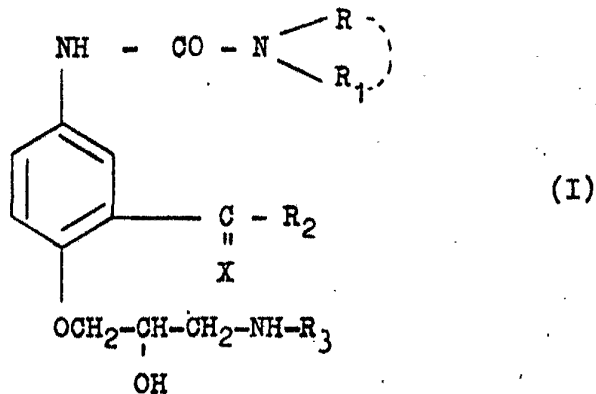
indeseadamente alta de la circulación con catecolaminas propias del cuerpo. Aquí se pudo lograr un progreso esencial mediante el hallazgo de los así llamados β -bloqueadores de efecto cardiosselectivo, esto es, de aquellos que preferentemente desarrollan un efecto solo en los β -receptores del corazón, 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 número 261 582, por lo que sigue existiendo una gran necesidad en hallar β -bloqueadores cardiosselectivos verdaderamente utilizables. En muchos β -bloqueadores se opo-
ne 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 fenoxi-propilamina, de efecto cardiosselectivo, con un grupo ureido en la posición p con relación a la cadena lateral de propilamina (publicación alemana DOS número 2 100 323), que en el núcleo pueden estar sustituidos por restos hidrocarburo, grupos éter, grupos halógeno, trifluormetilo o ciano, así como derivados de fenoxipropilamina, de efecto cardiosselectivo, con agrupación alcanoilamida en la posición p y restos acilo, por ejemplo, en el resto acetilo en la posición q con relación a la cadena lateral de propilamina; vease la patente austriaca número 292 571.

Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que los derivados de fenoxipropilamina, que en la posición p con res-

pecto a la cadena fenoxipropilamina, llevan un grupo ureido y en la posición o un grupo acilo, preferentemente un grupo alcancilo inferior ó un grupo oxima y que corresponden a la fórmula general,

5



10

15

20

25

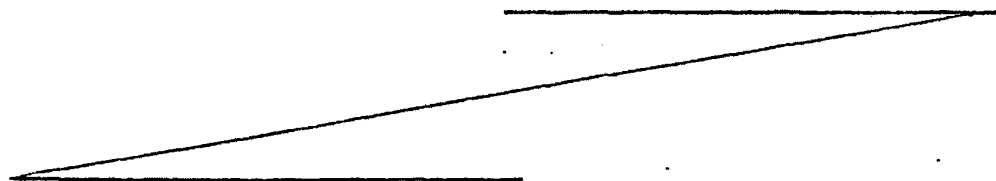
30

donde R significa hidrógeno o un resto alquilo y R₁ significa hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, aralquilo, o arilo, o R y R₁ juntos significan un resto hidrocarburo divalente, en caso dado ramificado, con 4 - 7 átomos de carbono en la cadena principal, pudiendo 1 ó 2 de estos átomos de carbono estar sustituidos por oxígeno, azufre o nitrógeno, R₂ está definido como hidrógeno, un resto alquilo, aralquilo o arilo y R₃ como un resto alquilo preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o ciancalquilo, y X está definido como átomo de oxígeno o el grupo -NOR₄, donde, en el caso de que X sea oxígeno, R₂ no tiene el significado de hidrógeno y R₄ significa hidrógeno, un resto alquilo inferior o un resto aralquilo, así como sus sales, poseen destacadas propiedades β-bloqueadoras cardiosselectivas que, están emparejadas con una eficacia peroral muy buena y segura. Esta última se determina según el método de Dunlop, Shanks, Brit. J. Pharmacol, 32, 201 - 18, 1.968 en el perro despierto. El efecto

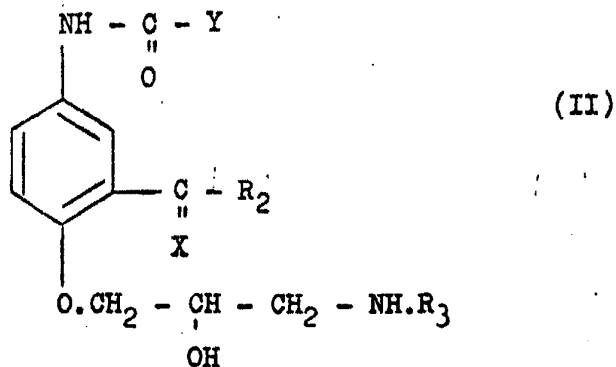
to cardiosselectivo se puede apreciar en que, según el método de Shanks et al., *Cardiología Suppl.* II, 49, 11 (1.966), en el perro narcotizado, el aumento de la frecuencia cardíaca, debida a la isoprenalina, mediante administración previa de estos compuestos es más fuertemente inhibida que el efecto 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 influenciación de los valores de lactato y glucosa aumentados por la isoprenalina (efecto- β_2).

Sorprendentemente los compuestos de fórmula I, a pesar del alto efecto β -bloqueador en la comprobación de la frecuencia cardíaca en el perro despierto según Barrett, Carter, *Brit. J. Pharmacol.* 40, 373-81 (1.970) no muestran ninguna disminución de la frecuencia cardíaca después de la administración peroral de las sustancias, lo que 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 o hasta más reducida que aquella de los β -bloqueadores que se encuentran en el mercado.

El procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I se caracteriza porque derivados del ácido carbónico o bien derivados de ácido tiocarbónico, de fórmula general II



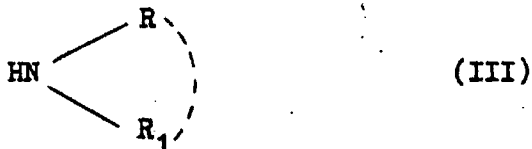
5



10

donde Y significa un grupo alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, ariltio o aralquiltio y R_2 , R_3 y X tienen los significados definidos en la fórmula I, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III

15



20

donde R y R_1 tienen el significado arriba definido, a temperatura ambiente o temperatura más elevada, después de lo cual los compuestos obtenidos de fórmula I se aislan como bases libres o sales.

25

Con preferencia se emplean compuestos de fórmula II, donde Y significa un grupo alcoxi o alquiltio con un máximo de 4 átomos de carbono, un grupo fenoxi o feniltio, ó un grupo benciloxi o benciltio.

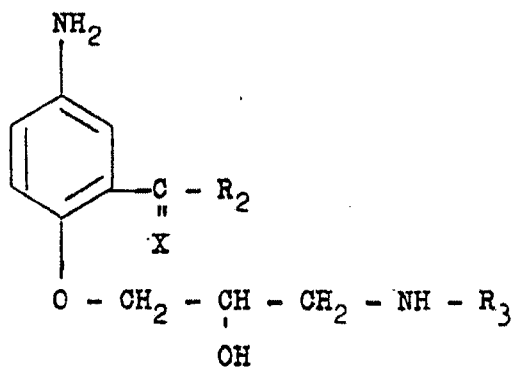
30

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente polar. Como tales se han acreditado, además de dimetilformamida y acetonitrilo, especialmente los alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol y etanol. También se puede trabajar en mezclas de estos disolventes con agua, dándose pre

ferencia a las mezclas de alcoholes alifáticos inferiores y agua como medio de reacción, ya que frecuentemente se aprecia un aumento de la velocidad de reacción. En muchos casos también son las mismas aminas adecuadas como disolventes.

5 En la selección de las condiciones de reacción se ha de tener convenientemente en consideración la naturaleza química del éster de ácido carbamínico. Los compuestos de fórmula II, donde el resto Y es de naturaleza aromática son más propensos a la reacción que aquellos de naturaleza alifática o aralifática. Si, por ejemplo, Y es un grupo feniloxi o feniltio entonces, en la mayoría de los casos, es suficiente la temperatura ambiente para la reacción. Por el contrario, en los compuestos de fórmula II, donde Y es de naturaleza alifática se precisa un calentamiento durante varias horas a temperaturas de alrededor de 100°C para lograr una reacción completa.

10 Para el logro de la reacción según la presente invención no es imprescindible que los compuestos de fórmula II sean aislados como tales, pues también es posible emplear para la ulterior reacción simplemente la mezcla de reacción de la obtención del compuesto de fórmula II, tal y como se obtiene por reacción de derivados de fórmula IV,



con compuestos de cloro de fórmula V,



5 donde Y tiene el significado definido en la fórmula II, y ulterior separación del disolvente.

La separación del disolvente se realiza convenientemente por separación por destilación en vacío. Como disolventes se pueden emplear también, por ejemplo, compuestos de reacción básica, tales como piridina. En forma pura, cristalizada, se pueden obtener los compuestos de fórmula II si la mezcla de reacción en bruto se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetona, el compuesto de fórmula II se hace cristalizar y se separa.

15 De la mezcla de reacción se pueden aislar los compuestos de fórmula I en la forma usual, bien como bases o como sales. Muy favorablemente se desarrolla, debido a la buena tendencia a la cristalización, un aislamiento de los compuestos de fórmula I como sal con ácidos dicarboxílicos, por ejemplo, como fumarato, oxalato o succinato. Naturalmente se puede obtener también todas las demás sales usuales farmacéuticamente compatibles, por ejemplo, los hidroháluros, tales como hidroclo-
20 ruros e hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, ciclohexilsulfamatos, tartratos y citratos, etc.

25 Los compuestos de fórmula I tienen un átomo de carbono asimétrico. Se presentan, 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
30 ácidos ópticamente activos, por ejemplo, ácido tartárico, áci

do camfersulfónico, etc.

Los compuestos de fórmula II con el significado $X = \text{NOR}_4$ se pueden obtener de los correspondientes compuestos con X teniendo el significado de oxígeno, por reacción con sales hidroxilamínicas.

Los compuestos anilino de fórmula IV se obtienen en la forma usual por reacción del fenol correspondiente, en el que el grupo anilino está protegido, por ejemplo, por acilación, con epihalogenohidrina y a continuación con la correspondiente amina con ulterior disociación del grupo acilo protector.

De los compuestos de fórmula I son ventajosos aquellos compuestos en los cuales R está definido como un átomo de hidrógeno o un resto alquilo recto o ramificado con un máximo de 10, convenientemente un máximo de 6, preferentemente un máximo de 4 átomos de carbono.

Para R_1 es la definición más favorable 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. Asimismo son favorables los compuestos en los cuales R y R_1 , junto con el átomo de nitrógeno en posición final del grupo ureido, representan un resto pirrolidino, diazolidino, por ejemplo, imidazolidino, tiazolidino, oxazolidino, piperidino, morfolidino, tetrahidrodiazino, por ejemplo, tetrahidropirimidino, tetrahidrotiazino o homopiperazino. Tienen aquí preferencia los restos pirrolidinos, piperidino y morfolino. R_2 es preferentemente un resto alquilo con un máximo de 6 átomos de carbono o un resto fenilo y, en caso de que X represente el grupo $-\text{NOR}_4$, también un átomo de hidrógeno,

R_3 es ventajosamente un resto alquilo ramificado con 3 - 6 átomos de carbono, un resto cianoalquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-
5 pentilo o ciclohexilo, y R_4 significa hidrógeno, un resto alquilo con un máximo de 6 átomos de carbono o un resto bencilo.

Propiedades especialmente favorables las muestran por lo general los compuestos en los cuales R y R_1 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un resto de alquilo con 1 - 6, preferentemente 1 - 4
10 átomos de carbono o ámbos restos juntos, significan un resto tetrametileno, pentametileno o 3-oxapentametileno, R_2 significa un resto alquilo inferior con 1 - 5 átomos de carbono y, cuando X representa $=NOR_4$, también un átomo de hidrógeno, R_3
15 significa un resto butilo terciario o isopropilo y R_4 significa hidrógeno, un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o bencilo.

Los compuestos de fórmula I se pueden presentar en preparados farmacéuticos como sustancias activas, que se pueden administrar por vía oral, rectal o parenteral. Para esta finalidad se mezclan con los excipientes usuales, farmacéuticamente aceptable, dependiendo la naturaleza del excipiente de la forma de aplicación. Se pueden elaborar en la forma usual a tabletas o grágeas, las sustancias activas mismas se pueden, en caso dado con un disolvente farmacéuticamente aceptable, llenar en cápsulas.

Las sales farmacéuticamente aceptables, solubles, que son capaces de formar soluciones estables, se pueden elaborar a soluciones inyectables. Las sales para ello necesarias se obtienen simplemente de las bases correspondientes de

fórmula I mediante reacción con la cantidad de ácido equivalente. 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, en administración peroral, en 100 mg, en administración intravenosa en forma correspondientemente inferior.

Ejemplo 1

1,0 g de hidrocloreuro de N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-carbamato de fenilo se disuelven en 25 cc de una mezcla 1:1 (partes en volumen) de etanol/agua, se agregan 0,37 g de dietilamina y se deja reposar durante 21 horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción se separa el alcohol por destilación en vacío, el residuo acuoso se agita varias veces con cloroformo, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se evapora en vacío. El residuo oleaginoso se digiere con éter, el cristalizado formado se separa por succión, se lava con éter y se seca.

Rendimiento en N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea: 0,7 g = 80,7 % de la teoría.
P.f. 110 - 112°C.

El hidrocloreuro de N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-carbamato de fenilo, necesario como producto de partida, se puede obtener como sigue:

10,0 g de 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-anilina se disuelven en 100 cc de piridina, se agregan 7 g de carbamato de fenilo y se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente. La solución clara se concentra entonces en vacío, el residuo oleaginoso se recoge en 20 cc de acetona, se inyecta, se mezcla lentamente con 200 cc de agua, el cristalizado precipitado se separa por succión y lavado ul-

teriormente con acetona/agua se seca sobre P_2O_5 .

Después de recristalizar en acetonitrilo funde el hidrocioruro a 176 - 180°C.

Ejemplo 2

5 0,20 g de hidrocioruro de N- γ -acetil-4-(3'-terc. butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenil-carbamato de fenilo se disuelven en 4 cc de una mezcla 1:1 (partes en volumen) de etanol/agua, se agregan 0,1 g de piperidina y se deja reaccionar durante 19 horas a temperatura ambiente. El alcohol se
10 separa entonces por destilación en vacío, la solución acuosa se inyecta, se agrega algo de éter, el cristalizado formado se separa por succión y se seca.

15 Rendimiento en N- γ -acetil-4-(3'-terc. butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenil-N'-pentameten(1,5)-úrea: 0,15 g = 83,6 % de la teoría.

P.f. 132 - 135°C.

Ejemplo 3

20 0,4 g de hidrocioruro de N- γ -acetil-4-(3'-terc. butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenil-carbamato de fenilo se disuelven en 8 cc de una mezcla 1:1 (partes en volumen) de etanol/agua, se agregan 0,18 g de anilina y se calienta durante 60 minutos bajo agitación hasta hervir. El alcohol se
25 separa entonces por destilación en vacío, la solución acuosa se pone alcalina con NaOH 1-n, se inyecta, el cristalizado precipitado se separa por succión y se lava ulteriormente con agua y éter.

Rendimiento en N- γ -acetil-4-(3'-terc. butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenil-N'-fenilúrea: 0,35 g = 95,6 % de la teoría.

P.f. 159 - 164°C.

Ejemplo 4

0,5 g de N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-carbamato de etilo se calientan en 20 cc de piperidina durante 24 horas hasta hervir. La piperidina en exceso se separa entonces por destilación en vacío, el residuo se frota entonces con éter bajo adición de una reducida cantidad de acetona, el cristalizado formado se separa por succión y se lava ulteriormente con éter/acetona.

Rendimiento en N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-pentameten(1,5)-úrea: 0,3 g = 54,1 % de la teoría.

Después de recrystalizar en acetona/éter se obtiene un punto de fusión de 132 - 135°C.

El N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-carbamato de etilo, empleado como producto de partida, se puede obtener en analogía al correspondiente éster de fenilo como sigue:

5,0 g de 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxianilina se mezclan en 50 cc de piridina con 2,4 g de cloroformiato de etilo y se agita durante 1 hora a 80°C. La piridina se separa entonces por destilación en vacío, el residuo cristalino se disuelve en 30 cc de agua, se pone alcalino con NaOH, el cristalizado precipitado se separa por succión, se lava con agua y se seca sobre P₂O₅.

Rendimiento: 6,2 g = 98,8 % de la teoría.

Después de recrystalizar en etanol tiene la sustancia un punto de fusión de 148 - 152°C.

Ejemplo 5

2,0 g de N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-carbamato de bencilo (obtenido del co

respondiente compuesto anilino con cloroformiato de bencilo; p.f. del hidrocioruro: 172 - 175^oC) y 20 cc de piridina se calientan bajo agitación durante 9,5 horas hasta hervir. Seguidamente se separa la piridina en exceso por destilación en vacío, el residuo oleaginoso se recoge en éter, se inyecta y para completar la cristalización se deja reposar a temperatura ambiente. La N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenol-N'-pentameten-(1,5)-úrea precipitada se separa por succión, se lava con éter y se seca.

Rendimiento: 0,95 g = 44,9 % de la teoría.

P.f. de la base: 132 - 135^oC.

Ejemplo 6

3,0 g de 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-anilina se disuelven en 15 cc de piridina, se agregan 2,4 g de cloruro de monotiocarbonato de S-fenilo y se agita durante 1 hora a 90^oC. Después se separa el disolvente por destilación en vacío.

El N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenilcarbomato de tiofenilo en bruto obtenido se disuelve en 30 cc de etanol y 15 cc de agua, se agregan 7,8 g de dietilamina y se deja reaccionar durante 23 horas a temperatura ambiente. El alcohol se separa entonces por destilación en vacío, la solución acuosa se alcaliniza con NaOH, se agita varias veces con cloruro metilénico, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora en vacío.

El residuo cristaliza al frotar con acetona/éter. La N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea así obtenida se separa por succión y se lava ulteriormente con acetona/éter.

Rendimiento: 2,15 g = 52,9 % de la teoría.

P.f.: 110 - 112°C.

Ejemplo 7

1,03 g de N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-(3'-terc.bu-
tilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenilcarbamato de fenilo, ob-
tenido por reacción de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-
5 hidroxi)-propoxi \int -fenil-carbamato de fenilo con hidrocioruro
de hidroxilamina en metanol/agua se mezclan con 0,76 g de pi-
peridina y 4 cc de agua y se hace reaccionar durante 17 horas
a temperatura ambiente. El disolvente se separa entonces
10 por destilación en vacío, el residuo se mezcla con agua, la
separación oleaginosa se inyecta, el cristalizado formado se
separa por succión, se lava con agua y se seca sobre P₂O₅.
Rendimiento en N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butil-
amino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N-pentameten-(1,5)-úrea:
15 0,8 g = 86,0 % de la teoría.

P.f. del fumarato: 170 - 173°C.

Ejemplo 8

1,03 g de N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-(3'-terc.bu-
tilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-carbamato de fenilo, ob-
tenido por reacción de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-
20 hidroxi)-propoxi \int -fenil-carbamato de fenilo con hidrocioru-
ro de hidroxilamina en solución metanólica, se mezclan en 10
cc de etanol y 5 cc de agua con 0,81 g de dietilamina y se de-
ja reaccionar durante 20 horas a temperatura ambiente. El di-
25 solvente se separa por destilación en vacío, el residuo se
pone alcalino con NaOH 1-n, la base precipitada se extrae con
éster acético y la fase orgánica se elabora en la forma usual.
Rendimiento en N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butil-
amino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dietylúrea: 0,85 g =
30 94,15 % de la teoría.

Mediante disolución en acetona y mezclado con solución acetónica de ácido fumárico se obtiene de ésta el fumarato cristalizado. P.f. 209 - 212°C.

En analogía a los ejemplos 1 - 6 se obtienen:

5 N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenilúrea.

P.f. del hidrocloreuro: 195 - 197°C.

N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea

10 P.f.: 121 - 122°C.

N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metilúrea

P.f.: 132 - 134°C.

15 N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-etilúrea

P.f. del fumarato: 196 - 198°C.

N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-isopropilúrea

P.f.: 87 - 90°C.

20 N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-butilúrea

P.f.: 126 - 129°C.

N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-sec.butilúrea

25 P.f.: 80 - 82°C.

N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-terc.butilúrea. P.f.: 123 - 125°C.

N- \int 3-acetil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea

P.f. : 103 - 107°C.

5 N- \int 3-acetil-4-(3'-ciclopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -N'-dimetilúrea

P.f.: 80 - 83°C.

N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-metil-N'-etilúrea

P.f.: 90 - 93°C.

10 N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-metil-N'-butilúrea

P.f.: 84 - 86°C.

N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-di-n-butilúrea

15 La base cristaliza en dos modificaciones:

P.f. (en éter: 81 - 83°C)

P.f. (en metanol/agua): 113 - 115°C.

N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-di-n-propilúrea

20 P.f.: 83 - 86°C.

N- { 3-acetil-4- \int 3'-(2"-ciano-propil(2")-amino)-2'-hidroxi \int -propoxi } -fenil-N'-di-etilúrea

P.f.: 89 - 92°C.

25 N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-tetrametilen(1,4)-úrea

P.f. del fumarato: 218 - 220°C.

N- \int 3-propionil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -
-fenilúrea

P.f. del fumarato: 204 - 207°C.

N- \int 3-propionil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -
-fenil-N'-metil-úrea

5

P.f. del fumarato: 134 - 136°C.

N- \int 3-propionil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -
-fenil-N'-dietilúrea

P.f.: 107 - 109°C.

10

N- \int 3-propionil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -
-fenil-N'-dimetilúrea

P.f. del fumarato: 199 - 202°C.

N- \int 3-propionil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -
-fenil-N'-tetrametilen(1,4)-úrea

15

P.f. del fumarato: 208 - 211°C.

N- \int 3-propionil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -
-fenil-N'-3-oxa-pentametilen(1,5)-úrea

P.f. del fumarato: 193 - 195°C.

N- \int 3-butiril-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fe
nil-N'-pentametilen(1,5)-úrea

20

P.f. del fumarato: 167 - 170°C.

N- \int 3-fenilacetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -
-fenil-N'-pentametilen(1,5)-úrea

P.f.: 117 - 118°C.

25

N- \int 3-benzoil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fe
nil-N'-pentametilen(1,5)-úrea. P.f.: 120 - 123°C.

N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fe-
nil-N'-metil-N'-isopropilúrea

P.f.: 105 - 107°C.

5 N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fe-
nil-N'-etil-N'-propilúrea

P.f. del fumarato: 176 - 178°C.

N- \int 3-butiril-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fe-
nil-N'-dietil-úrea

P.f.: 56 - 58°C.

10 N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fe-
nil-N'-metil-N'-bencilúrea

P.f.: 121 - 123°C.

En forma análoga a los ejemplos 7 y 8 se pueden ob-
tener:

15 N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidro-
xi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea

P.f.: 183 - 187°C.

N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidro-
xi)-propoxi \int -fenil-N'-tetrametilen(1,4)-úrea

20 P.f.: 185 - 188°C.

N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-
-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea

P.f. del fumarato: 175 - 178°C.

25 N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidro-
xi)-propoxi \int -fenilúrea

P.f. del fumarato: 217 - 220°C.

N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-metilúrea
P.f.: 104 - 106°C.

5 N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-etilúrea
P.f.: 108 - 110°C.

N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-sec.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetilúrea
P.f. del fumarato: 192 - 195°C (descomposición).

10 N-{3-(1'-hidroximino-etil-4- \sphericalangle 3'-(2"-hidroxi-metilpropil-(2")-amino)-2'-hidroxi \sphericalangle -propoxi }-fenil-N'-dimetilúrea.
P.f.: 174 - 176°C.

15 N- \sphericalangle 3-(1'-butoximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dimetilúrea
P.f. del fumarato: 163 - 166°C.

N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-dipropilúrea
P.f. del fumarato: 163 - 166°C.

20 N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-sec.butilúrea
P.f. del fumarato: 225 - 228°C.

N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-butilúrea
P.f.: 93 - 95°C.

25 N- \sphericalangle 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \sphericalangle -fenil-N'-terc.butilúrea.
P.f. del fumarato: 222 - 225°C.

N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dibutilúrea

P.f. del fumarato: 171 - 174°C.

5 N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-isopropilúrea

P.f.: 189 - 191°C.

N- \int 3-(1'-metoximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea

P.f. del fumarato: 163 - 167°C.

10 N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-metil-N'-isopropilúrea

P.f.: 145 - 148°C.

N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-metil-N'-butilúrea

15 P.f. del fumarato: 137 - 139°C.

N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-metil-N'-etilúrea

P.f. del fumarato: 212 - 216°C.

20 N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dietilúrea

P.f.: 127 - 128°C.

N- \int 3-(1'-benziloximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea

P.f. del fumarato: 164 - 167°C.

25 N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea

P.f.: 169 - 172°C.

N- γ -3-(1'-hidroximino)-metil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi γ -fenil-N'-dietilúrea
P.f.: 158 - 161°C.

5 N- γ -3-(1'-hidroximino)-propoxi-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi γ -fenil-N'-dietilúrea
P.f. del fumarato: 210 - 212°C.

N- γ -3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi γ -fenil-N'-dipropilúrea
P.f. del fumarato: 205 - 206°C.

10 N- γ -3-(1'-hidroximino)-butil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi γ -fenil-N'-dietilúrea
P.f. del fumarato: 178 - 180°C.

N- γ -3-(1'-hidroximino)-propil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi γ -fenil-N'-pentamétilen-(1,5)-úrea
15 P.f. del fumarato: 156 - 158°C.

N- γ -3-(1'-hidroximino)-propil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi γ -fenil-N'-dimetilúrea
P.f.: 86 - 88°C.

20 N- γ -3-(1'-hidroximino)-butil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi γ -fenil-N'-pentamétilen-(1,5)-úrea
P.f. del fumarato: 148 - 150°C.

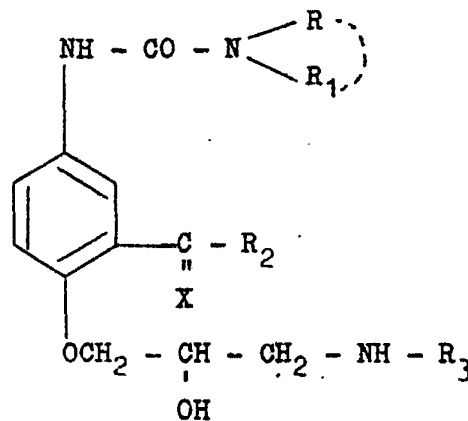
N- γ -3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi γ -fenil-N'-fenilúrea
P.f.: 105 - 108°C.

25 N- γ -3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi γ -fenil-N'-metil-N'-ciclohexil-úrea
P.f. del fumarato: 166 - 168°C.

- N O T A -

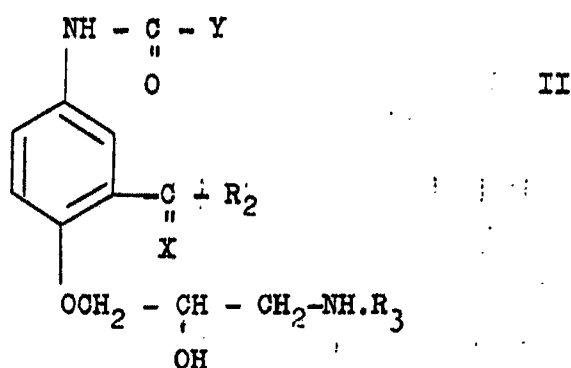
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarla en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Austria, con fecha 20 de noviembre de 1974, bajo el número A 9308/74, 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:

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

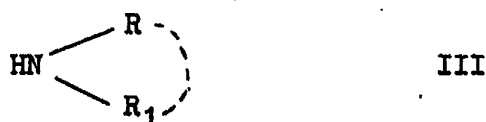


donde R significa hidrógeno o un resto alquilo y R₁ significa hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, aralquilo, o arilo, o R y R₁ juntos significan un resto hidrocarburo divalente, en caso dado ramificado, con 4 - 7 átomos de carbono en la cadena principal, pudiendo 1 ó 2 de estos átomos de car

bono estar sustituidos por oxígeno, azufre o nitrógeno, R_2 está definido como hidrógeno, un resto alquilo, aralquilo o arilo y R_3 como un resto alquilo preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o cianoalquilo, y X está definido como átomo de oxígeno o el grupo $-NOR_4$, donde, en el caso de que X sea oxígeno, R_2 no tiene el significado de hidrógeno y R_4 significa hidrógeno, un resto alquilo inferior o un resto aralquilo, así como sus sales, caracterizado por-
que derivados del ácido carbónico o bien derivados de ácido tiocarbónico, de fórmula general II,



20 donde Y significa un grupo alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, ariltio o aralquiltio y R_2 , R_3 y X tienen los significados definidos en la fórmula I, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III



donde R y R_1 tienen el significado arriba definido, a temperatura ambiente o temperatura más elevada, después de lo cual los compuestos obtenidos de fórmula I se aislan como bases libres o sales.

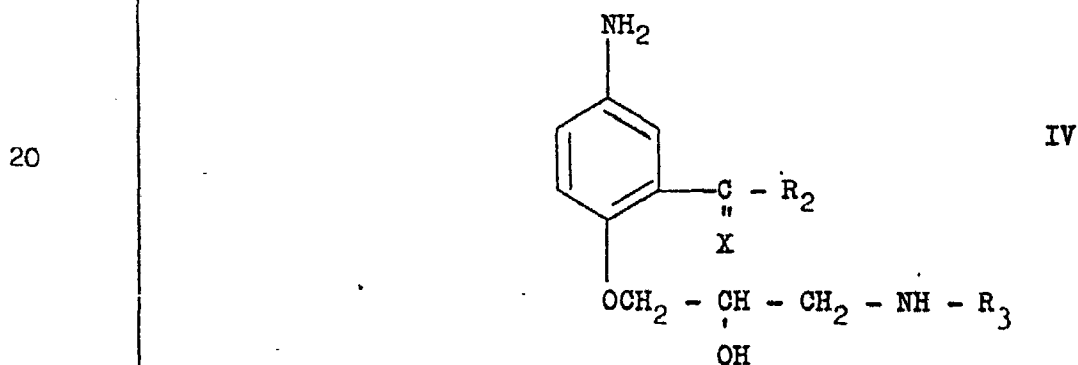
30 2*.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

terizado porque en los compuestos de fórmula II Y significa un grupo alcoxi o alquiltio con un máximo de 4 átomos de carbono, un grupo feniloxi o feniltio, un grupo benciloxi o benciltio.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se efectúa en una mezcla de alcoholes alifáticos inferiores y agua, como medio de reacción.

10 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque para la reacción se emplean compuestos de fórmula II donde Y significa un resto feniloxi o feniltio, efectuándose la reacción a temperatura ambiente.

15 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como producto de partida se emplea el compuesto en bruto de fórmula II, que se obtiene por reacción de derivados anilino de fórmula,



25 donde X, R₂ y R₃ tienen el significado definido en la fórmula I, con compuestos de cloro de fórmula,



30 donde Y tiene el significado definido en la fórmula II, en

un disolvente, después de separar este último.

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

5

Esta Memoria consta de 25 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

19 NOV. 1975

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT

L. GÓMEZ ACEBO Y GONZÁLEZ
p. p. Firmados L. Gómez Acebo y González

