Int. Cl.²: C07C, C07D//461K

PATENTE DE INVENCION

Ref: O.Z. 594. 21 DIC. 1976

COPIA

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de fenoxipropilamina.

=========

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 cardíacas que originalmente o sintomáticamente se pueden explicar por una solici

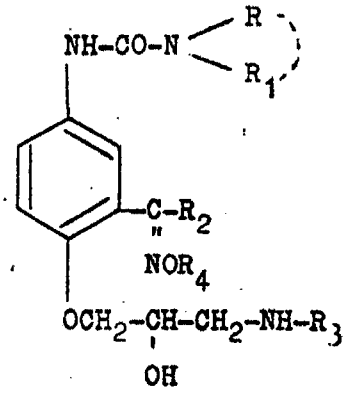
tud indeseadamente alta de la circulación con catecolaminas propias del cuerpo. Aquí se pudo lograr un progreso esencial mediante el hallazgo de los así llamados β-bloqueadores de efecto cardioselectivo, esto es, de aquellos que preferentemente desarrollan un efecto solo en los β-receptores del corazón, 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 cardioselectivos 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 fenoxi-propilamina, de efecto cardioselectivo, 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 sustituídos por restos hidrocarburo, grupos éter, grupos halógeno, trifluormetilo o ciano, así como derivados de fenoxipropilamina, de efecto cardioselectivo, con agrupación alcanoilamida en la posición p y restos acilo, por ejemplo, el resto acetilo en la posición o con relación a la cadena lateral de propilamina; veáse la patente austriaca número 292 671.

Además se conocen β-bloqueadores con estructura de

fenoxipropilamina que, en la posición o con respecto a la cadena lateral de propilamina, llevan una cadena lateral oxima y en el núcleo, en caso dado, en posición arbitraria, pueden estar sustituídos por uno o varios átomos de halógeno, grupos nitro, grupos arilo, alcanoilamino, alquilo ó alcoxi. Vease la patente austriaca nº 286 963.

Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que los derivados de fenoxipropilamina, que en la posición p con respecto a la cadena fenoxipropilamina llevan un grupo ureido y en la posición o un grupo oxima, en caso dado sustituido, y que corresponden a la fórmula general



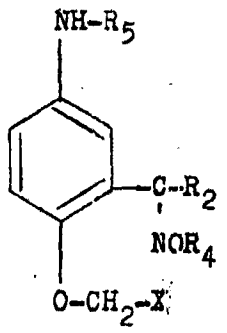
(I)

donde R significa hidrógeno o un resto alquilo y R_1 significa hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, aralquilo, o arilo, o R y R_1 juntos significan un resto hidrocarburo bivalente, en caso dado ramificado con 4 - 7 átomos de carbono en la cadena principal, pudiendo uno ó dos de estos átomos de carbono estar sustituídos por oxígeno, azufre o nitrógeno, R_2 está definido como átomo de hidrógeno, un resto alquilo, aralquilo o arilo, R_3 como un resto alquilo preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o cianoalquilo y R_4 como un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior ó

resto aralquilo así como sus sales, poseen destacadas propiedades β-bloqueadoras cardioselectivas 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 cardioselectivo 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 sanguinea 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 de p-aminofenol de fórmula general

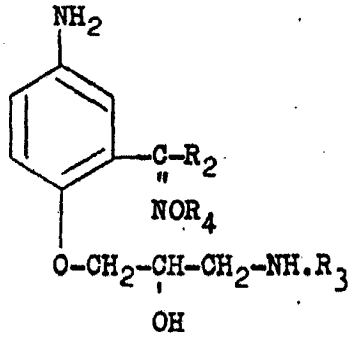


(II)

donde R_2 y R_4 tienen el significado definido en la fórmula I, R_5 significa hidrógeno o el grupo $-CO-N\begin{matrix}R\\R_1\end{matrix}$ y X significa el grupo $-CH-CH_2$ (O) ó $-CH(OH)-CH_2-Hal$, donde Hal está definido como cloro, bromo o iodo y R y R_1 tienen la definición de arriba, o las mezclas de los compuestos de fórmula II, donde X tiene ambas definiciones indicadas, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general

$$H_2N - R_3 \qquad \text{(III)}$$

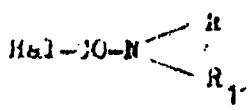
donde R_3 tiene el significado definido en la fórmula I, a temperatura ambiente o temperatura más elevada, en los compuestos obtenidos de fórmula general



(IV)

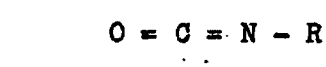
donde R_2, R_3 y R_4 tienen el significado arriba definido, en caso necesario, se introduce, bién mediante un haluro de ácí

do carbamídico de fórmula general



(V)

donde R y R_1 tienen el significado arriba indicado y Hal significa halógeno, o bién mediante un isocianato de fórmula general



(VI)

donde R_1 tiene el significado arriba definido, el grupo ureido y las bases obtenidas, de fórmula I, se transforman en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

Como temperatura más elevada se considera un margen de 30 a 150°C, preferentemente de 30 a 120°C.

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente polar en presencia de agua. Mediante la adición de agua se logra un aumento apreciable de la velocidad de reacción, de manera que resulta posible un acortamiento del tiempo de reacción o bien ura reducción de la temperatura de reacción necesaria.

Como disolventes polares son especialmente adecuados los alcoholes alifáticos inferiores, tales como metanol, etanol, además, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, y acetonitrilo. También es posible emplear la amina de fórmula III como disolvente.

La cantidad de agua agregada, referido al disolvente polar, puede ascender desde pocos porcientos hasta aquella cantidad en la cual aun se puede lograr homogeneidad de la mezcla de reacción durante la reacción. Así, por ejemplo, es utilizable una adición de agua de aproximadamente 1:1, referido al disolvente, dependiendo en principio la cantidad de agua

de las propiedades hidrofilas del producto de partida y de los productos finales.

Si se ha de trabajar a temperatura más elevada, la reacción se realizará ventajosamente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción empleada. Si el disolvente, o la amina de fórmula III es volátil a la temperatura de reacción empleada, se deberá efectuar la reacción en un sistema cerrado.

En la selección de las condiciones de reacción se tendrá convenientemente en consideración que los epóxidos de fórmula II son más capaces de reacción que las halogenohidrinas de fórmula II. Para estas últimas se han de emplear por lo tanto, en comparación con los epóxidos, condiciones de reacción más severas, por ejemplo, prolongación del tiempo de reacción y/o elevación de la temperatura de reacción.

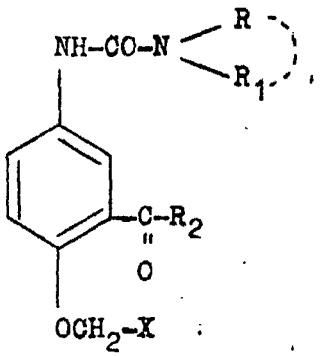
Para la transformación, en caso dado ulterior, del grupo amino en los compuestos de fórmula II en el grupo ureido se recomienda trabajar en un disolvente de reacción básica, por ejemplo, piridina.

De la mezcla de reacción se pueden aislar los compuestos de fórmula I en la forma usual, bien como bases o como sales. Debido a la buena tendencia a la cristalización se desarrolla un aislamiento de los compuestos de fórmula I como sal con ácidos dicarboxílicos, por ejemplo, como fumarato, oxalato o succinato. Naturalmente se pueden preparar también todas las demás sales usuales farmacéuticamente compatibles, tales como hidrocloruros e hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, ciclohexilsulfamatos, tartratos y citratos.

Los compuestos de fórmula I poseen 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 ácidos ópticamente activos, por ejemplo, ácido tartárico, ácido camfersulfónico, etc.

Los compuestos de fórmula II, necesarios como productos de partida, son nuevos. Se pueden obtener por reacción de los compuestos de fórmula general



(VII)

donde R, R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la fórmula I y X tiene el significado definido en la fórmula II, con derivados de hidroxilamina de fórmula general

$$H_2N-O-R_4 \qquad \text{(VIII)}$$

donde R_4 tiene el significado definido en la fórmula I. Aquí se obtienen los epóxidos de fórmula general II si los epóxidos de fórmula general VII se hacen reaccionar con bases de hidroxilamina de fórmula general VIII, ó bién, al emplear las sales de los mismos, en presencia de un equivalente de álcali; las halogenohidrinas de fórmula II se forman si las halogenohidrinas o los epóxidos de fórmula VII se hacen reaccionar con las sales de hidrácido halogenado de los derivados de hidroxilamina de fórmula general VIII. Si se emplean los epóxidos de fórmula VII abre el hidrácido halogenado, que

se libera con los hidrohaluros de hidroxilamina en la reacción de oximinación, el anillo epóxido bajo formación de las halogenohidrinas de fórmula II.

Las sustancias de fórmula general VII se obtienen según métodos usuales. Asi se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de las correspondientes N-(3-acil-4-hidroxi)-fenilúreas con epihalogenohidrinas en presencia de lejías alcalinas.

Para la obtención de los compuestos de fórmula general VII, donde R_2 significa hidrógeno, se parte convenientemente del 5-nitrosalicil-aldehido, el grupo aldehido se protege por acetalización, se reduce al correspondiente aminoaldehidoacetal, se hace reaccionar con los derivados de ácido carbamídico deseado a la úrea, se efectúa a continuación la reacción con epihalogenohidrina y finalmente se libera de nuevo el grupo aldehido.

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, tetrahidro

pirimidino, tetrahidrotiazino o homopiperazino. Tienen aquí preferencia los restos pirrolidinos, piperidino y morfolino. R_2 es preferentemente un átomo de hidrógeno, un resto alquilo con un máximo de 6 átomos de carbono o un resto fenilo. R_3 es ventajosamente un resto alquilo ramificado con 3 - 6 átomos de carbono, un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y R_4 significa hidrógeno, un resto alquilo con máximo 6 átomos de carbono ó 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 hidróge no o un resto de alquilo con 1 - 6, preferentemente 1 - 4 átomos de carbono o ambos restos juntos, significan un resto tetrametileno, pentametileno ó 3-oxapentametileno, R_2 significa un átomo de hidrógeno ó un resto alquilo inferior con 1 - 5 átomos de carbono, R_3 significa un resto butilo terciario o isopropilo y R_4 significa hidrógeno, un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono ó 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 aceptables, 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 necesa-

rias 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

3,0 g de N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea, p.f. 123 - 125°C, se hacen reaccionar con una mezcla de 7,5 cc de terc.butilamina y 7,5 cc de agua durante 16 horas a temperatura ambiente. La amina en exceso se separa entonces por destilación en vacío, el residuo oleginoso se frota con agua, el cristalizado formado se separa por succión, se lava con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo. Se obtienen asi 2,4 g, lo que corresponde a un 72,5 % de la teoría.

De la base se pueden obtener por adición de la cantidad calculada de ácido fumárico un fumarato cristalizado, p.f. 209 - 212°C.

La obtención de la clorohidrina empleada como producto de partida se logra de la manera siguiente:

10,0 g de N-[3-acetil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea (p.f. 144 - 146°C) se disuelven en 170 cc de metanol, se agrega una solución de 2,2 g de hidrocloruro de hidroxilamina en 10 cc de agua y se deja reaccionar durante 15 horas a temperatura ambiente. Después se separa el metanol por destilación en vacío, se agrega agua y algo de éter, se inyecta, el cristalizado precipitado se separa por succión, se lava con agua y se seca sobre P_2O_5.

Rendimiento en N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea: 9,0 g, lo que corresponde a un 86,3 % de la teoría. P.f. 123 - 125°C.

Se puede obtener también de la manera siguiente:

1,0 g de N-[3-acetil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea (p.f. 72 - 74°C) se disuelven en 10 cc de metanol, se agregan 0,25 g de hidrocloruro de hidroxiamina disueltos en 1 cc de agua y se deja reaccionar durante 17 horas a temperatura ambiente. El metanol se separa por destilación en vacío, el residuo oleginoso se frota con agua bajo adición de cloruro metilénico, el cristalizado formado se separa por succión, se lava con agua y se seca sobre P_2O_5.

Rendimiento en N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea 0,7 g = 60 % de la teoría. P.f. 123 - 125°C.

Ejemplo 2

3,2 g de N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea se hacen reaccionar en una mezcla de 10 cc de terc.butilamina y 10 cc de agua durante 4 horas a temperatura ambiente. La amina en exceso se destila a continuación en vacío, el residuo oleginoso se mezcla con agua, se inyecta, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, el cristalizado formado se separa por succión, se lava con agua y se seca sobre P_2O_5.

Rendimiento en N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea: 2,7 g = 68,7 % de la teoría; p.f. del fumarato: 209 - 212°C.

La obtención del producto de partida se logra de la manera siguiente:

3,05 g de N-[3-acetil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi]-

-fenil-N'-dietilúrea se disuelven en 30 cc de metanol, se agrega una solución de 0,8 g de hidrocloruro de hidroxilamina en 3 cc de agua. Seguidamente se agrega bajo agitación lejía sódica 1-n de manera que en la mezcla de reacción se ajuste un pH de 6. Después de 2 horas ha terminado la adición de lejía, habiéndose consumido la cantidad estoquiométrica de lejía. Se sigue agitando aún durante una hora, el metanol se separa entonces por destilación, la solución acuosa se agita con éster acético, la fase acuosa se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora en vacío. Rendimiento: 3,2 g de N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea.

Ejemplo 3

0,2 g de N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metilúrea se hacen reaccionar en una mezcla de 2 cc de terc.butilamina y 2 cc de agua durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se elabora en la forma descrita en los ejemplos anteriores. Rendimiento en N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metilúrea: 0,2 g = 89,4 % de la teoría; p.f. 104 - 106°C. La obtención del producto de partida se logra como sigue:

1,3 g de N-[3-acetil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi]-fenil-N'-metilúrea se mezclan con 0,4 g de hidrocloruro de hidroxilamina (en 3 cc de agua) y se deja reaccionar durante 18 horas a temperatura ambiente. El metanol se separa por destilación en vacío, el residuo se mezcla con agua, se agita con éster acético, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora en vacío.

Rendimiento: 0,8 g.

Mediante frotado con acetona se obtiene de este/ la N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metilúrea cristalizada. P.f. 147 - 151°C.

Ejemplo 4

1,0 g de N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea se hacen reaccionar en 5 cc de sec.butilamina y 5 cc de agua durante 23 horas a temperatura ambiente. A continuación se evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo oleginoso se mezcla con acetona, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, se agrega poco etanol y el cristalizado asi obtenido se separa por succión.

Rendimiento en N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-sec.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea: 0,45 g = 40,5 % de la teoría. P.f. del fumarato 192 - 195°C.

Ejemplo 5

1,85 g de N-[3-(1'-hidroximino)-propil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea se disuelven en una mezcla de 10 cc de etanol y 10 cc de agua, se mezcla con 2,02 g de terc.butilamina y se calienta durante 30 minutos hasta hervir. El disolvente se separa entonces por destilación, el residuo se mezcla con agua, se acidifica con HCl 1-n, se agita varias veces con acetato de etilo y a solución acuosa se pone alcalina con NaOH 1-n y nuevamente se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se separa por destilación en vacío.

Rendimiento en N-[3-(1'-hidroximino)-propil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea: 1,45 g = 64,5 % de la teoría.

De la base se puede cristalizar en solución acetó-

nica el fumarato mediante adición de ácido fumárico. P.f. 210 - 212°C.

Ejemplo 6

1,0 g de 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi-anilina se hacen reaccionar con 4,0 cc de terc. butilamina y 3 cc de agua durante 7 horas, la amina en exceso se separa por destilación en vacío, el residuo se extrae varias veces con éster acético, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra por evaporación en vacío. El residuo oleginoso cristaliza al frotar con éter.

Rendimiento en 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-anilina: 0,95 g = 83,2 % de la teoría; p. f. (en acetona): 138 - 140°C.

0,5 g de la 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-anilina se mezclan en 5 cc de piridina con 0,25 g de cloruro de ácido dietilcarbámico y se hace reaccionar durante 48 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación en vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae con éster acético, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se separa por destilación en vacío.

Rendimiento en N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea: 0,3 g = 45,0 % de la teoría.

De la base asi obtenida se puede preparar el fumarato en la forma usual. P.f. 209 - 212°C.

La obtención del producto de partida se logra de la manera siguiente:

3,0 g de 3-acetil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi-anilina se mezclan en 30 cc de metanol con 2,55 g de hidrocloruro de hidroxilamina en 3 cc de agua y se hace reaccionar du-

rante 17 horas a temperatura ambiente. El metanol se separa entonces por destilación en vacío, el residuo se mezcla con 10 cc de agua, la solución clara se pone alcalina con 9,0 cc de lejía sódica 4-n, la base precipitada se inyecta y el cristalizado obtenido se separa por succión después de algún tiempo. Rendimiento en 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-cloro-2'-hidroxi)-propoxi-anilina: 2,45 g = 76,9 % de la teoría. P.f. (en etanol/éter) 114 - 117°C.

Ejemplo 7

0,5 g de 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi-anilina, obtenida según el ejemplo 6, se hacen reaccionar en 20 cc de etanol absoluto con 0,22 g de fenilisocianato durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se disuelve en acetona, se mezcla con la cantidad calculada de ácido fumárico, se concentra por evaporación y se digiere con éter. El cristalizado formado se extrae con etanol bajo calor de ebullición y la parte insoluble se separa por succión. Rendimiento en fumarato de N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-fenilúrea: 0,35 g = 43,8 % de la teoría. P.f. 167 - 170°C.

En analogía a los ejemplos 1 a 7 se pueden obtener:

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea:
P.f. del hidrocloruro: 208 - 211°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-tetrametilen-(1,4)-úrea:
P.f.: 185 - 188°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-pentametilen-(1,5)-úrea:
P.f. del fumarato: 170 - 173°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea:
P.f. del fumarato: 175 - 178°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenilúrea:
P.f. del fumarato: 217 - 220°C.

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

N-{3-(1'-hidroximino)-etil-4-[3'-(2"-hidroximetil-propil-(2")-amino)-2'-hidroxi]-propoxi}-fenil-N'-dimetilúrea:
P.f.: 174 - 176°C.

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

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

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

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

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

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dibutilúrea:
P.f. del fumarato: 171 - 174°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-isopropilúrea:
P.f.: 87 - 90°C.

N-[3-(1'-metoximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea.
P.f. del fumarato: 163 - 167°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-N'-isopropilúrea:
P.f.: 145 - 148°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-N'-butilúrea:
P.f. del fumarato: 137 - 139°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-N'-etilúrea:
P.f. del fumarato: 212 - 216°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilúrea:
P.f.: 127 - 128°C.

N-[3-(1'-benciloximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea:
P.f. del fumarato: 164 - 167°C.

N-[3-(1'-hidroximino)-metil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetilúrea:
P.f.: 169 - 172°C.

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

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

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

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

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

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

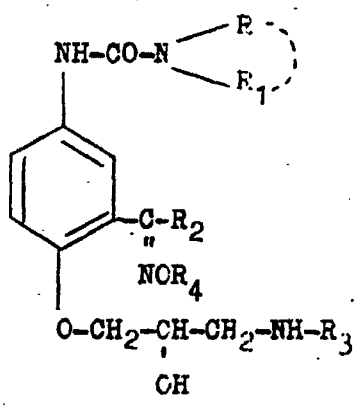
N-[3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-N'-ciclohexilúrea:
P.f. del fumarato: 166 - 168°C.

- N O T A -

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 22 de noviembre de 1.974, bajo el número A-9391/74, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que concedan 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:

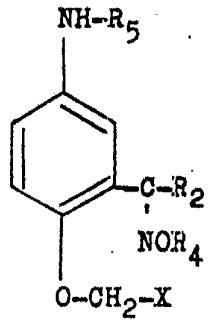
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de fenoxipropilamina de fórmula general



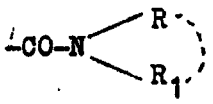
(I)

donde R significa hidrógeno o un resto alquilo y R_1 significa hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, aralquilo, o arilo, o R y R_1 juntos significan un resto hidrocarburo bivalente, en caso dado ramificado con 4 - 7 átomos de carbono en la cadena principal, pudiendo uno ó dos de estos átomos de carbono estar sustituídos por oxígeno, azufre o nitrógeno, R_2 está definido como un átomo de hidrógeno, un resto alquilo,

aralquilo o arilo, R_3 como un resto alquilo preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o cianoalquilo y R_4 como un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior ó resto aralquilo, asi como sus sales, caracterizado porque derivados de p-aminofenol de fórmula general

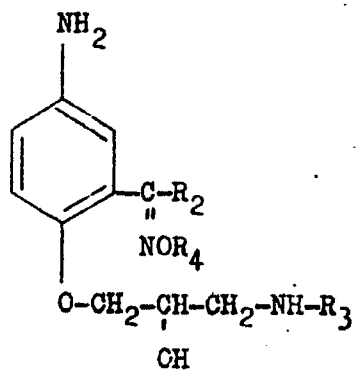


(II)

donde R_2 y R_4 tienen el significado definido en la fórmula I, R_5 significa hidrógeno o el grupo  y X significa el grupo $-CH-CH_2$ (O) ó $-CH-CH_2-Hal$ (OH), donde Hal está definido como cloro, bromo o iodo y R y R_1 tienen la definición de arriba, o las mezclas de los compuestos de fórmula II, donde X tiene ambas definiciones indicadas, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general

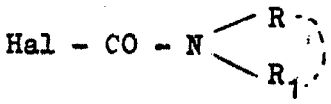
$$H_2N - R_3 \qquad \text{(III)}$$

donde R_3 tiene el significado definido en la fórmula I, a temperatura ambiente o temperatura más elevada, en los compuestos obtenidos de fórmula general



(IV)

donde R_2, R_3 y R_4 tienen el significado arriba definido, en caso necesario, se introduce, bién mediante un haluro de ácido carbamídico de fórmula general



(V)

donde R y R_1 tienen el significado arriba indicado y Hal significa halógeno, o bién mediante un isocianato de fórmula general

(VI)

donde R_1 tiene el significado arriba definido, el grupo ureido y las bases obtenidas, de fórmula I, se transforman en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los compuestos de fórmula II con aquellos compuestos de fórmula III se efectúa a temperaturas de 30 a 120°C.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción de los compuestos de fórmula II con aquellos de fórmula III se efectúa en una mezcla de un disolvente polar con agua, seleccionándose la cantidad de agua en proporción con la cantidad del disolvente de mane-

ra que se obtenga una mezcla de reacción homogénea.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como disolvente se emplea la amina de fórmula III.

5ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de fenoxipropilamina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

21 NOV. 1975

Madrid

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT

L. GOMEZ ACEBO Y POBIL
p.p. El mandatario L. Gaeta Fernández