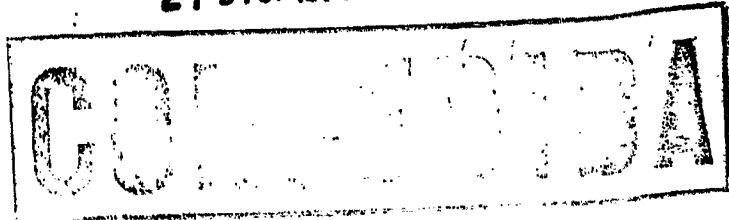


442895 3.ª COPIA

PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: O.Z. 596.

27 DIC. 1976



Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados
de fenoxipropilamina.

Int. Cl.²: C07C/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 cardíacas que originalmente o sintomáticamente se pueden explicar por una solicitud indeseada

5

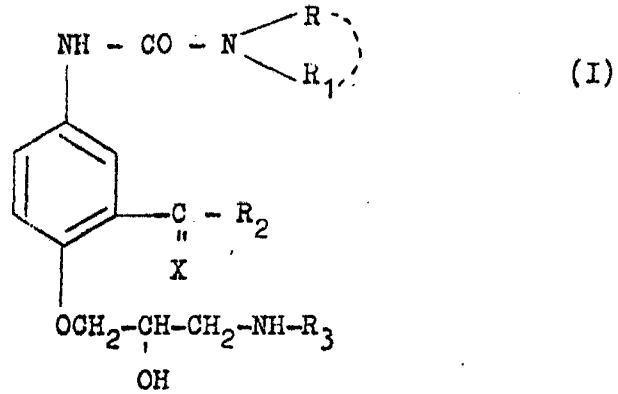
mente alta de la circulación con catecolaminas propias del cuerpo. Aquí se pudo lograr un progreso esencial mediante el hallazgo de los así llamados β -bloqueadores de efecto cardiorselectivo, esto es, de aquellos que preferentemente desarrollan un efecto solo en los β -receptores del corazón, pero que 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 influencia 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 cardiorselectivos 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 cardiorselectivo, con un grupo ureído 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 cardiorselectivo, con agrupación alcanoilamida en la posición p y restos acilo, por ejemplo, el resto acetilo en la posición q con relación a la cadena lateral de propilamina; vease la patente austriaca número 292 671.

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 alcanilo inferior, ó un grupo oxima, y que corresponden a la fórmula general,

5



10

15

20

25

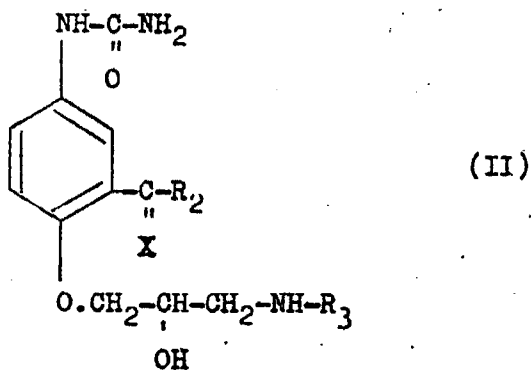
30

donde R significa hidrógeno o un resto alquilo y R_1 significa 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 sustituidos por oxígeno, azufre o nitrógeno, R_2 está definido como hidrógeno, un resto alquilo, aralquilo o arilo, R_3 como un resto alquilo preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o cianoalquilo y X tiene la definición de un átomo de oxígeno o significa el grupo $-NOR_4$, donde en el caso que X signifique oxígeno R_2 no tiene el significado de hidrógeno, un resto alquilo inferior ó 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, Shaks, Brit. J. Pharmacol. 32, 201 - 18, 1.968 en el perro despierto. El efecto 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 de úrea de fórmula general II,



donde R_2 , R_3 y X tienen el significado definido en la fórmula I, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III,



5

donde R y R_1 tienen el significado arriba indicado, a temperatura más elevada, y los productos de reacción se aíslan como bases libres o sales.

10

Bajo temperaturas más elevadas se entienden las temperaturas entre aproximadamente 50°C y 200°C , convenientemente entre 50°C y 150°C . Las aminas de fórmula III se emplean convenientemente en exceso. Este exceso se puede seleccionar tan grande de manera que las aminas de fórmula III puedan servir como disolventes. Otros disolventes adecuados para la reacción son los disolventes polares, tales como, por ejemplo, alcoholes, dimetilformamida, hexametilfosforotriamida, etc. Los disolventes se pueden emplear libres de agua o en mezcla con agua, observándose en las mezclas de reacción que contienen agua, especialmente en las mezclas de alcoholes alifáticos inferiores con agua, frecuentemente una aceleración de la reacción. Si la amina de fórmula III es volátil a la temperatura de reacción empleada, se habrá de trabajar en un aparato cerrado, o, al trabajar en recipiente abierto, cuidar mediante medidas correspondientes de un reciclado de la amina de fórmula III que sale de la mezcla de reacción. Cuando se emplean sales de fórmula III se recomienda mezclar estas en solución acuosa concentrada con la cantidad de lejía alcalina calculada.

15

20

25

30

Como la capacidad de reacción oscila algo según la naturaleza de los compuestos, esto se deberá tener en conside

ración mediante adaptación de las condiciones de reacción. La selección de las condiciones de reacción adecuadas con respecto a la temperatura y tiempo de reacción se puede determinar fácilmente mediante un ensayo previo que se sigue, por ejemplo, por cromatografía de capa delgada.

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 también se pueden preparar todas las demás sales usuales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los hidroháluros, 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 en muchos casos nuevos. Se pueden obtener, por ejemplo, si el fenol correspondiente se hace reaccionar con epohalogenohidrina y a continuación con aminas.

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 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 el caso de que X sea el grupo oxima, hidrógeno, R_3 es ventajosamente un resto alquilo ramificado con 3 - 6 átomos de carbono, un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y R_4 es hidrógeno, un resto alquilo con un máximo de 6 átomos de carbono ó un resto bencilo.

Propiedades especialmente favorables las muestran por lo general los compuestos en los cuales R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan un resto de alquilo con 1 - 6, preferentemente 1 - 4 átomos de carbono donde R también puede ser hidrógeno, o ambos restos juntos, significan un resto tetrametileno, pentametileno ó 3-oxapentametileno, R_2 significa un resto alquilo inferior con 1 - 5 átomos de carbono y en los compuestos de fórmula I, donde X es NOR_4 , también hidrógeno y R_3 significa un resto butilo terciario o isopropilo.

Los compuestos de fórmula I se pueden presentar en

5 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 gráneas, las sustancias activas mismas se pueden en caso dado con un disolvente farmacéuticamente aceptable, llenar en cápsulas.

10 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
15 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

20 2,0 g de N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- \int -fenilúrea se calientan en 10 cc de piperidina durante 6 horas bajo reflujo. La amina en exceso se separa entonces totalmente por destilación en vacío, el residuo oleaginoso se frota con acetona, se inyecta, se enfría y después de dejar reposar durante la noche el cristalizado formado se separa por succión, se lava con éter y se seca. Rendimiento en N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- \int -fenil-N'-pentameten(1,5)-úrea: 1,1 g = 45,5% de la teoría.

30 P.f. del fumarato: 211 - 213°C.

Si 1 g del producto de partida se disuelve en 20 cc de etanol, se mezcla con 1,53 cc de piperidina, se hace reaccionar en el autoclave durante 7 horas a 130°C, la mezcla de reacción se evapora a continuación en vacío, el residuo oleginoso se disuelve en acetona y el fumarato de la N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-pentametileno(1,5)-úrea en bruto precipitada se aísla, se obtiene después de recrystalizar en alcohol y separar una parte insoluble bajo el calor de ebullición, concentración del filtrado alcohólico y enfriamiento, 0,85 g del fumarato de la N-[3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-pentametileno(1,5)-úrea. Esto corresponde a un 61,1 % de la teoría.

Obtención del producto de partida:

20,0 g de 3-acetil-4-hidroxi-fenilúrea se mezclan con 80 cc de metanol, se agrega una solución de 6,4 g de hidróxido potásico (al 85 %) en 50 cc de agua, se mezcla con 80 cc de epíclorohidrina y la mezcla se agita durante 5 horas a 50°C. La mezcla de reacción se concentra en vacío, el concentrado se mezcla con agua, se enfría y el cristalizado precipitado se separa por succión, se lava con agua y se seca al aire.

Rendimiento en N-[3-acetil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi]-fenilúrea: 24,6 g = 95,8 % de la teoría.

P.f.: 163 - 166°C.

24,6 g del epóxido se agitan en una mezcla de 115 cc de terc.butilamina y 100 cc de agua durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se mezcla con 100 cc de agua y se acidifica con HCl a un pH de 3. La solución ácida se extrae con éster acético y se separa por succión, el resto se aísla mediante extracción

de la lejía madre con éster acético.

Rendimiento en N- γ -3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenilúrea: 26,8 g = 84,3 % de la teoría. P.f. del hidrocioruro: 195 - 197°C.

5

Ejemplo 2

2,0 g de N- γ -3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenilúrea se mezclan con 20 cc de dietilamina, se agregan 0,2 cc de agua y se hace reaccionar durante 3 horas en el autoclave a 130°C. La mezcla de reacción se evapora entonces en vacío, el residuo se digiere con acetona/éter y el cristalizado precipitado se separa después de algún tiempo por succión.

10

Rendimiento en N- γ -3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenil-N'-dietilúrea: 1,3 g = 55,5 % de la teoría. P.f.: de la base 110 - 112°C.

15

Ejemplo 3

1,0 g de N- γ -3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenilúrea y 2,1 g de hidrocioruro de metilamina se mezclan con 12 cc de agua, se agregan 7,8 cc de lejía sódica 4-n y se hace reaccionar en el autoclave durante 1 hora a 130°C.

20

La mezcla de reacción se concentra en vacío y se agita varias veces con éster acético. La solución de acetato de etilo se concentra después de secar con Na₂SO₄, el residuo oleinoso se digiere con éter, se inyecta, el cristalizado precipitado se separa después de algún tiempo por succión, se lava y se seca.

25

Rendimiento en N- γ -3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenil-N'-metilúrea: 0,65 g = 62,2 % de la teoría. P.f. (en acetona/éter): 132 - 134°C.

30

Ejemplo 4

0,40 g de N- γ -3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.bu-
tilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenil-úrea se hacen reaccionar
con 5,0 cc de dietilamina y 0,05 cc de agua en el autoclave
5 durante 3 horas a 130°C. La mezcla de reacción se concentra
seguidamente en vacío.

Rendimiento en N- γ -3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butil-
amino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fenil-N'-dietylúrea: 0,40 g = 85,8
% de la teoría.

10 De la base se puede obtener en solución acetónica,
mediante adición de la cantidad calculada de ácido fumárico,
el fumarato cristalizado. P.f. 209 - 212°C.

El producto de partida empleado se puede obtener
como sigue:

15 5,0 g de N- γ -3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hi-
droxi)-propoxi- γ -fenil-úrea se calientan en 10 cc de piperidi-
na durante 7 horas hasta hervir. La mezcla de reacción se
evapora en vacío, el residuo se mezcla con poca agua, se mez-
cla con la cantidad calculada de lejía sódica 1-n y se extrae
20 varias veces con acetato de etilo. La solución de acetato de
etilo se separa por destilación después de secar y deja la ba-
se de N- γ -3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-
hidroxi)-propoxi- γ -fenil-N'-pentameten-(1,5)-úrea como re-
siduo cristalizante.

25 Rendimiento: 0,55 g = 53,7 % de la teoría. P.f. del fumarato
170 - 173°C.

En analogía a los ejemplos 1 - 3 se pueden obtener:
N- γ -3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi- γ -fe-
nil-N'-dimetilúrea:

30 P.f. del fumarato: 205 - 208°C.

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

P.f. del fumarato: 196 - 198°C.

5 N- \int 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-isopropilúrea:

P.f.: 87 - 90°C.

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

P.f. del fumarato: 206 - 207°C.

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

P.f. del fumarato: 215 - 217°C.

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

15 P.f. del fumarato: 213 - 215°C.

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

P.f.: 103 - 107°C.

20 N- \int 3-acetil-4-(3'-ciclopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-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. del fumarato: 195 - 197°C.

25 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:

P.f. del fumarato: 184 - 187°C.

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

P.f. del fumarato: 164 - 167°C.

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

P.f.: 89 - 92°C.

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

P.f.: 159 - 164°C.

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

15 P.f. del fumarato: 218 - 220°C.

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

P.f. del fumarato: 134 - 136°C.

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

P.f.: 107 - 109°C.

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

P.f. del fumarato: 199 - 202°C.

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

P.f. del fumarato: 208 - 211°C.

N- \lceil 3-propionil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \rceil -
-fenil-N'-3-oxa-pentameten(1,5)-úrea:

P.f. del fumarato: 193 - 195°C.

5 N- \lceil 3-butiril-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \rceil -fe
nil-N'-pentameten(1,5)-úrea:

P.f. del fumarato: 167 - 170°C.

N- \lceil 3-fenilacetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \rceil -
-fenil-N'-pentameten-(1,5)-úrea:

P.f.: 117 - 118°C.

10 N- \lceil 3-benzoil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \rceil -fe
nil-N'-pentameten(1,5)-úrea:

P.f.: 120 - 123°C.

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

15 P.f.: 105 - 107°C.

N- \lceil 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \rceil -fe-
nil-N'-etil-N'-n-propil-úrea:

P.f. del fumarato: 176 - 178°C.

20 N- \lceil 3-butiril-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \rceil -fe
nil-N'-dietylúrea:

P.f.: 56 - 58°C.

N- \lceil 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \rceil -fe
nil-N'-metil-N'-ciclohexilúrea:

P.f.: 134 - 136°C.

25 N- \lceil 3-acetil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \rceil -fe-
nil-N'-metil-N'-bencilúrea:

P.f. del fumarato: 211 - 214°C.

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

P.f.: del fumarato: 199 - 201^oC.

En analogía a los ejemplos 4 y 5 se pueden obtener:

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

P.f. del hidrocloreuro: 208 - 211^oC.

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

10 P.f.: 185 - 188^oC.

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

P.f. del fumarato: 175 - 178^oC.

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

P.f.: 104 - 106^oC.

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

P.f.: 108 - 110^oC.

20 N- \int 3-(1'-hidroximino)-etil-4-(3'-sec.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea:

P.f. del fumarato: 192 - 195^oC.

N- { 3-(1'-hidroximino)-etil-4- \int 3'-(2"-hidroxi-metil-propil-(2")-amino)-2'-hidroxi \int -propoxi } -fenil-N'-dimetilúrea:

25 P.f. 174 - 176^oC.

N- \int 3-(1'-butoximino)-etil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-

-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea:

P.f. del fumarato: 163 - 166°C.

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

5 P.f. del fumarato: 163 - 166°C.

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

P.f. del fumarato: 225 - 228°C.

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

10 P.f.: 93 - 95°C.

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

15 P.f. del fumarato: 171 - 174°C.

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

20 P.f.: 189 - 191°C.

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

P.f.: 163 - 167°C.

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

25 P.f.: 145 - 148°C.

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

P.f. del fumarato: 137 - 139°C.

5

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.

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

P.f.: 127 - 128°C.

10

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

P.f. del fumarato: 164 - 167°C.

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

15

P.f.: 169 - 172°C.

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

P.f.: 158 - 161°C.

N- \int 3-(1'-hidroximino)-propil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dietilúrea:

20

P.f. del fumarato: 210 - 212°C.

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

P.f. del fumarato: 205 - 206°C.

25

N- \int 3-(1'-hidroximino)-butil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dietilúrea:

P.f. del fumarato: 178 - 180°C.

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.

5 N- \int 3-(1'-hidroximino)-propil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-dimetilúrea:

P.f.: 86 - 88°C.

N- \int 3-(1'-hidroximino)-butil-4-(3'-terc.butilamino-2'-hidroxi)-propoxi \int -fenil-N'-pentameten(1,5)-úrea:

P.f. del fumarato: 148 - 150°C.

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

P.f.: 105 - 108°C.

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

15 P.f. del fumarato: 166 - 168°C.

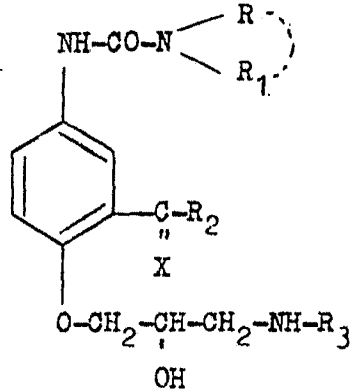
- N O T A -

20 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 25 de noviembre de 1974, bajo el número A 9436/74, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que

25 constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PRO

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE FENOXIPROPILAMINA; caracterizándose por lo siguiente:

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

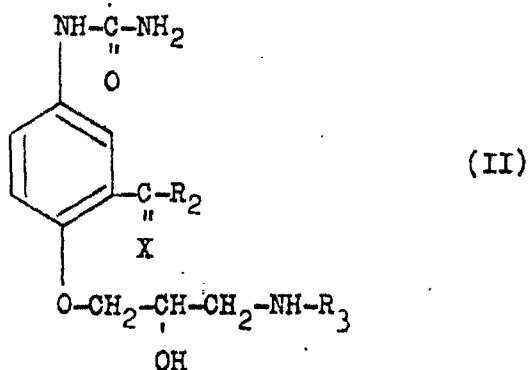


15

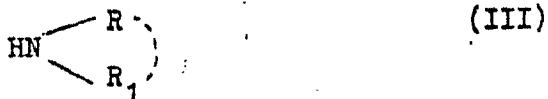
20

25

donde R significa hidrógeno o un resto alquilo y R_1 significa 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 sustituidos por oxígeno, azufre o nitrógeno, R_2 está definido como hidrógeno, un resto alquilo, aralquilo o arilo, R_3 como un resto alquilo preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o cianoalquilo y X tiene la definición de un átomo de oxígeno o significa el grupo $-NOR_4$, donde en el caso que X signifique oxígeno R_2 no tiene el significado de hidrógeno, un resto alquilo inferior ó un resto aralquilo, así como sus sales, caracterizado porque derivados de úrea de fórmula general II,



10 donde R_2 , R_3 y X tienen el significado definido en la fórmula I, se hacen reaccionar con aminas de fórmula III



15 donde R y R_1 tienen el significado arriba indicado, a temperatura más elevada, y los productos de reacción se aíslan como bases libres o sales.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas entre 50 y 200°C.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas entre 50 y 150°C.

25 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la amina de fórmula III, se emplea en exceso con respecto al derivado de urea de fórmula II.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la amina de fórmula III sirve simultáneamente como disolvente.

30 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como disolvente se emplean mezclas

de alcoholes alifáticos inferiores con agua.

5 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4 y 6, caracterizado porque la amina de fórmula II se emplea en forma de una de sus sales y a la mezcla de reacción se le agrega la cantidad estequiométrica de la lejía alcalina acuosa.

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

10 Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 24 NOV. 1975

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT

J. GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ
P.º Firmado: L. Gaeta Fernández

