

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES	⑪ NUMERO 442.992	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION 26-11-75	

PATENTE DE INVENCION

P.- 61.708

Case : 2083-31

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO 528.603 15164/75	2-12-74 21-11-75	EE.UU. Suiza

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

④④ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-ANILINO-OXAZOLINAS"

⑦① SOLICITANTE (S)  
SCHERICO LTD.

**CONCEDIDA**

15 ABR. 1977

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

⑦② INVENTOR (ES)

Bernard R. Neustadt

⑦③ TITULAR (ES)

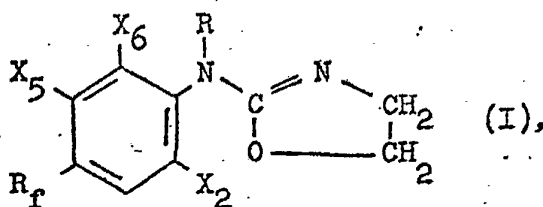
⑦④ REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas 2-anilino-oxazolininas.

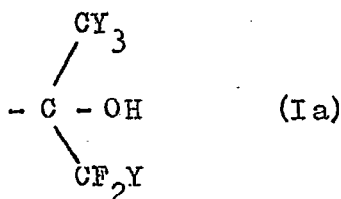
Se ha encontrado que ciertas 2-anilino-oxazolininas nuevas que contienen como un sustituyente una agrupación hidroxipolihaloisopropilo, manifiestan una útil actividad terapéutica, más particularmente una útil actividad antihipertensiva.

Las nuevas 2-anilino-oxazolininas tienen la fórmula general I:



y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

20 En la fórmula I, R es hidrógeno, alcohol inferior, alcoxi-alcohol inferior o dialcoxi-alcohol inferior; R<sub>f</sub> es una agrupación hidroxipolihaloisopropilo de la fórmula Ia:



1 en la cual Y, independientemente, representa hidrógeno,  
cloro, o fluor;  $X_2$  es hidrógeno, alcohol inferior, haló-  
geno, alcoxi inferior, hidroxí-alcohol inferior o nitro  
5 y  $X_5$  y  $X_6$  representen independientemente hidrógeno, alcohí-  
lo inferior o halógeno.

A menos que se especifique otra cosa, el térmi-  
no "alcohol inferior" tal como se utiliza aquí significa  
un grupo alcohol de cadena recta o ramificada que contie-  
ne de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo metilo,  
10 etilo, isopropilo o butilo terciado. Similarmente, por el  
término "alcoxi inferior" se entiende un grupo que contie-  
ne de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo metoxi,  
etoxi, isopropoxi o butoxi terciario.

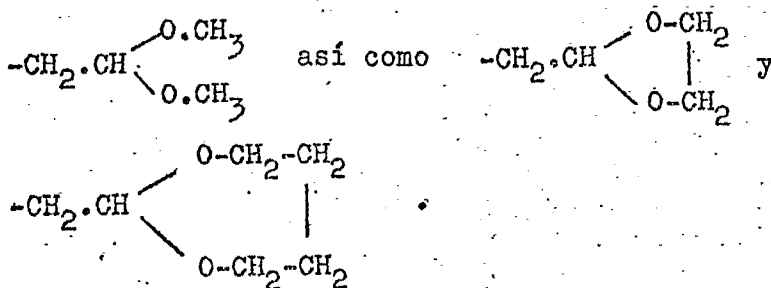
15 "Alcoxi-alcohol inferior", tal como se utiliza  
aquí, significa una agrupación cuya porción alcohol tie-  
ne dos o tres átomos de carbono y cuya porción alcoxi tie-  
ne uno o dos átomos de carbono, por ejemplo las agrupacio-  
nes  $-\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{OCH}_3$  y  $-\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{O}.\text{CH}_2.\text{CH}_3$ . El término "dial-  
coxi-alcohol inferior, tal como se utiliza aquí, signi-  
20 fica una agrupación en que la porción alcohol tiene dos  
o tres átomos de carbono y cada porción alcoxi tiene uno  
o dos átomos de carbono, abarcando el término agrupacio-  
nes tales como

25

30

1

5



10

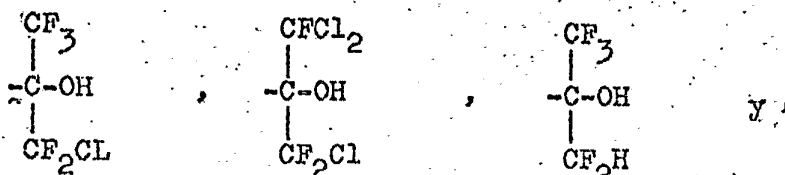
15

El término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo y yodo.

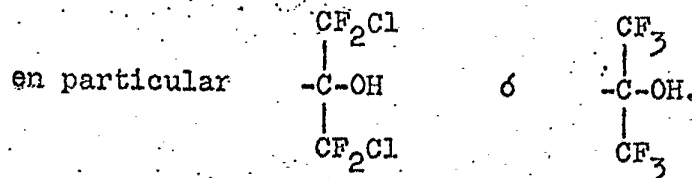
En la agrupación designada por R<sub>f</sub>, la porción -CY<sub>3</sub> puede ser, por ejemplo, -CH<sub>3</sub> ó la agrupación -CFY<sub>2</sub> tal como -CFCl<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>Cl y CF<sub>3</sub>. Son representativas de R<sub>f</sub> las agrupaciones

20

25



30

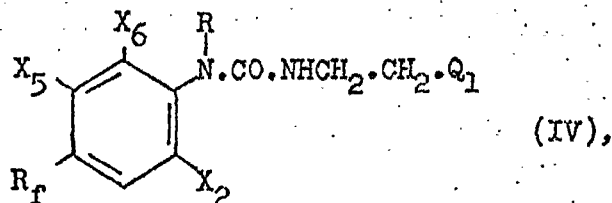


1 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se emplea en su utilización normal y bien conocida, e incluye sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de ácidos tanto orgánicos como inorgánicos, tales como los ácidos maleico, ftálico, succínico, tartárico, cítrico, málico, cinámico, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico y fosfórico.

5 R de preferencia es metilo y  $X_2$  y  $X_6$  son ventajosamente alcoholo inferior.

10 A título ilustrativo de los compuestos preferidos del presente invento, se puede mencionar: 2-(4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-n-metilamolino)-2-oxazolina.

15 El procedimiento para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I comprende someter una N-fenil-urea de la fórmula general IV:



25 a condensación intramuscular, en donde R,  $R_f$ ,  $X_2$ ,  $X_5$  y  $X_6$  son tal como se definen para la fórmula I y  $Q_1$  representa una agrupación reactiva tal como una agrupación éster de ácido sulfónico o un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, si se desea, alcoholar en N un compuesto así obtenido

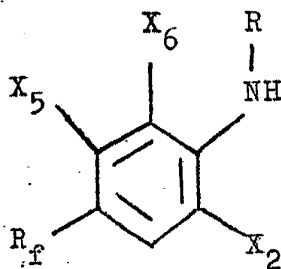
30

- 1 de la fórmula general I donde R es hidrógeno, para dar el  
compuesto correspondiente de la fórmula general I donde R  
es alcohol inferior o alcohol inferior sustituido, y lue-  
go aislar de manera convencional la oxazolina de la fórmu-  
5 la general I que se ha obtenido de este modo.

La condensación se puede efectuar típicamente  
calentando la N-fenil-urea a una temperatura que se encuen-  
tra apropiadamente dentro del margen de 50 a 100°C y en un  
medio acuoso tal como un medio alcohólico acuoso que con-  
10 tiene más de aproximadamente 10% de agua.

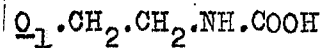
La operación opcional de acabado por alcoholila-  
ción en N puede efectuarse de manera convencional, tal co-  
mo, por ejemplo, haciendo reaccionar el éster de haluro  
de alcohol o de sulfonato de alcohol apropiado con dicho  
15 compuesto de la fórmula I.

El material de partida de la fórmula general IV  
se puede preparar de manera en sí conocida, como haciendo  
reaccionar una amina aromática de la fórmula general II

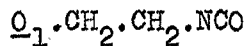


(II)

1 con un derivado reactivo de un ácido carbámico de la fórmula general



5 en que R, R<sub>f</sub>, O<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>5</sub> y X<sub>6</sub> son tal como se definen con ocasión de la fórmula IV y aislar de manera convencional la fenil-urea de la fórmula general IV que se ha obtenido de este modo. Preferiblemente, el derivado reactivo del  
10 ácido carbámico es un isocianato de la fórmula:



15 De modo apropiado, la reacción se efectúa en un medio inerte, tal como un disolvente no polar, del cual se pueden mencionar los éteres, específicamente dietiléter y los hidrocarburos aromáticos. La temperatura y el tiempo de reacción que se emplean se pueden determinar con facilidad en cualquier caso específico y pueden ser en general desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de  
20 reflujo y desde una o más horas hasta aproximadamente 1 día dependiendo de la naturaleza de los reaccionantes.

25 La amina aromática de la fórmula general II puede ser preparada por introducción apropiada de la requerida agrupación hidroxipolihaloisopropilo, por ejemplo por reacción de la apropiada polihalocetona o del hidrato de la misma con una anilina apropiadamente substituída (véase por ejemplo, E. E. Gilbert, J. Org. Chem., 30, 1001, 1965).

30 Se va a ilustrar ahora la preparación de los compuestos de la fórmula general I mediante los siguientes

1 Ejemplos, en los cuales el Ejemplo 1, ilustra la preparación de un material de partida y el Ejemplo 2 ilustra la preparación de los compuestos finales de la fórmula I.

5

EJEMPLO 1

N-(2-cloroetil)-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-metilurea

10

Se mezclan 4,1 g (15 milimoles) de 4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-metilánilina (E. E. Gilbert, J. Org. Chem., 30, 1001 (1965)) y 1,9 g (18 milimoles) de 2-cloroetil-isocianato en 40 ml de dietiléter. Se deja reposar la mezcla durante la noche, se concentra para obtener 6 g de un sólido de color beige. Se recristaliza en una mezcla de dietiléter y hexano para obtener 5,5 g de N-(2-cloroetil)-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-metilurea en forma de un sólido de color blancuzco, p. f. 120-121°C.

15

20

EJEMPLO 2

2-[4-hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-metilánilino]-2-oxazolina

25

30

Se disuelven 10,0 g (24 milimoles) de N-(2-cloroetil)-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-metilurea en una mezcla de 50 ml de metanol y 100 ml de agua. Se calienta durante una hora sobre un baño de vapor. Se concentra, y se reparte entre solución acuosa LN de

1 bicarbonato de sodio y dietiléter y luego se extrae con  
 200 ml de ácido clorhídrico 1N. Se añade bicarbonato de  
 sodio y luego se extrae con 200 ml de dietiléter. El ex-  
 5 tracto en éter se seca y se concentra para obtener 7,8 g  
 del compuesto del título en forma de un sólido de color  
 blanco, p.f. 188-190°C. Las sales pueden ser preparadas  
 por técnicas normales por ejemplo por tratamiento de una  
 solución de la base libre en un disolvente orgánico apro-  
 piado, por ejemplo éter, con el ácido deseado, por ejem-  
 10 plo ácido clorhídrico, y luego separando por filtración  
 la sal precipitada. La sal de clorhidrato funde a 147-  
 149°C.

De manera análoga a la descrita en el ejemplo  
 precedente pueden prepararse los siguientes compuestos de  
 15 la fórmula I:

2- $\sqrt{4}$ -(1,3-dicloro-2-hidroxi-tetrafluoro-2-propil)-N-pro-  
 pilamino $\sqrt{7}$ -2-oxazolina;

2- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-anilino $\sqrt{7}$ -2-oxazoli-  
 na;

20 clorhidrato de 2- $\sqrt{N}$ -2,6-trimetil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-  
 -2-propil)-anilino $\sqrt{7}$ -2-oxazolina;

2- $\sqrt{4}$ -hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-metil-anilino-5-me-  
 til $\sqrt{7}$ -2-oxazolina;

2- $\sqrt{4}$ -(cloro-2-hidroxipentafluoro-2-propil)-N-metil-anili-  
 25 no $\sqrt{7}$ -2-oxazolina;

2- $\sqrt{2}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-metil-anilino $\sqrt{7}$ -2-  
 -oxazolina;

clorhidrato de 2-(4-(tetrafluoro-1,3-dicloro-2-hidroxi-2-  
 -propil)-N-metil-anilino)-2-oxazolina;

30 clorhidrato de 2-(4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-

- 1 -cloro-N-metil-anilino)-2-oxazolina;  
bisulfato de 2-(4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-n-propil-anilino)-2-oxazolina;  
bisulfato de 2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-  
5 -metil-anilino)-2-oxazolina;  
bisulfato de 2-(2,6-dicloro-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-metil-anilino)-2-oxazolina;  
bisulfato de 2-(2,6-diisopropil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-  
-2-propil)-N-metil-anilino)-2-oxazolina;  
10 bisulfato de 2-(2,6-dietyl-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-metil-anilino)-2-oxazolina;  
bisulfato de 2-(2-cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-  
-N,6-dimetilanilino)-2-oxazolina;  
Fosfato de 2-(4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metoxi-  
15 -N-metil-anilino)-2-oxazolina, solvatada con metanol;  
bisulfato de 2-(2-fluoro-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-  
-N-metil-anilino)-2-oxazolina;  
bisulfato de 2-(4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2,5-dime-  
til-N-metil-anilino)-2-oxazolina;  
20 bisulfato de 2-(4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2,6-di-  
metoxi-N-metil-anilino)-2-oxazolina;  
sulfato de 2-(N-etyl-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-ani-  
lino)-2-oxazolina; y  
clorhidrato de 2-(4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N,2-  
25 -dimetil-anilino)-2-oxazolina.

Cuando en una preparación farmacéutica se emplea como ingrediente activo 2-(4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-metil-anilino)-2-oxazolina, se considera que 1 mg por tableta o cápsula representa una cantidad apropiada  
30 de ingrediente activo.

1                    Para el tratamiento de la hipertensión se cono-  
cen un cierto número de agentes. Algunos de éstos, por  
ejemplo la reserpina, son eficaces para disminuir la pre-  
sión sanguínea en algunos pacientes, pero en otros pacien-  
5                    tes dan lugar a efectos secundarios indeseables y bien co-  
nocidos. Otros agentes conocidos carecen de potencia ade-  
cuada o dan como resultado intolerancia al desprendimiento  
de droga.

10                    Se ha encontrado que los compuestos de la fórmu-  
la general I exhiben una útil actividad antihipertensiva.  
Además de ello, se ha encontrado que los compuestos repre-  
sentativos son particularmente activos como agentes anti-  
hipertensivos al tiempo que evitan o mitigan algunos de  
15                    los efectos secundarios perjudiciales asociados con ágen-  
tes antihipertensivos conocidos. Basado en ensayos y mé-  
todos de laboratorio, se considera que la dosis efectiva,  
la  $DE_{50}$ , por administración por vía oral para un compues-  
to de la fórmula general I se encontrará típicamente den-  
tro del margen de desde 0,01 a 20 mg/kg de peso de manife-  
20                    ro por día. Para el compuesto del Ejemplo 2 la dosis hu-  
mana diaria esperada será de aproximadamente 0,6 a 10 mg.  
En lo que se relaciona con la toxicidad, el compuesto an-  
tes mencionado no era letal en un grado de dosis de 100  
mg/kg.

25                    La dosificación diaria requerida puede ser admi-  
nistrada en dosis únicas o divididas. La dosis exacta a  
administrar será dependiente, desde luego, de que el com-  
puesto en cuestión se encuentre dentro de los márgenes de  
dosificación antes mencionados y de la edad y del peso del  
30                    mamífero en cuestión.

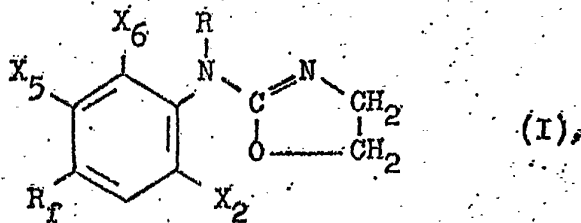
1 Los compuestos de la fórmula general I pueden  
ser administrados sólo o combinados con otras medicinas  
tales como agentes bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, por ejem-  
5 plo clorhidrato de propanolol. Los compuestos son adminis-  
trados por vía oral. En cualquier caso, se emplea un ex-  
cipiente farmacéutico apropiado, siendo seleccionado el  
excipiente dependiendo de las propiedades físicas del com-  
10 puesto en la composición farmacéutica. El excipiente no  
deberá reaccionar químicamente con el compuesto a adminis-  
trar. Los preparados que contienen los ingredientes acti-  
vos pueden estar típicamente en la forma de tabletas, cáp-  
sulas, jarabes, elixires o suspensiones.

15  
- REIVINDICACIONES -

20 Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
de Invención en España, por VEINTE años, son los que  
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

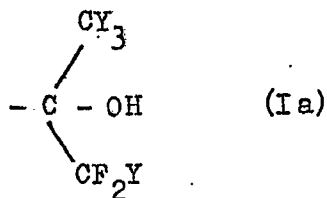
25 1ª.- Un procedimiento para preparar 2-anilino-  
-oxazolininas de la fórmula general I

30



10

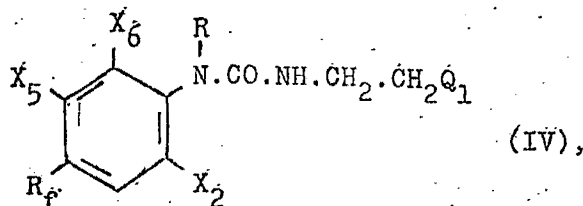
15 y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas en donde R es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi-alcoholo inferior o dialcoxi-alcoholo inferior; R<sub>f</sub> es una agrupación hidroxipolihaloisopropilo de la fórmula



25

25 en la cual Y representa independientemente hidrógeno, cloro o fluor, X<sub>2</sub> es hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, alcoxi inferior o nitro y X<sub>5</sub> y X<sub>6</sub> representan independientemente hidrógeno, alcoholo inferior o halógeno, cuyo procedimiento comprende someter a condensación intramolecular a una N-fenil-urea de la fórmula general IV

30



10

en que R, R<sub>f</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>5</sub> y X<sub>6</sub> son tal como se definen para la fórmula I y Q<sub>1</sub> es una agrupación reactiva capaz de ser eliminada en forma de HO<sub>1</sub> en las condiciones de reacción empleadas, si se desea, alcoholar en N un compuesto así obtenido de la fórmula general I donde R es hidrógeno, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula general I donde R es alcoholo inferior o alcoholo inferior sustituido, y luego aislar el compuesto de la fórmula general I así obtenido en forma pura o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

15

20

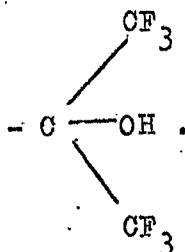
2<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en que en el material de partida de la fórmula general IV, Q<sub>1</sub> es halógeno.

25

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 2<sup>a</sup>, en que Q<sub>1</sub> es cloro.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que en el material de partida especificado la agrupación designada por R<sub>f</sub> es

30



5<sup>a</sup>. - Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que R en el material de partida es alcoholo inferior.

6<sup>a</sup>. - Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que X<sub>2</sub> y X<sub>6</sub> son hidrógeno o alcoholo inferior.

7<sup>a</sup>. - Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, en que en el material de

partida especificado R es metilo, R<sub>f</sub> es  $\begin{array}{c} \text{CF}_3 \\ \diagdown \\ - \text{C} - \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CF}_3 \end{array}$  y X<sub>2</sub>, X<sub>5</sub>

y X<sub>6</sub> son cada uno hidrógeno.

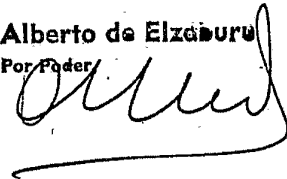
8<sup>a</sup>. - Un procedimiento para preparar 2-anilino-oxazolinás.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

1                    Esta Memoria consta de dieciséis hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

5                    Madrid, 14. FEB. 1977

P. A. Alberto de Elzaburu  
Por Poder



10

15

20

25

30