

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94 082

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.12.74 (P. 176696)

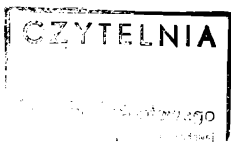
Pierwszeństwo: 21.12.73 Austria

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP
C07c 93/06
C07c 127/18

Int. Cl.².
C07C 93/06
C07C 127/19



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chemie Linz Aktiengesellschaft,
Linz (Austria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksypropyloaminy

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksypropyloaminy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, wykazujących cenne właściwości farmakologiczne.

Nowe związki odpowiadają ogólnemu wzorowi 1, w którym R oznacza atom wodoru lub prostolącuchowy lub rozgałęziony rodnik alkilowy o co najwyżej 10 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru, prostolącuchowy lub rozgałęziony rodnik alkilowy o co najwyżej 10 atomach węgla, rodnik cyklopentylowy, cykloheksylowy, benzyłowy lub fenyłowy, albo R i R₁ razem tworzą dwuwartościowy, prostolącuchowy lub rozgałęziony rodnik węglowodorowy o 4–7 atomach węgla w łańcuchu głównym, R₂ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik benzyłowy lub fenyłowy, R₃ oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 3–6 atomach węgla, grupę cyanoalkilową o co najwyżej 6 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3–7 atomach węgla, a R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla lub rodnik benzyłowy.

Substancje działające blokująco na receptory- β uzyskują w terapii rosnące znaczenie przy leczeniu rozmaitych schorzeń serca, które przyczynowo i objawowo można wyjaśnić przez niepożądanie wysokie obciążenie układu krążenia katecholaminami właściwymi dla ciała.

Przy tym można osiągnąć znaczny postęp poprzez znalezienie tzw. kardioselektywnie działających substancji blokujących- β , to jest takich, które przeważnie oddziałują tylko na receptory- β serca a na receptory- β , innych organów działają tylko nieznacznie, ponieważ dzięki tym substancjom można uniknąć niekorzystnych działań ubocznych, takich jak wywieranie spastycznego wpływu na drogi oddechowe. Dotychczas z substancji takich znalazła zastosowanie praktyczne tylko jedna substancja, mianowicie 1'-[4-acetyloaminofenoksy-/2'-hydrokso-3'-izopropyloamino-]propan, opisany w austriackim opisie patentowym nr 261582, tak więc istnieje nadal potrzeba poszukiwania rzeczywiście użytecznych substancji blokujących- β . W przypadku wielu substancji blokujących- β stoi temu na przeszkodzie działanie kardiodepresyjne, które często jest skojarzone z działaniem blokującym- β .

Z literatury patentowej znane są także kardioselektywnie działające pochodne fenoksypropyloaminy, zawierające dwupodstawioną grupę ureidową w położeniu – para względem bocznego łańcucha propyloaminy

(ujawniony przez wyłożenie opis patentowy Niemieckiej Republiki Federalnej nr DOS 2100323), które w pierścieniu mogą być podstawione rodnikami węglowodorowymi, grupami eteru, grupami chlorowco-trójfluorometylowymi lub cyjanowymi, oraz kardioselektywnie działające substancje blokujące- β o strukturze fenoksypropyloaminy, które w położeniu – orto względem bocznego łańcucha propyloaminy zawierają boczny łańcuch oksymu a w pierścieniu mogą być ewentualnie podstawione jednym lub więcej atomami chlorowca, jedna lub więcej grupami nitrowymi, grupami aryłowymi, alkaniloaminowymi, alkilowymi lub alkoksylowymi (patrz austriacki opis patentowy nr 286963).

Stwierdzono, że nowe pochodne fenoksypropyloaminy, które zawierają w położeniu – para względem łańcucha fenoksypropyloaminy grupę ureidową a w położeniu – orto grupę oksymu i odpowiadają ogólnemu wzorowi 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, oraz ich farmakologiczne dopuszczalne sole, łączą silne działanie blokujące- β z nadzwyczaj wysoką kardioselektywnością i bezpiecznym działaniem jelitowym. To ostatnie określa się na psie w czuwaniu metodą Dunlop'a, Shanks'a, Brit. J. Pharmacol. 32 201–18, 1968.

Działanie kardioselektywne można stwierdzić np. w tym, że według metody Shanks'a i współpracowników, *Cardiologia Suppl.* II, 49, 11 (1966), uwarunkowane izoprenaliną podwyższenia częstości skurczów serca u uspionego psa hamuje się poprzedzającym podaniem nowych związków silniej niż działanie izoprenaliny obniżające ciśnienie krwi. Działanie to można obserwować też u szczurów w blokującym działaniu na uwarunkowany izoprenaliną wzrost niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych (działanie- β_1), natomiast nie stwierdzono wpływu na podwyższoną dzięki izoprenalinie wartość mleczanów i glikozy (działanie- β_2).

Nieoczekiwanie związku o wzorze 1, pomimo silnego działania blokującego- β , w badaniu częstości skurczów serca u psa w czuwaniu w oparciu o dane Barrett'a, Carter'a, Brit. J. of Pharmacol. 40, 373–81 (1970), nie wykazują obniżenia częstości skurczów serca po doustnym podaniu nowych substancji, co świadczy o tym, że niepożądane i częściowo niebezpieczne działanie kardiodepresyjne w przypadku związków o wzorze 1 nie występuje. Toksyczność związków o wzorze 1 na myszach jest równa lub nawet mniejsza niż dostępnych w handlu substancji blokujących.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że pochodne 2-acylofenoksy-propyloaminy o ogólnym wzorze 2, w którym R , R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole poddaje się reakcji z hydroksyloaminą lub jej pochodnymi o ogólnym wzorze 3, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, lub z ich solami i otrzymane związki o wzorze 1 wyodrębnia się w postaci zasad lub soli.

Reakcję tę prowadzi się celowo w temperaturze pokojowej w rozpuszczalniku polarnym, np. w mieszaninie niższego alkoholu alifatycznego, takiego jak metanol lub etanol, z wodą, albo w drugorzędowej lub trzeciorzędowej aminie, takiej jak pirydyna. Hydroksyloaminę lub jej pochodne stosuje się wówczas celowo w nadmiarze. Jeśli jako substrat stosuje się sole związków o wzorze 3, to celowo dodaje się tę sól w postaci roztworu wodnego do związku o wzorze 2. Jeżeli nie stosowano aminy jako rozpuszczalnik, to związek o wzorze 1 otrzymuje się w postaci soli i może on być wyodrębniony od razu lub po przeprowadzeniu w zasadę.

Jeżeli zarówno związek o wzorze 2 jak i związek o wzorze 3 stosuje się w postaci soli, to zalecane jest prowadzenie reakcji w ośrodku, który zbuforuje uwalniający się kwas, wywodzący się z soli hydroksyloaminowej o wzorze 3.

Niezbędne jako substrat w sposobie według wynalazku związku o wzorze 2, w którym R_2 ma inne znaczenie niż atom wodoru, są nowe. Otrzymuje się je na drodze reakcji 3-acylo-4-hydroksyaniliny z ewentualnie odpowiednio podstawionym halogenkiem kwasu karbaminowego lub izocyjanianem, prowadzącej do pochodnej mocznika, do której następnie na drodze reakcji z epichlorohydryną i odpowiednią aminą wprowadza się boczny łańcuch propanoloaminy. W przypadku wytwarzania związków z podstawnikami R i R_1 oznaczającymi atomy wodoru, prowadzi się reakcję wiodącą do grupy ureidowej za pomocą cyjanku potasowego. W celu wytworzenia związków, które przy grupie mocznikowej są tylko jednokrotnie podstawione rodnikiem metylowym lub etylowym, z powodu trudnej dostępności odpowiednich izocyjanianów, z wyjściowych 3-acylo-4-hydroksyacetanilidów poprzez odpowiednie etery O-benzylowe wytwarza się izocyjaniany 3-acylo-4-benzyloksyfenylu, które na drodze reakcji z niższymi alkiloaminami i następnego redukcyjnego odszczepienia grupy benzylowej można przeprowadzić w odpowiednie związki o wzorze 2.

W celu wytworzenia związków o wzorze 2, w którym R_2 oznacza atom wodoru, jako substrat stosuje się celowo aldehyd 5-nitrosalicylowy, grupę aldehydu zabezpiecza się na drodze acetalizowania, redukuje się do odpowiedniego acetalu aminoaldehydu, poddaje reakcji z żądanymi pochodnymi kwasu karbaminowego do mocznika, wprowadza się następnie grupę aminopropoksylową, po czym uwalnia się grupę aldehydową.

Wyodrębnienie związków o wzorze 1 następuje w znany sposób. Jeśli w mieszaninie reakcyjnej występują one w postaci soli, to zaleca się uwalnianie zasad na drodze alkalizowania i wyodrębniania ich od razu na drodze ekstrakcji. Zasady można przeprowadzać w sole.

Związki o wzorze 1 mają asymetryczny atom węgla. Występują one jako racematy i jako postaci optycznie czynne. Rozdzielenie racematu np. na odmiany optycznie czynne następuje w znany sposób, np. na drodze sporządzania diastereoizomerycznych soli, z optycznie czynnymi kwasami, np. kwasem winowym, kamforosulfonowym itd.

Wśród związków o wzorze 1 wykazują szczególnie korzystne działanie te związki, w których podstawnik R oznacza atom wodoru lub prostołańcuchowy lub rozgałęziony rodnik alkilowy o co najwyżej 6, korzystnie o co najwyżej 4 atomach węgla. Szczególnie korzystne działanie wykazują też związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, ewentualnie rozgałęziony rodnik alkilowy o co najwyżej 6, korzystnie o co najwyżej 4 atomach węgla, rodnik benzylowy lub fenyłowy. Korzystne działanie wykazują również związki, w których podstawniki R i R₁ wspólnie z zajmującym krańcowe położenie atomem azotu grupy ureidowej tworzą grupę pirioldynową lub piperydynową.

Szczególnie korzystne właściwości wykazują z reguły te związki, w których podstawniki R i R₁ stanowią jednakowe lub różne ugrupowania i oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–6, korzystnie o 1–4 atomach węgla lub razem tworzą grupę czterometylenową, pięciometylenową lub 3-oksapięciometylenową, R₂ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, R₃ oznacza trzeciorzędowy rodnik butylowy lub rodnik izopropylowy, a R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub rodnik benzylowy.

Związki o wzorze 1 mogą być stosowane w preparatach albo w postaci zasad albo w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli. Jako farmakologicznie dopuszczalne sole stosuje się np. chlorowcowodorki, zwłaszcza chlorowodorki i bromowodorki, nadto siarczany, fosforany, octany, fumarany, bursztyniany, cykloheksylosulfaminiany, winiany i cytryniany. Wytwarzanie takich soli zachodzi np. na drodze reakcji zasad z równoważnymi ilościami odpowiednich kwasów. Podawanie tych substancji może następować doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. W tym celu miesza się związki o wzorze 1 ze znanymi, farmakologicznie dopuszczalnymi nośnikami, przy czym rodzaj nośnika dobiera się w zależności od postaci aplikacyjnej. Związki te można w znany sposób przetwarzać do postaci tabletek lub drażetek. Substancje czynne można same lub ewentualnie razem z farmakologicznie dopuszczalnym rozpuszczalnikiem umieszczać w kapsułkach.

Farmakologicznie dopuszczalne, rozpuszczalne sole, które są w stanie utworzyć trwałe roztwory, mogą być przetwarzane do postaci roztworów do wstrzykiwań. Niezbędne w tym celu sole otrzymuje się prosto z odpowiednich zasad o wzorze 1 na drodze reakcji z równoważnikową ilością kwasu. Zarówno zasady jak i sole można w znany sposób przetworzyć w czopki. Dawki jednostkowe dla ludzi wynoszą w podawaniu doustnym 100 mg, a przy śródżylnym podawaniu odpowiednio mniej.

Do szczególnie korzystnych związków zaliczają się:

- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- dwumetylomocznik lub odpowiednie związki 3'izopropioloaminowe lub II-rz.-butyloaminowe,
- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- dwumetylomocznik,
- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- czterometyleno/1,4/-mocznik,
- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- metylomocznik,
- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- dwupropylomocznik,
- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-n- butylomocznik,
- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-III-rz.- butylomocznik,
- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylomocznik,
- N- 3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-[3'-/2''-hydroksymetylo-propylo/2''/-amino/-2'-hydroksy] -propoksy -fenylo-N'-dwumetylomocznik,
- N-[3-/1'-butoksyimino/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- dwumetylomocznik,
- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-II-rz.- butylomocznik,
- N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-metylo-N'- butylo-mocznik,
- N-[3-/1'-benzyloksyimino/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- dwumetylo-mocznik,

N-[3-/izonitrozo/-metylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- dwumetylomocznik,
N-[/izonitrozo/-metylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- dwuetylomocznik,
N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- dwupropylomocznik,
N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- fenylomocznik.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. 44,6 g chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszcza się w 90 ml wody, zadaje roztworem 75,5 g N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'- dwumetylomocznika w 750 ml metanolu i pozostawia w ciągu 26 godzin w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w 200 ml wody, alkalizuje 162 ml 4n NaOH, zaszczepia się kryształem, wytrąconą zasadę odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy nad P_2O_5 .

Otrzymuje się 76,0 g (96,6% wydajności teoretycznej) N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.- butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznika o temperaturze topnienia 183–187°C.

Z 66,0 g tak otrzymanego N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznika sporządza się zawiesinę w 500 ml etanolu na gorąco, dodaje się roztwór 10,5 g kwasu fumarowego w 250 ml etanolu, dodaje się 150 ml wody, sącza a przesącz zatęża się do objętości około 200 ml. Pozostałość zadaje się powoli 1000 ml acetonu, wytrącone kryształy odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa acetonem i eterem i suszy pod próżnią w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 76,2 g (99,6% wydajności teoretycznej) fumaranu o temperaturze topnienia 210–212°C. Otrzymany analogicznie chlorowodorek zasady wykazuje temperaturę topnienia 208–211°C.

Stosowany jako substrat N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznik wytwarza się następująco: 3-acetylo-4-hydroksyanilinę poddaje się reakcji w roztworze pirydynowym z chlorkiem dwumetylokarbamolu w temperaturze pokojowej, otrzymując N-/3-acetylo-4-hydroksy/-fenylo-N'-dwumetylomocznik, który po odparowaniu pirydyny, rozpuszczeniu w chloroformie i po odparowaniu tegoż, otrzymuje się w postaci kryształów o temperaturze topnienia 160–162°C. Po reakcji jego w wodnym roztworze alkalicznym z epichlorohydryną otrzymuje się N-[3-acetylo-4-/2',3'-epoksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 98–102°C, który poddaje się reakcji w wodnym roztworze z nadmiarem III-rz.-butyloaminy w temperaturze pokojowej, otrzymując N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 120–122°C.

Przykład II. 3,8 g N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznika (o temperaturze topnienia 105–109°C) rozpuszcza się w 40 ml metanolu, dodaje się roztwór 2,1 g chlorowodoru hydroksyloaminy w wodzie i mieszaninę poddaje się reakcji w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej. Metanol oddestylowuje się pod próżnią, pozostałość zadaje się 10 ml wody, alkalizuje 7,5 ml 4n NaOH, wydzieloną zasadę ekstrahuje się octanem etylowym, warstwę organiczną suszy się siarczanem sodowym a rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią. Pozostałość krystalizuje po roztarciu z acetonem. Otrzymuje się 3,2 g (81% wydajności teoretycznej) N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwuetylomocznika o temperaturze topnienia 148–152°C. Z zasady tej można po doddaniu obliczonej ilości kwasu fumarowego (w etanolu) wytworzyć fumaran o temperaturze topnienia 209–212°C.

Analogicznie jak w przykładach można otrzymać:

Przykład III. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-czterometyleno/1,4/-mocznik o temperaturze topnienia 185–188°C z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-czterometyleno/1,4/-mocznika o temperaturze topnienia 123–128°C.

Przykład IV. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-pięciometyleno/1,5/-mocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 170–173°C) z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-pięciometyleno/1,5/-mocznika o temperaturze topnienia 131–134°C.

Przykład V. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-izopropylamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 175–178°C) z N-[3-acetylo-4-/3'-izopropylamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznika o temperaturze topnienia 103–107°C.

Przykład VI. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-mocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 217–220°C) z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylomocznika o temperaturze topnienia 158–161°C, wytworzonego na drodze reakcji 3-acetylo-4-hydroksy-aniliny z cyjankiem potasowym.

Przykład VII. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-metylomocznik o temperaturze topnienia 104–106°C z N-[3-acetylo-4-/3'-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-metylomocznika o temperaturze topnienia 132–134°C, otrzymanego poprzez izocyjanian 3-acetylo-4-benzylksyfenylu o temperaturze topnienia 45–47°C i o temperaturze wrzenia 171–172°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg.

Przykład VIII. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-etylomocznik o temperaturze topnienia 108–110°C z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-etylomocznika o temperaturze topnienia 131–133°C, otrzymanego poprzez izocyjanie 3-acetylo-4-benzylksyfenylu.

Przykład IX. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-II-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwumetylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 192–195°C z rozkładem) z oleistego N-[3-acetylo-4-/3'-II-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznika.

Przykład X. N-3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-[3-/2''-hydroksymetylo-propylo-/2''/-amino-/2'-hydroksy]-propoksy -fenylo-N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 174–176°C z oleistego N-3-acetylo-4-[3'-/2''-hydroksymetylo-propylo-/2''/-amino-2'-hydroksy]-propoksy -fenylo-N'-dwumetylomocznika.

Przykład XI. N-[3-/1'-butoksyimino/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwumetylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 163–166°C) z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwumetylomocznika i chlorowodorku 0-butylohydroksyloaminy.

Przykład XII. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwupropylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 163–166°C) z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwupropylomocznika o temperaturze topnienia 83–86°C.

Przykład XIII. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-II-rz.-butylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 225–228°C) z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-II-rz.-butylomocznika.

Przykład XIV. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-butylomocznik o temperaturze topnienia 93–95°C z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-butylomocznika o temperaturze topnienia 125–129°C.

Przykład XV. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-III-rz.-butylomocznik (o temperaturze topnienia 222–225°C) z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-III-rz.-butylomocznika o temperaturze topnienia 122–125°C.

Przykład XVI. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwubutylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 171–174°C) z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwubutylomocznika o temperaturze topnienia 81–82°C.

Przykład XVII. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-izopropylomocznik o temperaturze topnienia 189–191°C z N-[3-acetylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-izopropylomocznika o temperaturze topnienia 87–90°C.

Przykład XVIII. N-[3-/1'-metoksyimino/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwumetylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 163–167°C).

Przykład XIX. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-metylo-N'-izopropylomocznik o temperaturze topnienia 145–148°C.

Przykład XX. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-metylo-N'-butylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 137–139°C).

Przykład XXI. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-metylo-N'-etylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 212–216°C).

Przykład XXII. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-izopropylamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwuetylomocznik o temperaturze topnienia 127–128°C.

Przykład XXIII. N-[3-/1'-benzylksyimino/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwumetylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 164–167°C).

Przykład XXIV. N-[3-/1'-izonitrozo/-metylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 169–172°C.

Przykład XXV. N-[3-/1'-izonitrozo/-metylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwuetylomocznik o temperaturze topnienia 158–161°C.

Przykład XXVI. N-[3-/1'-izonitrozo/-propylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwuetylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 210–212°C).

Przykład XXVII. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwupropylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 205–206°C).

Przykład XXVIII. N-[3-/1'-izonitrozo/-butylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwuetylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 178–180°C).

Przykład XXIX. N-[3-/1'-izonitrozo/-propylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-pięciometyleno/1,5/-mocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 156–158°C).

Przykład XXX. N-[3-/1'-izonitrozo/-propylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 86–88°C.

Przykład XXXI. N-[3-/1'-izonitrozo/-butylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-pięciometyleno/1,5/-mocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 148–150°C).

Przykład XXXII. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-fenylo-mocznik o temperaturze topnienia 105–108°C.

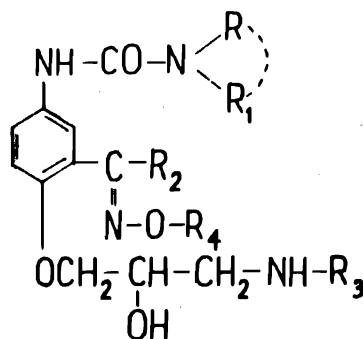
Przykład XXXIII. N-[3-/1'-izonitrozo/-etylo-4-/3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-metylo-N'-cykloheksylomocznik (o temperaturze topnienia fumaranu 166–168°C).

Zastrzeżenia patentowe

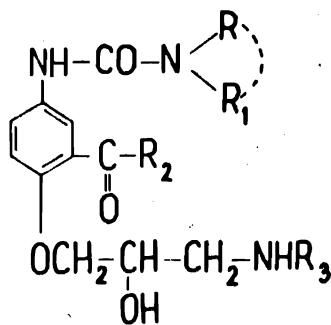
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksypropyloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub prostolanicuchowy lub rozgałęziony rodnik alkilowy o co najwyżej 10 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru, prostolanicuchowy lub rozgałęziony rodnik alkilowy o co najwyżej 10 atomach węgla, rodnik cyklopentylowy, cykloheksylowy, benzylový lub fenylový, albo R i R₁ razem tworzą dwuwartościowy, prostolanicuchowy lub rozgałęziony rodnik węglowodorowy o 4–7 atomach węgla w łańcuchu głównym, R₂ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik benzylový lub fenylový, R₃ oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 3–6 atomach węgla, grupę cyjanoalkilową o co najwyżej 6 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3–7 atomach węgla, a R₄ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 6 atomach węgla lub rodnik benzylový, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że pochodne 2-acylofenoksypropyloaminy o ogólnym wzorze 2, w którym R, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole poddaje się reakcji z hydroksyloaminą lub jej pochodnymi o ogólnym wzorze 3, w którym R₄ ma wyżej podane znaczenie, lub z ich solami i, otrzymane związki o wzorze 1 wyodrębnia się w postaci zasad lub soli.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję z hydroksyloaminą lub jej pochodnymi prowadzi się w temperaturze pokojowej w rozpuszczalniku polarnym.

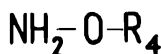
3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się mieszaninę wody z niższym alkoholem alifatycznym.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3