



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.01.71 (P. 145500)

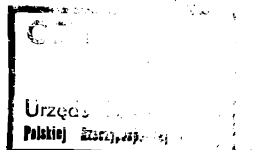
Pierwszeństwo: 08.01.70 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 93/06
C07c 127/12

Int. Cl.² C07C 93/06
C07C 127/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria).

Sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hydroksy-3-amino- propanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanów o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub jednowartościową resztę węglowodorową o charakterze alifatycznym, R_2 oznacza jednowartościową resztę węglowodorową o charakterze alifatycznym, lub też R_1 i R_2 razem oznaczają dwuwartościową resztę węglowodorową o charakterze alifatycznym lub dwuwartościową resztę węglowodorową o charakterze alifatycznym, porozielaną przez heteroatomy, R_3 oznacza resztę alifatyczną lub cykloalifatyczną, a R_4 oznacza atom wodoru, niższy alkil, niższy alkenyl, niższy alkinyl, niższy alkoksyl, niższy alkenyloksyl, niższy alkinyloksyl lub chlorowiec, przy czym reszta ureidowa umiejscowiona jest w położeniu meta- lub zwłaszcza para- w stosunku do reszty zawierającej podstawnik R_3 , jak i soli tych związków.

Jako reszty o charakterze alifatycznym odpowiednie są reszty, w których pierwszy związany z atomem azotu węgiel nie należy do układu aromatycznego.

Oznaczone symbolami R_1 i R_2 ewentualnie podstawione jednowartościowe reszty węglowodorowe o charakterze alifatycznym mogą być identyczne lub różne i mogą oznaczać ewentualnie podstawione reszty węglowodorowe, takie jak alifatyczne, cykloalifatyczne, cykloalifatyczno-alifatyczne lub aryloalifatyczne, jak np. alkil, hydroksyalkil, alkenyl, alkinyl, cykloalkil, cykloalkenyl, cyklo-

2

alkilo-alkil lub -alkenyl, cykloalkenyloalkil lub -alkenyl, aryloalkil lub aryloalkenyl, np. fenyloalkil o niższej grupie alkilowej lub niższy alkenyl, a zwłaszcza niższe reszty wymienionego rodzaju, przy czym określenie „niższe reszty” obejmuje te reszty, które zawierają do 7 atomów węgla.

Niższymi resztami alkilowymi są np. reszta metylowa, etylowa, n-propylowa lub izopropylowa lub butylowa, pentylowa lub heksylowa o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, które mogą być związane w dowolnym miejscu.

Jako niższe reszty alkenylowe wymienia się np. reszty, jak alilowa lub metyloalilowa. Niższą resztą alkinylową jest zwłaszcza reszta propargilowa.

Resztami cykloalkilowymi lub cykloalkenylowymi są np. ewentualnie niskoalkilowane reszty cykloalkilowe lub cykloalkenylowe z 3—7, a zwłaszcza 5—7 członami pierścienia, jak ewentualnie niskoalkilowany cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, cyklopentenyl, cykloheksenyl, np. 1- lub 3-cykloheksenyl, lub cykloheptenyl.

Jako reszty cykloalkilo-alkilowe lub cykloalkiloalkenylowe odpowiednie są zwłaszcza takie, w których części alkilowe względnie alkenylowe są niższymi resztami alkilowymi względnie alkenylowymi, korzystnie wyżej wymienionymi, a w których części cykloalkilowe mają znaczenie zwłaszcza wyżej podane dla reszt cykloalkilowych, jak 1- lub 2-cyklopentyloetylowa, 1-, 2- lub 3-cykloheksylo-

propylowa, cykloheptylo-metylowa lub 1- lub 2-cykloheksylo-etylowa.

Jako reszty cykloalkenylo-alkilowe lub cykloalkenyloalkenyłowe korzystnie są takie, w których części alkilowe lub alkenyłowe są niższymi alkilami względnie alkenyłowymi, zwłaszcza wyżej wymienionymi, a w których części cykloalkenyłowe mają przede wszystkim znaczenie podane dla reszt cykloalkenyłowych, jak 1- lub 2-cyklopent-3-etylo-etylowa, 1- lub 2-cykloheks-3-enylo-etylowa.

Resztami fenylo-nisko-alkilowymi są np. takie, w których części niskoalkilowe mają wyżej podane znaczenie, jak 1- lub 2-fenylo-etylowa lub benzyłowa, przy czym części fenyłowe są ewentualnie podstawione przez niskocząsteczkowe alkile, zwłaszcza przez wymienione wyżej niskocząsteczkowe reszty alkoksylowe, atomy chlorowców lub resztę trójfluorometyłową, podczas gdy reszty fenylo-niskoalkenyłowe są np. takimi, w których niskocząsteczkowe reszty alkenyłowe mają wyżej wymienione znaczenie, jak np. 1- lub 2-fenylo-stenylowa lub cynamylowa, przy czym części fenyłowe są ewentualnie podstawione jak podano wyżej dla reszt fenylo-niskoalkilowych.

Niższymi resztami alkoksylowymi są np. grupy: metoksylowe, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, butoksylowa, amyloksylowa lub metylenodwuoksylowa.

Jako atomy chlorowca wymienia się zwłaszcza fluor, chlor i brom.

Dwuwartościowe reszty węglowodorowe o charakterze alifatycznym, reprezentowane wspólnie przez R_1 i R_2 , a które ewentualnie mogą zawierać heteroatomy, są zwłaszcza resztami nisko-alkenyłowymi, które mogą zawierać łańcuch ewentualnie rozgałęziony, a które zawierają przede wszystkim 4–6 atomów węgla w łańcuchu przy nieprzerwanym łańcuchu węglowym, względnie 4- lub 5- łańcuchowych atomów węgla, gdy łańcuch węglowy przerywany jest heteroatomem. Jako heteroatomy odpowiednie są zwłaszcza atomy tlenu, siarki i azotu. Przykładami tego rodzaju reszt są butylen-(1,4), pentylen (1,5), heksylen-(1,5), heksylen-(2,5), heksylen-(1,6), heptylen-(1,6), 3-aksapentylen-(1,5), 3-oksaheksylen-(1,6), 3-tiapentylen-(1,5), 2,4-dwumetylo-3-tiapentylen-(1,5), 3-aza-pentylen-(1,5), 3-niskoalkilo-3-azapentylen-(1,5), jak 3-metylo-3-aza-pentylen-(1,5) lub 3-azaheksylen-(1,5).

Resztami niskoalkenyloksylowymi są np. grupy alliloksylowe lub metalliloksylowa, a resztami niskoalkinyloksylowymi są zwłaszcza grupy jak propargiloksylowa.

Alifatyczna lub cykloalifatyczna reszta R_3 oznacza korzystnie węglowodorową resztę alifatyczną lub cykloalifatyczną, zwłaszcza jedną z wyżej wymienionych.

Nowe związki posiadają cenne własności farmakologiczne. Hamują one kardioselektywnie β -receptory, jak wykazano w badaniach na zwierzętach, np. w dawkach dożylnych 0,1–1 mg/kg podawanych kotom pod narkozą pentobarbitalową w teście izoproterenolo-tachykardialnym, przy dożylnych dawkach w ilości większej niż 10 mg/kg na kotach narkotyzowanych przez zahamowanie izoproterenolowego rozszerzania naczyń, na izolowa-

nym sercu świnki morskiej według Lagendorffa w stężeniu około 0,3–3 γ /ml przez zahamowanie tachykardii izoproterenolowej (blokada β -receptorów kardialnych) jak również przy dożylnych dawkach około 5–30 mg/kg narkotyzowanego kota przez blokadę naczyniowych β -receptorów. Nowe związki mogą więc być stosowane jako kardioselektywne czynniki blokujące β -receptory. Nowe związki są też cennymi produktami pośrednimi dla otrzymywania innych wartościowych produktów, zwłaszcza związków czynnych farmakologicznie.

Szczególnie wyróżnić należy związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niskocząsteczkowy rodnik alkilowy, niskocząsteczkowy alkenyl, cykloalkil o 4–7 członowym pierścieniem lub fenyloalkil, R_2 i R_3 , które mogą być takie same lub różne, oznaczają niskocząsteczkowy alkil, niskocząsteczkowy alkenyl, cyklo alkil z 4–7 członowym pierścieniem, lub fenyloalkil, w którym alkil jest niższym alkilem, R_4 oznacza atom wodoru, grupy jak niższy alkil, niższy alkenyl, niższy alkinyl i niższy alkoksyl, zwłaszcza wyżej wymienione, niższy alkenyloksyl, niższy alkiniloksyl, chlorowiec, zwłaszcza wyżej wymieniony.

Szczególnie cenne ze względu na własności farmakologiczne są związki o wzorze 2, w którym R_1' i R_2' oznaczają każdorazowo niskocząsteczkowy alkil, R_3' niskocząsteczkowy alkil o łańcuchu prostym lub zwłaszcza rozgałęzionym, jak korzystnie II-rzęd.-butyl, III-rzęd.-butyl lub zwłaszcza izopropyl, lub cykloalkil z 5–7 członowym pierścieniem węglowodorowym, R_4 oznacza niskocząsteczkowy alkenyl, niskocząsteczkowy alkinyl lub zwłaszcza atom wodoru, chlorowiec, niskocząsteczkowy alkil, niskocząsteczkowy alkoksyl, niskocząsteczkowy alkenyloksyl, niskocząsteczkowy alkiniloksyl, w każdym przypadku zawierający do 4 atomów węgla jak i związki o wzorze 2 szczególnie takie, w których R_1' , R_2' i R_3' mają wyżej podane znaczenie a R_4 oznacza atom wodoru lub korzystnie atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu, jak 1-[(p-N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan, 1-[(m-N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan, 1-[(O-allilo-p-N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, 1-[(o-metoksy-p-N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan, 1-[(p-N',N'-(3-oksapentyleno-1,5)-ureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan, a szczególnie 1-[(o-chloro-p-N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan, które przykładowo, przy dożylniej dawce 0,1–1 mg/kg kota, pod narkozą pentobarbitalową, hamują tachykardię izoproterenolową (0,5 γ /kg dożylnie), a przy dożylniej dawce ponad 10 mg/kg u kota w narkozie pentobarbitalowej hamują izoproterenolowe rozszerzanie naczyń (0,5 γ /kg dożylnie) w stężeniach od 0,3–3 γ /mg hamują na izolowanym sercu świnki morskiej (wg Langedorffa) tachykardię izoproterenolową (0,005 γ /ml) (blokada kardialnych β -receptorów), jak również w dawkach dożylnych od 5–30 mg/kg blokują u narkotyzowanego kota β -receptory naczyniowe. Nowe związki otrzymuje się metodami w zasadzie znanymi.

I tak np. można wytworzyć nowe związki o wzorze 1, jeśli poddaje się reakcji związek o wzorze 3, ze związkiem o wzorze Z_2-R_3 , w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, jeden z symboli Z_1 lub Z_2 oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową a drugi z tych symboli oznacza grupę aminową i X_1 oznacza grupę hydroksylową, albo jeśli Z_2 oznacza grupę aminową, a Z_1 razem z X_1 tworzy grupę epoksydową, a związek wyjściowy o wzorze 3, w którym Z_1 oznacza grupę aminową, występuje w postaci aminy o wzorze 3 lub jako jego produkt kondensacji z aldehydem lub ketonem, a reszta ureidowa każdorazowo umiejscowiona jest w położeniu meta lub para do reszty zawierającej podstawnik R_3 , w obecności zasadowego środka kondensującego.

Można również np. związek o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, X_1 oznacza grupę hydroksylową, a Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową, a reszta ureidowa umiejscowiona jest w położeniu meta lub para do reszty zawierającej podstawnik R_3 , albo X_1 i Z razem tworzą grupę epoksydową, poddać reakcji z aminą o wzorze NH_2-R_3 , w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie.

Zestryfikowana, zdolna do reakcji grupa hydroksylowa jest zwłaszcza grupą zestryfikowaną silnym kwasem nieorganicznym lub organicznym, korzystnie kwasem chlorowco-wodorowym, jak kwasem chlorowodorowym, bromowodorowym lub jednowodorowym, dalej kwasem siarkowym lub silnym organicznym kwasem sulfonowym jak silnym aromatycznym kwasem sulfonowym, np. kwasem benzenosulfonowym, 4-bromobenzenosulfonowym lub 4-toluenosulfonowym. Z oznacza zwłaszcza atom chloru, bromu lub jodu.

Reakcja przemiany przeprowadzona jest w zasadzie w znany sposób. Jeżeli jako produkt wyjściowy stosuje się reaktywny ester, wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w obecności zasadowego środka kondensującego i/lub z nadmiarem aminy.

Można również związek o wzorze 5 i 7, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddać reakcji ze związkiem o wzorze $Z-R_3$, w którym Z i R_3 mają wyżej podane znaczenie. Tę reakcję prowadzi się w znany sposób, korzystnie w obecności zasadowego środka kondensującego i/lub z nadmiarem aminy. Nadającymi się zasadowymi środkami kondensującymi są np. alkoholany alkaliczne, zwłaszcza alkoholany sodu lub potasu lub też węglany alkaliczne, jak węglan sodu lub potasu.

1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan, wytwarzany przez poddanie reakcji 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-bromopropanu lub 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu, z izopropylaminą.

1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-III-rzęd. butyloaminopropan, wytwarzany przez poddanie reakcji 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-chloropropanu lub 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu z III-rzęd.-butyloaminą.

1-[p-(3-etyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-III-

-rzęd. butyloaminopropan, wytwarzany przez poddanie reakcji 1-[p-(3-etyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-chloroizopropanu lub 1-[p-(3-etyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu, z III-rzęd.-butyloaminą i

1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-III-rzęd.-butyloaminopropan wytwarzany przez poddanie reakcji 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-chloropropanu lub 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu z III-rzęd.-butyloaminą.

Spośród wytworzonych sposobem według wynalazku związków szczególnie korzystne są:

1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan wytwarzany przez poddanie reakcji 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu, z izopropylaminą;

1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan, wytwarzany przez poddanie reakcji 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu, z izopropylaminą;

1-[o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan, wytwarzany przez poddanie reakcji 1-[o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu, z izopropylaminą.

1-[m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan, wytwarzany przez poddanie reakcji 1-[m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu, z izopropylaminą.

1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan, wytwarzany przez poddanie reakcji 1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hidroksy-3-chloropropanu lub 1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu, z izopropylaminą.

W otrzymanych związkach, w ramach definicji podanych dla związku końcowego, można podstawniki odszczepiać, wprowadzać i przekształcać albo otrzymane związki można przekształcać w znany sposób w inne związki końcowe.

Zależnie od warunków procesu i materiałów wyjściowych otrzymuje się materiały końcowe w formie wolnej lub w formie ich soli addycyjnych z kwasami. I tak mogą być np. otrzymane zasadowe, obojętne lub mieszane sole, ewentualnie również ich hemi-, mono-, sesqui- lub poliwodziany. Sole addycyjne nowych związków z kwasami mogą być znanymi metodami przeprowadzone w wolne związki, np. środkami zasadowymi, jak alkaliami lub wymieniaczami jonowymi. Z drugiej strony otrzymane wolne zasady mogą tworzyć sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

Do otrzymania soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które są odpowiednie do tworzenia terapeutycznie dających się stosować soli. Jako takie kwasy należy wymienić np. kwasy chlorowcowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, kwasy karboksylowe lub sulfonowe alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksyma-

leinowy lub pirogronowy kwas fenylooctowy, benzoowy, p-aminobenzoowy, antranilowy, p-hydroksybenzoowy, salicylowy lub p-amino-salicylowy, kwas embenowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, kwas halogenobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftaleno sulfonowy lub sulfanilowy; metioninę, tryptofan, lizynę lub argininę.

Wymienione jak i inne sole nowych związków, jak np. pikryniany, można stosować do oczyszczania otrzymanych wolnych amin, przy czym wolne zasady przeprowadza się w sole, wyodrębnia je i z soli uwalnia ponownie zasady. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w formie wolnej i w formie ich soli określenie „wolny związek” oznacza również odpowiednio sole tych związków.

Nowe związki mogą występować, o ile wykazują obecność asymetrycznych atomów węgla i zależnie od wyboru materiałów wyjściowych i sposobu pracy, jako antypody optyczne lub racematy lub, o ile zawierają co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, także jako mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów). Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) mogą być rozdzielone na podstawie różnic fizyko-chemicznych ich składników w znany sposób na oba stereoizomerycznie (diastereomerycznie) czyste racematy, np. za pomocą chromatografii i/lub krystalizacji frakcjonowanej.

Otrzymane racematy można rozdzielić za pomocą krystalizacji z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów lub w reakcji tworzenia soli optycznie czynnego kwasu ze związkiem racemicznym i rozdzielenie w ten sposób otrzymanych soli, np. na podstawie ich różnych rozpuszczalności, na diastereomery, z których antypody mogą być uwolnione za pomocą działania odpowiednich środków. Szczególnie używanymi kwasami są optycznie czynne kwasy np. D- i L-formy kwasu winowego, kwasu dwu-o-tolulo-winowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfanowego lub chinowego. Korzystne jest izolowanie bardziej czynnego z obu antypodów.

W reakcji według wynalazku celowo stosuje się takie produkty wyjściowe, które prowadzą do wymienionych na wstępie grup produktów końcowych, a zwłaszcza do specjalnie opisanych i podkreślonych produktów końcowych. Materiały wyjściowe są znane lub mogą, w przypadku gdy są nowymi, być otrzymane metodami ogólnie znanymi. Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze, np. w formie preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki lub ich sole w mieszaninie z nadającymi się np. do perenteralnego podawania nośnikami farmaceutycznymi, zawierającymi odpowiednie organiczne lub nieorganiczne, stałe lub płynne nośniki.

Dla wytwarzania preparatów stosuje się takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak np. woda, żelatyna, cukier mleczny, skrobie, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzytowe, guma arabska, glikole polietylenowe, wazelina, cholesterol i inne znane nośniki środków leczniczych. Preparaty farmaceutyczne można wytwarzać w postaci np. tabletek, drażetek, kapsu-

łek, czopków, maści, kremów lub w formie ciekłej jako roztwory np. jako eliksir lub syrop, zawieszona lub emulsja, które są ewentualnie sterylizowane i/lub zawierają materiały pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole służące zmianie ciśnienia osmotycznego lub bufor, jak również inne terapeutycznie cenne związki. Preparaty, które mogą znaleźć również zastosowanie w medycynie weterynaryjnej, są otrzymywane znanymi metodami.

Tabletki, zawierające 20 mg czynnej substancji produkowane są w następującym zestawieniu: 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan 20 mg, skrobia 60 mg, cukier mleczny 50 mg, koloidalny kwas krzemowy 5 mg, talk 9 mg, stearynian magnezu 1 mg, razem 145 mg. W tym zestawieniu produkowane są znanym sposobem tabletki, zawierające 20 mg 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu. Do otrzymywania kapsułek używa się następującej mieszanki: 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propanu 2500 g, talku 80 g, koloidalnego kwasu krzemowego 20 g. Substancję czynną miesza się dokładnie z talkiem i koloidalnym kwasem krzemowym, mieszaninę przesiewa przez sito 0,5 mm i napełnia w kapsułki z twardej żelatyny.

W podobny sposób można wytworzyć kapsułki przy użyciu 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu jako substancji czynnej.

W podanych niżej przykładach, temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 40 g 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksy-propanu i 40 g izopropylaminy w 40 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin do wrzenia. Następnie odparowuje się całość pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w 2-N kwasie solnym. Po ekstrakcji eterem warstwę kwasną oddziela się i alkalizuje za pomocą stężonego roztworu wodorotlenku sodu. Wydzieloną zasadę wytwarza się z chlorkiem metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika i krystalizacji pozostałego osadu z octanu etylu otrzymuje się 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan o wzorze 6 w kryształach o temperaturze topnienia 130°C. Cykloheksylosulfaminian topnieje w 146—150°C. Epoksyd użyty jako surowiec wyjściowy można otrzymać jak następuje.

Do roztworu 63 g 3-chloro-4-hydroksy-aniliny w 300 ml pirydyny, mieszając wkrapla się w temperaturze pokojowej, 50 g chlorku kwasu dwumetylokarbaminowego i całość pozostawia na 12 godzin. Następnie dodaje się 2-N kwasu solnego do uzyskania wartości pH 5, przy czym wypada N,N'-dwumetylo-N'-(3-chloro-4-hydroksy-fenilo)-mocznik. Otrzymany związek topnieje w temperaturze 202—203°C. 45 g fenolu ogrzewa się 15 godzin pod chłodnicą zwrotną z 45 g epichlorohydryny i 45 g węglanu potasowego w 45 ml acetonu. Następnie odsąca się węglan potasu i odparowuje rozpuszczalnik.

Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu

i wytrząsa z 2-N roztworem wodorotlenku sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się surowy 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropan, który jest używany w wyżej omówionej reakcji.

Przykład II. 10 g 2-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 90° z 10 g izopropylaminy w 10 ml etanolu. Następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem nadmiar aminy i rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 2-N kwasie solnym, odsącza nierozpuszczone części i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę wodną alkalizuje się 2-N roztworem wodorotlenku sodu i ekstrahuje następnie chlorkiem metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan o wzorze 20, który po krystalizacji z benzenu topnieje w temperaturze 138—139°. Epoksyd, użyty jako surowiec wyjściowy otrzymuje się następującym sposobem:

Do roztworu 20 g p-benzyluksy-aniliny w 100 ml pirydyny dodaje się 12 g chlorku dwumetylokarbamolu i pozostawia na okres 2 dni. Po dodaniu wody wypada N,N-dwumetylo-N'-(p-benzyluksyfenylo)-mocznik, który po sublimacji topnieje w temperaturze 155—158°. 20 g tego mocznika rozpuszcza się w 200 ml etanolu i uwodarnia po dodaniu 2 g 10% palladu osadzonego na węglu. Po zakończeniu pochłaniania wodoru x całość odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 2-N roztworze wodorotlenku sodu.

Nierozpuszczone części ekstrahuje się eterem a warstwę wodną zakwasza się przez dodanie 5-N kwasu solnego. Wypada N,N-dwumetylo-N'-(p-hydroksyfenylo)-mocznik, który po krystalizacji z izopropanolu topnieje w temperaturze 203—205°. 20 g fenolu ogrzewa się, mieszając, w ciągu 10 godzin z 20 g węglanu potasu i 20 g epichlorohydryny w 200 ml acetonu. Następnie odsącza się węglan potasu i przesącz odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i ekstrahuje 2-N wodorotlenkiem sodu. Po odparowaniu chlorku metylu otrzymuje się surowy 1-[p-(N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropan w formie oleju.

Przykład III. Roztwór 15 g 1-(o-allilo)-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy/-2,3-epoksypropan i 15 g izopropylaminy w 20 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 60°. Następnie całość odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem do sucha, pozostałość rozpuszcza w 2-N kwasie solnym, przesącza i przesącz alkalizuje stężonym wodorotlenkiem sodu. Wydziela się olej, który ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Po osuszeniu ekstraktu i odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje 1-(o-allilo-p-)N',N'-dwumetylo-ureido(-fenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan o wzorze 7, który po krystalizacji z mieszaniny benzen-eter naftowy topnieje w temperaturze 110—112°.

Epoksyd, użyty w tej reakcji jako materiał wyjściowy otrzymuje się następująco. Do 15 g 2-allilo-4-amino/fenolu w 50 ml pirydyny dodaje się 12 g chlorku dwumetylokarbamolu i pozostawia na 12 godzin w temperaturze 25°. Po dodaniu 200 ml 2-N kwasu solnego ekstrahuje się chlorkiem mety-

lenu. Ekstrakt zateża się pod obniżonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszcza się w 2-N roztworze wodorotlenku sodu, traktuje węglem i zakwasza kwasem solnym do uzyskania wartości pH 9. Wydzielone części odsącza się, a przesącz zakwasza. Wypada 2-allilo-4-(N',N'-dwumetyloureido)-fenol, który po krystalizacji z mieszaniny octan etylu-pentan topnieje w temperaturze 125—127°.

12 g tego fenolu razem z 12 g epichlorohydryny i 12 g węglanu potasu ogrzewa się w ciągu 12 godzin do wrzenia w 75 ml acetonu. Następnie odsącza się od stałych części i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i ekstrahuje roztworem wodorotlenku sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje surowy 1-(o-allilo-p-)N',N'-dwumetyloureido(-fenoksy)-2,3-epoksypropan w formie oleju.

Przykład IV. Mieszaninę 30 g 1-(m-)N',N'-dwumetyloureido(-fenoksy)-2,3-epoksypropanu, 30 g izopropylu aminy i 30 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 60° a następnie odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 2-N kwasie octowym i ekstrahuje eterem. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1-(m-)N',N'-dwumetyloureido(-fenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan o wzorze 8, który po krystalizacji z izopropanolu topnieje w temperaturze 130°.

Przykład V. Według sposobu opisanego w przykładach I, II, III i IV wytworzono następujące związki:

1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan o temperaturze topnienia 163°C.

1-[p-(3-metyloureido)fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan o temperaturze topnienia 153—155°C.

1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butylaminopropan o temperaturze topnienia 142—144°C.

1-[p-(3-etyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butylaminopropan o temperaturze topnienia 123—124°C.

1-[p-(3-cyklohesyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-III-rzęd.-butylaminopropan o temperaturze topnienia 144—146°C i

1-[p-(3-cyklohesyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan o temperaturze topnienia 157—160°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanów, o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub jednowartościową resztę węglowodorową o alifatycznym charakterze, R₂ oznacza jednowartościową resztę węglowodorową o charakterze alifatycznym, lub też R₁ i R₂ razem oznaczają dwuwartościową resztę węglowodorową o charakterze alifatycznym lub dwuwartościową resztę węglowodorową o charakterze alifatycznym poroździelaną heteroatomami, R₃ oznacza resztę alifatyczną lub cykloalifatyczną, a R₄ oznacza atom wodoru niższy alkil, niższy alkenyl, niższy alkinył, niższy alkoksyl, niższy alkenyloksyl, niższy alinyloksyl, lub chlorowiec, przy czym resz-

ta ureidowa umiejscowiona jest w położeniu meta- lub zwłaszcza para- w stosunku do reszty zawierającej podstawnik R_3 , **znamienny tym**, że podaje się reakcji związek o wzorze 3, ze związkiem o wzorze Z_2-R_2 , w których to wzorach R_1, R_2, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, jeden z symboli Z_1 lub Z_2 oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową, a drugi z tych symboli oznacza grupę aminową i X_1 oznacza grupę hydroksylową, lub jeśli Z_2 oznacza grupę aminową, to Z_1 razem z X_1 tworzą grupę epoksydową, a reszta ureidowa każdorazowo umiejscowiona jest w pozycji meta- lub para- do reszty zawierającej podstawnik R_3 w obecności zasadowego środka kondensującego i jeśli jest to konieczne, otrzymane wolne zasady przeprowadza się w ich sole lub otrzymane sole przekształca w wolne związki i/lub otrzymaną mieszaninę racematów rozszczepia na optyczne antypody.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 3, w którym Z_1 oznacza grupę hydroksylową zestryfikowaną kwasem chlorowcowodorowym, kwasem siarkowym lub silnym aromatycznym kwasem sulfonowym.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 3, w którym Z_1 oznacza chlor, brom lub jod.

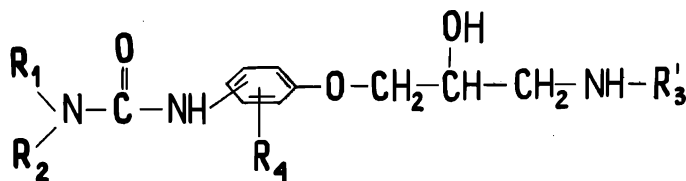
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 3, w którym Z_1 oznacza grupę hydroksylową zestryfikowaną kwasem benzenosulfonowym, p-bromobenzenosulfonowym lub o-toluenosulfonowym.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido(fenoksy)-2,3-epoksypropan poddaje się reakcji z izopropylaminą i otrzymuje 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

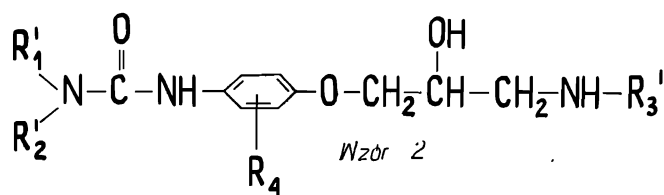
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropan poddaje się reakcji z izopropylaminą i otrzymuje 1-[p-(N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropan, poddaje się reakcji z izopropylaminą i otrzymuje 1-[o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminę.

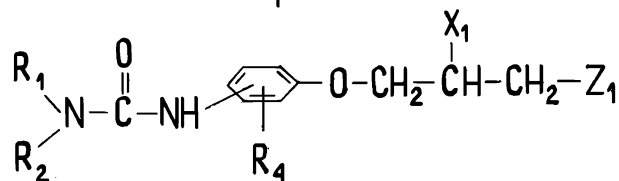
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2,3-epoksypropan, poddaje się reakcji z izopropylaminą i otrzymuje 1-[m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.



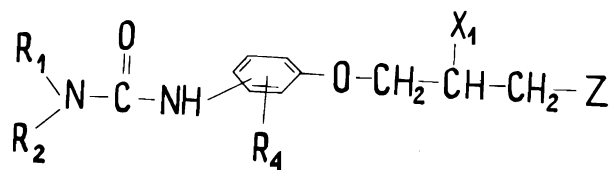
Wzór 1



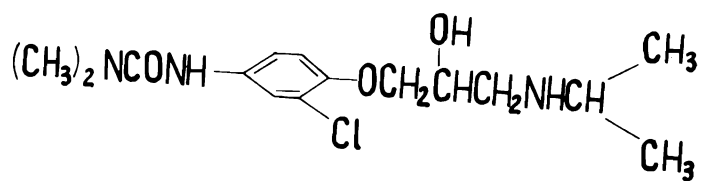
Wzór 2



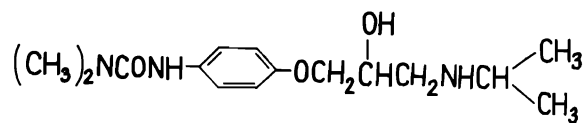
Wzór 3



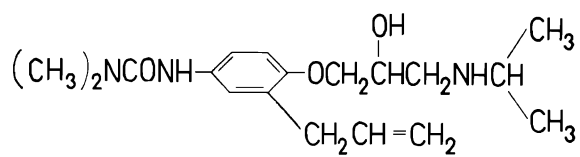
Wzór 4



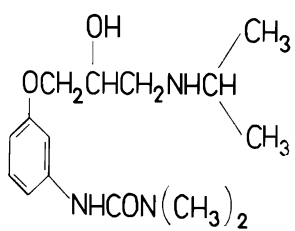
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8