



12 PATENTSCHRIFT A5

615 905

21 Gesuchsnummer: 13311/75

73 Inhaber:
Chemie Linz AG, Linz/Donau (AT)

22 Anmeldungsdatum: 14.10.1975

72 Erfinder:
Dr. Gerhard Zölss, Linz (AT)

30 Priorität(en): 20.11.1974 AT 9308/74

74 Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

24 Patent erteilt: 29.02.1980

45 Patentschrift
veröffentlicht: 29.02.1980

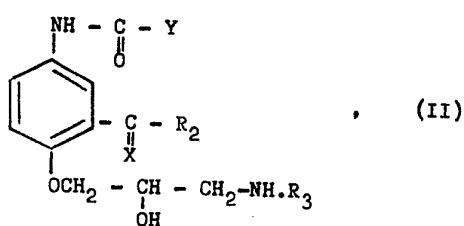
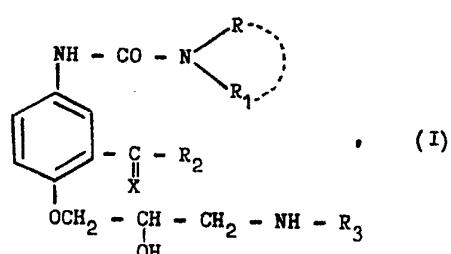
54 Verfahren zur Herstellung von Phenoxypropylaminderivaten und von deren Salzen.

57 Phenoxypropylaminderivate der nebenstehenden Formel I, worin R Wasserstoff oder Alkyl, R₁ Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten oder beide gemeinsam einen zweiwertiigen Kohlenwasserstoffrest mit 4 - 7 C-Atomen in der Hauptkette darstellen, wobei ein oder zwei dieser C-Atome durch Wasserstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, R₂ Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl, R₃ einen verzweigten Alkylrest, Hydroxylalkyl, Cycloalkyl oder Cyanoalkyl, X Sauerstoff oder die Gruppe =NOR₄ und R₄ Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aralkyl bedeuten, wobei R₂ nur dann H ist, wenn X nicht Sauerstoff bedeutet, und deren pharmazeutisch verträglichen Salze werden durch Umsetzung von Kohlensäure- bzw. Thio-kohlensäurederivaten der nebenstehenden Formel II, worin Y Alkoxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Alkylthio, Arylthio oder Aralkylthio bedeutet, mit Aminen der Formel



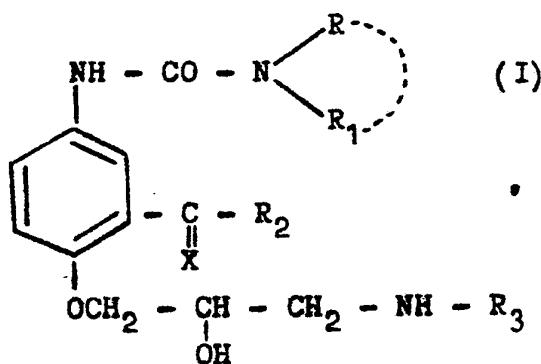
hergestellt. Die Verbindungen

besitzen eine blockierende Wirkung auf die β -Rezeptoren.

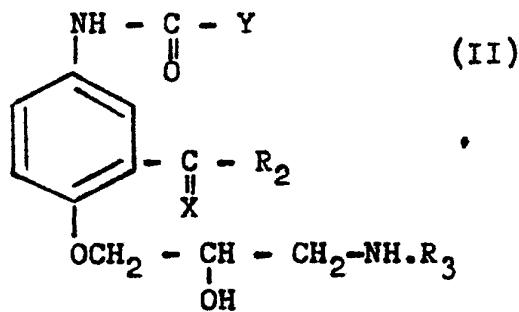


PATENTANSPRÜCHE

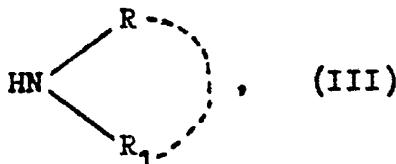
1. Verfahren zur Herstellung von Phenoxypropylamin-derivaten der Formel



in der R Wasserstoff oder einen Alkylrest und R₁ Wasserstoff, einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylrest bedeuten oder R und R₁ gemeinsam einen zweiwertigen Kohlenwasserstoffrest mit 4-7 Kohlenstoffatomen in der Hauptkette darstellen, wobei ein oder zwei dieser Kohlenstoffatome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, R₂ als Wasserstoff, Alkyl-, Aralkyl- oder Arylrest, R₃ als ein verzweigter Alkylrest, ein Hydroxyalkyl-, Cycloalkyl- oder Cyanoalkylrest und X als Sauerstoffatom oder die Gruppe =NOR₄ definiert sind, wobei im Falle, dass X Sauerstoff ist, R₂ nicht die Bedeutung Wasserstoff besitzt und R₄ Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder einen Aralkylrest bedeutet, sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass Kohlensäure- bzw. Thiokohlensäurederivate der Formel



in der Y eine Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkyloxy-, Alkylthio-, Arylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit Aminen der Formel



umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei erhöhter Temperatur durchgeführt wird.

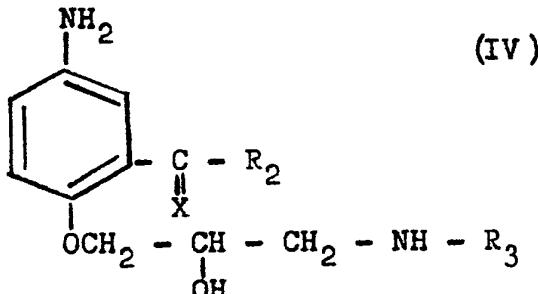
3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in den Verbindungen der Formel II Y eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit maximal 4 C-Atomen, eine Phenoxy- oder Phenylthiogruppe, eine Benzyloxy- oder Benzylthiogruppe darstellt.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Gemisch von niederen aliphatischen Alkoholen und Wasser als Reaktionsmedium durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Umsetzung Verbindungen der Formel II

eingesetzt werden, in denen Y einen Phenoxy- oder Phenylthiorest darstellt, wobei die Umsetzung bei Zimmertemperatur durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Ausgangsmaterial die Verbindung der Formel II in Form eines rohen Reaktionsproduktes eingesetzt wird, das durch Umsetzung von Anilinoderivaten der Formel



mit Chlorverbindungen der Formel

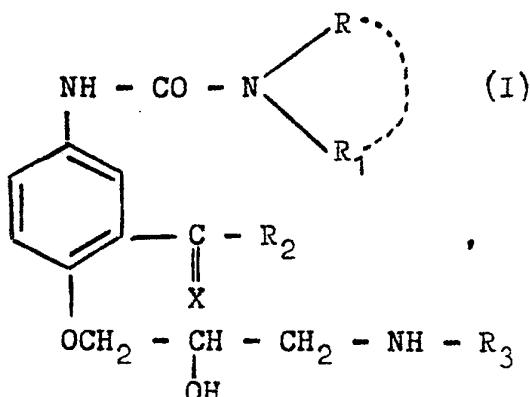


in einem Lösungsmittel nach Abtrennung des letzteren erhalten wird.

Substanzen mit blockierender Wirkung auf die β -Rezeptoren gewinnen in der Therapie zunehmend an Bedeutung für die Behandlung verschiedener Herzerkrankungen, die ursächlich oder symptomatisch durch eine unerwünscht hohe Belastung des Kreislaufes mit körpereigenen Catecholaminen erklärt werden können. Dabei konnte ein wesentlicher Fortschritt durch die Auffindung von sog. cardioselektiv wirkenden β -Blockern – das sind solche, die vorwiegend nur an den β -Rezeptoren des Herzens eine Wirkung entfalten, auf β -Rezeptoren anderer Organe aber wenig einwirken – erzielt werden, da damit ungünstige Nebenwirkungen, wie z. B. die spastische Beeinflussung der Atemwege, vermieden werden können. Von diesen hat jedoch bisher nur eine Substanz, nämlich das 1'-[4-Acetamino-phenoxy(2'-hydroxy-3'-isopropylamino)]-propan, das in der österreichischen Patentschrift Nr. 261 582 beschrieben ist, Eingang in die Praxis gefunden, so dass weiterhin grosses Bedürfnis besteht, tatsächlich brauchbare, cardioselektive β -Blocker zu finden. Bei vielen β -Blockern steht dem jedoch eine unerwünschte cardiodepressive Wirkung entgegen, die häufig mit der β -blockierenden Wirkung gepaart ist.

Bekannt sind aus der Patentliteratur auch cardioselektiv wirkende Phenoxypropylaminiderivate mit einer Ureidogruppe in p-Stellung zur Propylaminseitenkette (DE-OS Nr. 2 100 323), die im Kern durch Kohlenwasserstoffreste, Äthergruppen, Halogen-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppen substituiert sein können, sowie cardioselektiv wirkende Phenoxypropylaminiderivate mit Alkanoylamidgruppierung in p-Stellung und Acylresten z. B. dem Acetylrest in o-Stellung zur Propylaminseitenkette, siehe die österreichische Patentschrift Nr. 292 671.

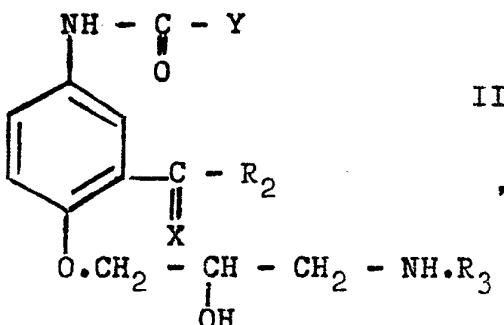
Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Phenoxypropylaminiderivate, die in p-Stellung zur Phenoxypropylaminkette eine Ureidogruppe und in o-Stellung eine Acylgruppe, vorzugsweise eine niedere-Alkanoylgruppe oder eine Oximgruppe tragen und die die Formel



in der R Wasserstoff oder einen Alkylrest und R₁ Wasserstoff, einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylrest bedeuten oder R und R₁ gemeinsam einen zweiwertigen, gegebenenfalls verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 4-7 Kohlenstoffatomen in der Hauptkette darstellen, wobei ein oder zwei dieser Kohlenstoffatome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, R₂ als Wasserstoff, Alkyl-, Aralkyl- oder Arylrest, R₃ als ein verzweigter Alkylrest, ein Hydroxyalkyl-, Cycloalkyl- oder Cyanoalkylrest und X als Sauerstoffatom oder die Gruppe =NOR₄ definiert sind, wobei im Falle, dass X Sauerstoff ist, R₂ nicht die Bedeutung Wasserstoff besitzt und R₄ Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder einen Aralkylrest bedeutet sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze ausgeprägt cardioselektive, β -blockierende Eigenschaften besitzen, die gepaart sind mit einer sehr guten und sicheren peroralen Wirksamkeit. Letztere wird bestimmt nach der Methode gemäß Dunlop, Shanks, Brit. J. Pharmacol. 32, 201-18, 1968, am wachen Hund. Die cardioselektive Wirkung kann beispielsweise daran erkannt werden, dass gemäß der Methode von Shanks et al., Cardiologia Suppl. II, 49, 11 (1956) am narkotisierten Hund die isoprenalinbedingte Herzfrequenzsteigerung durch vorhergehende Gabe dieser Verbindungen stärker gehemmt wird als die blutdrucksenkende Wirkung von Isoprenalin. Ebenso kann diese Wirkung an der Ratte durch eine blockierende Wirkung auf den isoprenalinbedingten Anstieg der unveresterten Fettsäuren gesehen werden (β_1 -Wirkung), während kaum eine Beeinflussung der durch Isoprenalin erhöhten Lactat- und Glucosewerte festgestellt wurde (β_2 -Wirkung).

Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel I trotz der hohen β -blockierenden Wirkung bei Prüfung der Herzfrequenz am wachen Hund in Anlehnung an Barrett, Carter, Brit. J. Pharmacol. 40, 373-81 (1970) keine Herabsetzung der Herzfrequenz nach peroraler Verabreichung der Substanzen, was dafür spricht, dass die unerwünschte und zum Teil gefährliche cardiodepressive Wirkung bei den Verbindungen der Formel I fehlt. Die Toxizität der Verbindungen der Formel I an der Maus ist gleich oder sogar geringer als jene der im Handel befindlichen β -Blocker.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass Kohlensäure bzw. Thiokohlensäurederivate der Formel



in der Y eine Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkyloxy-, Alkylthio-, Arylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit Aminen der Formel



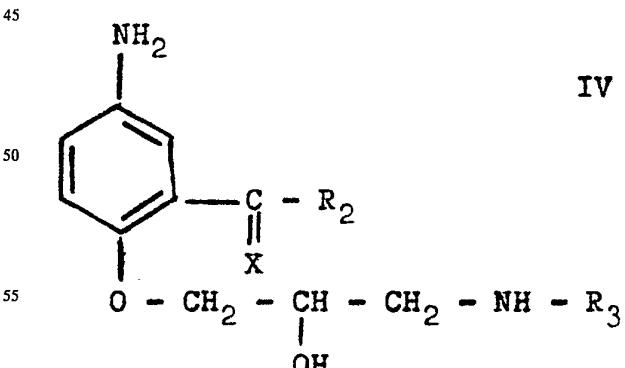
umgesetzt werden, worauf die erhaltenen Verbindungen der Formel I als freie Basen oder pharmazeutisch verträgliche Salze isoliert werden.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel II eingesetzt, in denen Y eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit maximal 4 C-Atomen, eine Phenoxy- oder Phenylthiogruppe oder eine Benzyloxy- oder Benzylthiogruppe darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem polaren Lösungsmittel durchgeführt. Als solche haben sich neben Dimethylformamid und Acetonitril besonders niedere aliphatische Alkohole wie Methanol und Äthanol bewährt. Es kann auch in Mischungen dieser Lösungsmittel mit Wasser gearbeitet werden, wobei Mischungen von niederen aliphatischen Alkoholen und Wasser als Reaktionsmedium besonders bevorzugt sind, da vielfach eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit festzustellen ist. Vielfach eignen sich auch die Amine selbst als Lösungsmittel.

Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen ist zweckmässigerweise die chemische Natur des Carbaminsäureesters zu berücksichtigen. Verbindungen der Formel II, in denen der Rest Y aromatischer Natur ist, sind reaktionsfreudiger als jene aliphatischer oder araliphatischer Natur. Ist z. B. Y eine Phenoxy- oder Phenylthiogruppe, so genügt meist bereits Raumtemperatur für die Umsetzung. Dagegen ist bei Verbindungen der Formel II, in denen Y aliphatischer Natur ist, meist ein mehrstündiges Erhitzen auf Temperaturen von rund 100°C erforderlich, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen.

Für das Gelingen der erfundungsgemässen Reaktion ist es nicht unbedingt erforderlich, dass die Verbindungen der Formel II als solche isoliert werden, sondern es ist auch möglich, einfach das Reaktionsgemisch der Herstellung der Verbindung der Formel II, wie es durch Umsetzung von Anilino-derivaten der Formel



mit Chlorverbindungen der Formel



und anschliessendes Abtrennen des Lösungsmittels erhalten wird, für die weitere Umsetzung einzusetzen. Die Abtrennung des Lösungsmittels geschieht zweckmässigerweise durch Abdampfen im Vakuum. Als Lösungsmittel können z. B. basisch reagierende Verbindungen wie Pyridin dienen. In reiner,

kristallisierter Form können die Verbindungen der Formel II erhalten werden, wenn das rohe Reaktionsgemisch in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Aceton gelöst, die Verbindung der Formel II zur Kristallisation gebracht und abgetrennt wird.

Aus dem Reaktionsgemisch können die Verbindungen der Formel I auf übliche Weise entweder als Basen oder als pharmazeutisch verträgliche Salze isoliert werden. Sehr günstig gestaltet sich wegen der guten Kristallisationstendenz eine Isolierung der Verbindungen der Formel I als Salz mit Dicarbonsäuren z. B. als Fumarat, Oxalat oder Succinat. Natürlich können auch alle üblichen, pharmazeutisch verträglichen Salze, z. B. die Hydrohalogenide, wie Hydrochloride und Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Acetate, Cyclohexylsulfamate, Tartrate und Citrate hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Sie existieren daher als Razemat und als optisch aktive Formen. Die Auftrennung des Razemates in die optisch aktiven Formen kann auf übliche Weise, z. B. durch Bildung der diastereomeren Salze mit optisch aktiven Säuren, z. B. Weinsäure, Camphersulfonsäure usw. erfolgen.

Verbindungen der Formel II mit der Bedeutung $X = NOR_4$ können aus den entsprechenden Verbindungen mit X mit der Bedeutung Sauerstoff durch Umsetzung mit Hydroxylaminsalzen erhalten werden.

Die Anilinoverbindungen der Formel IV können auf übliche Weise durch Umsetzung des entsprechenden Phenols, bei dem die Anilinogruppe z. B. durch Acylierung geschützt ist, mit Epihalogenhydrin und anschliessend dem entsprechenden Amin mit nachfolgender Abspaltung der schützenden Acylgruppe erhalten werden.

Von den Verbindungen der Formel I sind günstig jene Verbindungen, in denen R als ein Wasserstoffatom oder ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit maximal 10, zweckmässig maximal 6, vorzugsweise maximal 4 Kohlenstoffatomen definiert ist.

Für R_1 lautet die günstige Definition ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls verzweigten Alkylrest mit maximal 10, zweckmässig maximal 6, vorzugsweise maximal 4 Kohlenstoffatomen, ein Benzyl- oder Phenylrest. Günstig sind auch Verbindungen, in denen R und R_1 gemeinsam mit dem endständigen N-Atom der Ureidogruppe einen Pyrrolidino-, Diazolidino-, z. B. Imidazolidino-, Thiazolidino, Oxazolidino-, Piperidino-, Morphinolo-, Tetrahydropyridino-, z. B. Tetrahydropyrimidino-, Tetrahydrothiazino- oder Homopiperazinorest darstellen. Bevorzugt ist hierbei der Pyrrolidino-, Piperidino- und Morphinorest. R_2 ist bevorzugt ein Alkylrest mit maximal 6 C-Atomen oder ein Phenylrest und, falls X die Gruppe $-NOR_4$ darstellt, auch ein Wasserstoffatom. R_3 ist vorteilhafterweise ein verzweigter Alkylrest mit 3–6 C-Atomen, ein Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest und R_4 Wasserstoff, ein Alkylrest mit maximal 6 C-Atomen oder ein Benzylrest.

Besonders günstige Eigenschaften weisen in der Regel Verbindungen auf, in denen R und R_1 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1–6, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatomen, oder beide Reste gemeinsam einen Tetramethylen-, Pentamethylen- oder 3-Oxapentamethylenrest, R_2 einen niederen Alkylrest mit 1–5 C-Atomen und für die Bedeutung $X = NOR_4$ auch ein Wasserstoffatom, R_3 einen tertär-Butylrest oder Isopropylrest und R_4 Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1–4 C-Atomen oder Benzyl bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I können in pharmazeutischen Präparaten als Wirkstoffe vorliegen, die oral, rectal oder parenteral verabreicht werden können. Zu diesem Zweck werden sie mit den üblichen, pharmazeutisch akzeptablen Trägern gemischt, wobei sich die Natur des Trägers nach der

Applikationsform richtet. Sie können auf übliche Weise zu Tabletten oder Dragées verarbeitet werden, die Wirkstoffe selbst können, evtl. zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittel in Kapseln abgefüllt werden.

Pharmazeutisch verträgliche, lösliche Salze, die im Stande sind, stabile Lösungen zu bilden, können zu Injektionslösungen verarbeitet werden. Die dazu nötigen Salze erhält man einfach aus den entsprechenden Basen der Formel I durch Umsetzung mit der äquivalenten Menge der Säure. Sowohl Basen als auch Salze lassen sich auf übliche Weise zu Suppositorien verarbeiten.

Die Einzeldosis beim Menschen liegt bei peroraler Verabreichung bei 100 mg, bei intravenöser Verabreichung entsprechend niedriger.

Beispiel 1

1,0 g N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäurephenylester-hydrochlorid werden in 25 ml einer 1:1-(Volumteile)-Mischung Äthanol/Wasser gelöst, 0,37 g Diäthylamin zugegeben und 21 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach beendeter Reaktion wird der Alkohol im Vakuum abdestilliert, die wässrige Rückstand mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Äther digeriert, das entstandene Kristallisat abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet.

Ausbeute an N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff: 0,7 g = 80,7 % der Theorie.

MFp.: 110–112 °C.

Das als Ausgangsprodukt benötigte N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäurephenylester-hydrochlorid kann wie folgt erhalten werden:

10,0 g 3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy-anilin werden in 100 ml Pyridin gelöst, 7 g Carbaminsäurephenylester zugegeben und 3 Tage lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die klare Lösung wird sodann im Vakuum konzentriert, der ölige Rückstand in 20 ml Aceton aufgenommen, angeimpft, langsam mit 200 ml Wasser versetzt, das ausgefallene Kristallisat abgesaugt und mit Aceton/Wasser nachgewaschen und über P_2O_5 getrocknet.

Nach der Umkristallisation aus Acetonitril schmilzt das Hydrochlorid bei 176–180 °C.

Beispiel 2

0,20 g N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäurephenylester-hydrochlorid werden in 4 ml einer 1:1-(Volumteile)-Mischung Äthanol/Wasser gelöst, 0,1 g Piperidin zugegeben und 19 Stunden lang bei Zimmertemperatur reagieren gelassen. Der Alkohol wird sodann im Vakuum abdestilliert, die wässrige Lösung angeimpft, etwas Äther zugesetzt, das entstandene Kristallisat abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute an N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-pentamethylen(1,5)-harnstoff: 0,15 g = 83,6 % der Theorie.

MFp.: 132–135 °C.

Beispiel 3

0,4 g N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäurephenylester-hydrochlorid werden in 8 ml einer 1:1-(Volumteile)-Mischung Äthanol/Wasser gelöst, 0,18 g Anilin zugegeben und 60 Minuten lang unter Röhren zum Sieden erhitzt. Der Alkohol wird sodann im Vakuum abdestilliert, die wässrige Lösung wird mit 1n-NaOH alkalisiert, angeimpft, das ausgefallene Kristallisat abgesaugt und mit Wasser und Äther nachgewaschen.

Ausbeute an N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-phenylharnstoff: 0,35 g = 95,6% der Theorie.

MFp.: 159–164°C.

Beispiel 4

0,5 g N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäureäthylester werden in 20 ml Piperidin 24 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Piperidin wird sodann im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Äther unter Zusatz einer geringen Menge Aceton verrieben, das entstandene Kristallisat abgesaugt und mit Äther/Aceton nachgewaschen.

Ausbeute an N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-pentamethylen(1,5)-harnstoff: 0,3 g = 54,1% der Theorie.

Nach der Umkristallisation aus Aceton/Äther wird ein MFp.: von 132–135°C erhalten.

Der als Ausgangsprodukt benötigte N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäureäthylester kann in Analogie zum entsprechenden Phenylester wie folgt erhalten werden:

5,0 g 3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxyanilin werden in 50 ml Pyridin mit 2,4 g Chlorameisensäureäthylester versetzt und 1 Stunde lang bei 80°C gerührt. Das Pyridin wird sodann im Vakuum abdestilliert, der kristallisierte Rückstand in 30 ml Wasser gelöst, mit NaOH alkalisiert, das ausgefallene Kristallisat abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 getrocknet, Ausbeute: 6,2 g = 98,8% der Theorie.

Nach der Umkristallisation aus Äthanol besitzt die Substanz einen MFp. von 148–152°C.

Beispiel 5

2,0 g N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäurebenzylester (hergestellt aus der entsprechenden Anilinoverbindung mit Chlorameisensäurebenzylester; MFp. des Hydrochlorides: 172–175°C) und 20 ml Piperidin werden unter Rühren 9,5 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Sodann wird das überschüssige Piperidin im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand in Äther aufgenommen, angeimpft und zur Vervollständigung der Kristallisation bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der ausgefallene N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-pentamethylen(1,5)-harnstoff wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,85 g = 44,9% der Theorie.
MFp. der Base: 132–135°C.

Beispiel 6

3,0 g 3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxyanilin werden in 15 ml Pyridin gelöst, 2,4 g Monothiokohlensäure-S-phenylester-chlorid zugegeben und 1 Stunde lang bei 90°C gerührt. Hierauf wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Der so erhaltene rohe N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenylcarbaminsäure-thiophenylester wird in 30 ml Äthanol und 15 ml Wasser gelöst, 7,8 g Diäthylamin zugesetzt und 23 Stunden lang bei Zimmertemperatur reagieren gelassen. Der Alkohol wird sodann im Vakuum abdestilliert, die wässrige Lösung mit NaOH alkalisiert, mehrmals mit Methylenechlorid ausgeschüttelt, die organische Phase mit wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Aceton/Äther. Der so erhaltene N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff wird abgesaugt und mit Aceton/Äther nachgewaschen.

Ausbeute: 2,15 g = 52,9% der Theorie.
MFp.: 110–112°C.

Beispiel 7

1,03 g N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäure-phenylester, hergestellt durch Umsetzung von N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäurephenylester mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Methanol/Wasser werden mit 0,76 g Piperidin und 4 ml Wasser versetzt und 17 Stunden lang bei Zimmertemperatur zur Reaktion gebracht. Das Lösungsmittel wird sodann im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, die ölige Abscheidung angeimpft, das entstandene Kristallisat abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute an N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-pentamethylen(1,5)-harnstoff: 0,8 g = 86,0% der Theorie.
MFp. des Fumarates: 170–173°C.

Beispiel 8

1,03 g N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäure-phenylester, hergestellt durch Umsetzung von N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-carbaminsäurephenylester mit Hydroxylamin-hydrochlorid in methanolischer Lösung, werden in 10 ml Äthanol und 5 ml Wasser mit 0,81 g Diäthylamin versetzt und 20 Stunden lang bei Zimmertemperatur reagieren gelassen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 1n-NaOH alkalisiert, die ausgeschiedene Base mit Essigester extrahiert und die organische Phase wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute an N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff: 0,85 g = 94,15% der Theorie.

Durch Lösen in Aceton und Versetzen mit einer acetonischen Lösung von Fumarsäure wird daraus das kristallisierte Fumarat erhalten.
MFp. 209–212°C.

In Analogie zu den Beispielen 1–6 werden erhalten:

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenylharnstoff.

MFp. des Hydrochlorides: 195–197°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.

MFp.: 121–122°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methylharnstoff.

MFp.: 132–134°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-äthylharnstoff.

MFp. des Fumarates: 196–198°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-isopropylharnstoff.

MFp.: 87–90°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-butylharnstoff.

MFp.: 126–129°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-sek.-butylharnstoff.

MFp.: 80–82°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-tert.-butylharnstoff.

MFp.: 123–125°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-isopropylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.

MFp.: 103–107°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-cyclopropylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-N'-dimethylharnstoff.

MFp.: 80–83°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methyl-N'-äthylharnstoff.
MFp.: 90–93°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methyl-N'-butylharnstoff.
MFp.: 84–86°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-di-n-butylharnstoff.
Die Base kristallisiert in zwei Modifikationen:
MFp. (aus Äther): 81–83°C.
MFp. (aus Methanol/Wasser): 113–115°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-di-n-propylharnstoff.
MFp.: 83–86°C.

N-[3-Acetyl-4-[3'-(2"-cyano-propyl(2")-amino)-2'-hydroxy]-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff.
MFp.: 89–92°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-tetramethylen(1,4)-harnstoff.
MFp. des Fumarates: 218–220°C.

N-[3-Propionyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 204–207°C.

N-[3-Propionyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 134–136°C.

N-[3-Propionyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff.
MFp.: 107–109°C.

N-[3-Propionyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 199–202°C.

N-[3-Propionyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-tetramethylen(1,4)-harnstoff.
MFp. des Fumarates: 208–211°C.

N-[3-Propionyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-3-oxa-pentamethylen(1,5)-harnstoff.
MFp. des Fumarates: 193–195°C.

N-[3-Butyryl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-pentamethylen(1,5)-harnstoff.
MFp. des Fumarates: 167–170°C.

N-[3-Phenylacetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-pentamethylen(1,5)-harnstoff.
MFp.: 117–118°C.

N-[3-Benzoyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-pentamethylen(1,5)-harnstoff.
MFp.: 120–123°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methyl-N'-isopropylharnstoff.
MFp.: 105–107°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-äthyl-N'-n-propylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 176–178°C.

N-[3-Butyryl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff.
MFp.: 56–58°C.

N-[3-Acetyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methyl-N'-benzylharnstoff.
MFp.: 121–123°C.

In analoger Weise zu den Beispielen 7 und 8 können erhalten werden:

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp.: 183–187°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-tetramethylen(1,4)-harnstoff.
MFp.: 185–188°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-isopropylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 175–178°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 217–220°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methylharnstoff.
MFp.: 104–106°C.

10 N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-äthylharnstoff.
MFp.: 108–110°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-sek.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 192–195°C (Zers.).

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-[3'-(2"-hydroxy-methyl-propyl(2")-amino)-2'-hydroxy]-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp.: 174–176°C.

20 N-[3-(1'-Butoximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 163–166°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dipropylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 163–166°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-sek.-butylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 225–228°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-butylharnstoff.
MFp.: 93–95°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-tert.-butylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 222–225°C.

35 N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dibutylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 171–174°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-isopropylharnstoff.
MFp.: 189–191°C.

N-[3-(1'-Methoximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 163–167°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methyl-N'-isopropylharnstoff.
MFp.: 145–148°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methyl-N'-butylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 137–139°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methyl-N'-äthylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 212–216°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-isopropylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff.
MFp.: 127–128°C.

N-[3-(1'-Benzoylimino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 164–167°C.

60 N-[3-(1'-Hydroximino)-methyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp.: 169–172°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-methyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff.
MFp.: 158–161°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-propyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 210–212°C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dipropylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 205–206° C.
N-[3-(1'-Hydroximino)-butyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-diäthylharnstoff.
MFp. des Fumarates: 178–180° C.
N-[3-(1'-Hydroximino)-propyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-pentamethylen(1,5)-harnstoff.
MFp. des Fumarates: 156–158° C.
N-[3-(1'-Hydroximino)-propyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-dimethylharnstoff.
MFp.: 86–88° C.

N-[3-(1'-Hydroximino)-butyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-pentamethylen(1,5)-harnstoff.
MFp. des Fumarates: 148–150° C.
5 N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-phenylharnstoff.
MFp.: 105–108° C.
N-[3-(1'-Hydroximino)-äthyl-4-(3'-tert.-butylamino-2'-hydroxy)-propoxy]-phenyl-N'-methyl-N'-cyclohexylharnstoff.
10 MFp. des Fumarates: 166–168° C.