

PATENTE DE INVENCION

Case 6930/1+2/A.



387059

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE C07	A61
SUBCLASE G	K

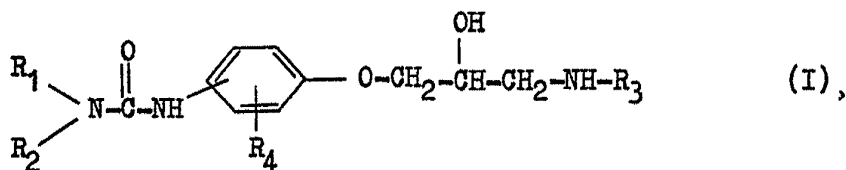
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 1-(UREIDOPENOXI)-
2-HIDROXI-3-AMINO-PROPANOS.

Solicitante: CIBA-GEIGY AG., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La invención se refiere a un procedimiento para
la obtención de nuevas aminas de fórmula





- en la que R_1 significa hidrógeno o un resto hidrocarburo monovalente, que contiene 1 a 7 átomos de carbono alifáticos, de los cuales uno está unido con el átomo de nitrógeno, y R_2 significa un resto hidrocarburo monovalente, que contiene 1 a 7 átomos de carbono alifáticos, de los cuales uno está unido con el átomo de nitrógeno, o R_1 y R_2 juntos representan un resto hidrocarburo alifático bivalente con 4 a 6 átomos de carbono o un resto hidrocarburo alifático bivalente, interrumpido por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, con 4 ó 5 átomos de carbono, R_3 significa un resto alifático o cicloalifático conteniendo 1 a 7 átomos de carbono con 3 a 7 miembros de anillo y R_4 significa hidrógeno, alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo inferior con 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo inferior con 3 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 miembros de anillo, fenilalquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono de cadena, alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, alqueniloxi inferior con 2 a 4 átomos de carbono, alquiniloxi inferior con 3 átomos de carbono, halógeno, fenoxi, trifluorometilo o ciano, encontrándose el resto ureido en la posición meta o para con relación al resto que lleva R_3 , y a sus sales.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los restos hidrocarburo R_1 y R_2 tienen caracter alifático, lo que significa que el primer átomo de carbono enlazado con el átomo de nitrógeno no pertenece a un sistema aromático.

25.

Restos hidrocarburo monovalentes, de caracter alifático R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son por ejemplo restos hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos o aralifáticos, tales como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueni-

30.



lo, cicloalquil-alquilo ó -alquenilo, cicloalquenil-alquilo ó -alquenilo, aralquilo o aralquenilo, por ejemplo, fenil-alquilo inferior o -alquenilo inferior y, especialmente los restos inferiores de la clase mencionada, entendiéndose por restos inferiores aquellos que contienen hasta 7 átomos de carbono.

5.

Restos de alquilo inferior son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, o butilo de cadena recta o ramificada, pentilo o hexilo, que pueden estar enlazados en posición arbitraria.

10.

Restos de alquenilo inferior son, por ejemplo, alilo o metalilo.

Restos de alquinilo inferior son, especialmente, los restos de propargilo.

15.

Los restos de cicloalquilo o -alquenilo son, por ejemplo, los restos de cicloalquilo ó -alquenilo, en caso dado con alquilo inferior, con 3 - 7, especialmente 5 - 7 miembros de anillo, tales como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, en caso dado con alquilo inferior, por ejemplo, el 1- ó 3-ciclohexenilo, o cicloheptenilo.

20.

Restos de cicloalquil-alquilo ó -alquenilo son, ante todo, aquellos en los cuales las partes alquilo o bien alquenilo son restos de alquilo inferior, o bien alquenilo, especialmente los arriba mencionados, y en los cuales las partes cicloalquilo tienen preferentemente el significado indicado más arriba para los restos cicloalquilo, tales como 1- ó 2-ciclopentiletilo, 1-, 2- ó 3-ciclohexil-propilo, cicloheptil-metilo ó 1- ó 2-ciclohexil-etilo.

25.

30.

Restos de cicloalquenil-alquilo ó -alquenilo son, ante todo, aquellos en los cuales las partes alquilo o bien alquenilo son restos de alquilo inferior o bien alquenilo, espe-



cialmente los arriba indicados, y en los cuales las partes cicloalqueno tienen preferentemente el significado dado más arriba para los restos cicloalqueno, tal como 1- ó 2-ciclopent-3-enil-etilo, 1- ó 2-ciclohex-1-enil-etilo, ciclohept-1-enil-metilo ó 1- ó 2-ciclohex-3-enil-etilo.

5.

Restos de fenil-alquilo inferior son, por ejemplo, aquellos en los cuales las partes de alquilo inferior tienen el significado de arriba, tal como 1- ó 2-feniletilo o bencilo, estando las partes de fenilo, en caso dado, sustituidas por alquilo inferior, especialmente los arriba mencionados, o restos alcoxi inferior, mientras los restos de fenil-alqueno inferior son, por ejemplo, aquellos en los cuales los restos de alqueno inferior tienen el significado de arriba, tales como 1- ó 2-fenil-etenilo o cinamilo, estando las partes fenilo, en caso dado, sustituidas como más arriba indicado para los restos de fenil-alquilo inferior.

10.

15.

Restos de alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi-etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, amiloxi o metilendioxi.

Los átomos de halógeno son, especialmente, átomos de fluor, cloro o bromo.

20.

Restos de hidrocarburo bivalentes, de carácter alifático, que están por R_1 y R_2 juntos, y que en caso dado pueden estar interrumpidos por heteroátomos son, preferentemente, los restos alqueno inferiores, que pueden ser de cadena recta o ramificada y que llevan, ante todo, 4 - 6 átomos de carbono con cadena de carbono ininterrumpida o bien 4 ó 5 átomos de carbono de cadena con cadena de carbono interrumpida por heteroátomos. Ejemplos de tales restos son butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,5), hexileno-(2,5), hexileno-(1,6), heptileno-(1,6), 3-oxapentileno-(1,5), 3-oxa-hexileno-(1,6), 3-

25.

30.



tia-pentileno-(1,5), 2,4-dimetil-3-tiapentileno-(1,5), 3-azapentileno-(1,5), 3-alquilo inferior-3-azapentileno-(1,5), tal como 3-metil-3-aza-pentileno-(1,5) ó 3-azahexileno-(1,6).

5. Los restos de alqueniloxi inferior son, por ejemplo, aliloxi o metaliloxi y los restos de alquiniloxi inferior, ante todo, el propargiloxi.

El resto alifático o cicloalifático R_3 es, preferentemente, un resto hidrocarburo alifático o cicloalifático, especialmente uno de los arriba mencionados.

10. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, Inhiben cardiosselectivamente los β -receptores, tal y como se muestra en el ensayo con animales, por ejemplo, en administración i.v. de 0,1 - 1 mg/kg en el gato narcotizado con pentobarbital en el ensayo de taquicardia de isoproterenol, en administración i.v. de más de 10 mg/kg en el gato narcotizado por inhibición de la vasodilatación de isoproterenol, en el corazón aislado de la cobaya según Langendorff en una concentración de unos 0,3 - 3 μ /ml por inhibición de taquicardia de isoproterenol (bloqueo de los β -receptores cardiales) así como en administración i.v. de unos 5 - 30 mg/kg en el gato narcotizado por bloqueo de los β -receptores vasculares.

15. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como bloqueadores cardiosselectivos de los β -receptores. Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la preparación de otras valiosas sustancias, especialmente de compuestos de eficacia farmacéutica.

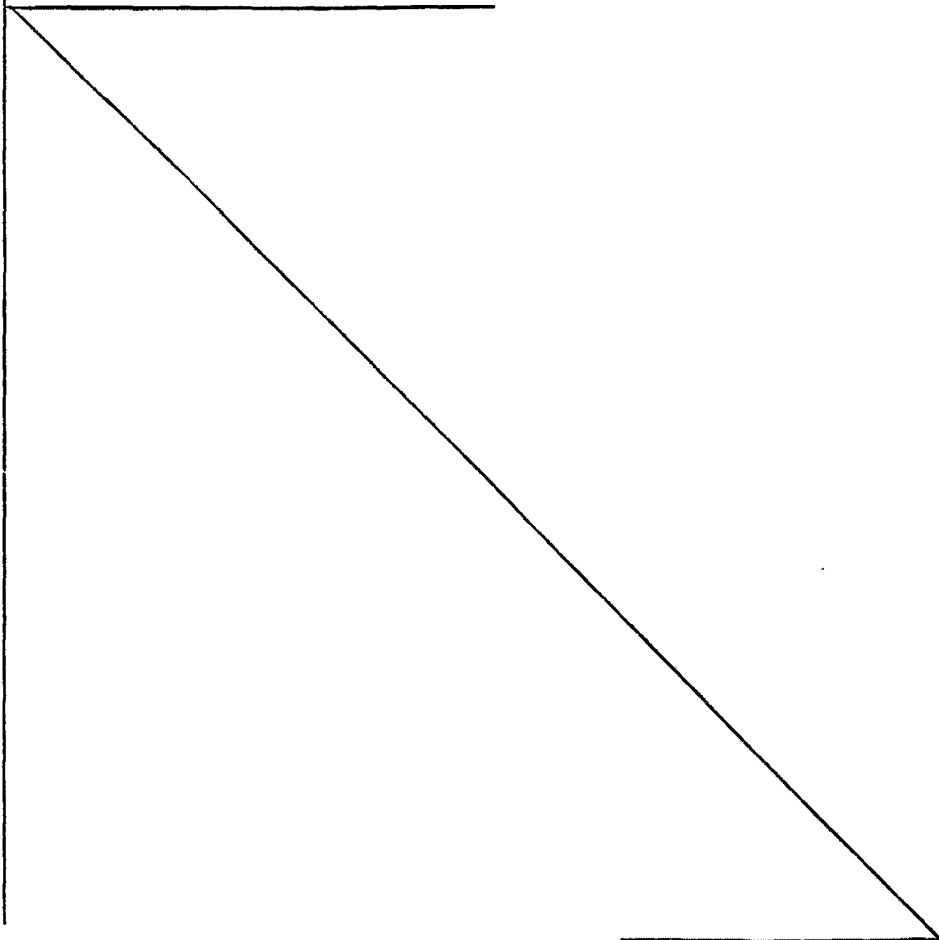
20. Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo con 4 - 7 miembros de anillo, o fenilalquilo inferior, donde la parte fenilo de los restos

30.



- fenilalquilo inferior está insustituída o sustituida por alquilo inferior, R_2 significa un resto hidrocarburo como definido para R_1 , y R_3 significa alquilo inferior, alquenilo inferior o cicloalquilo con 4 a 7 miembros de anillo, R_4 significa hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquini-
5. lo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior y alcoxi inferior, especialmente los arriba mencionados, fenilo, alquenil-
oxi inferior, alquiniloxi inferior, halógeno, especialmente los arriba mencionados, fenoxi, trifluormetilo y/o ciano y el
10. resto ureido está enlazado en la posición para con relación al resto que lleva R_3 .

Especialmente valiosos debido a sus excelentes propiedades farmacológicas son los compuestos de fórmula I





- donde R_1 y R_2 , en cada caso, significan alquilo inferior, R_3 significa alquilo inferior de cadena recta o, preferentemente ramificado, tal como, especialmente, sec. butilo, terc. butilo o, ante todo, isopropilo, o cicloalquilo con 5 - 7 átomos de carbono de anillo, R_4 significa alqueno inferior, alquino inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o fenilo, ciano o, preferentemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquinoiloxi inferior, cicloalquilo con 5 - 7 átomos de carbono de anillo, o fenoxi, tal como el 1-/(p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, el 1-/(m-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, el 1-/(o-alil-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, el 1-/(o-metoxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, el 1-/(p-N',N'-(3-oxapentilen-1,5)-ureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano y, especialmente, el 1-/(o-cloro-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, que por ejemplo, en administración i.v. de 0,1 - 1 mg/kg en el gato narcotizado con pentobarbitilo inhibe la taquicardia de isoproterenol (0,5 γ /kg i.v.) y en administración i.v. de más de 10 mg/kg en el gato narcotizado con pentobarbital inhibe la vasodilatación de isoproterenol (0,5 γ /kg i.v.), en concentraciones de 0,3 - 3 γ /ml en el corazón aislado de la cobaya (según Langendorff) inhiben la taquicardia de isoproterenol (0,005 γ /ml) (bloqueo de β -receptores cardiacos), así como en administración i.v. de 5 - 30 mg/kg en el gato narcotizado bloquean los β -receptores vasculares.

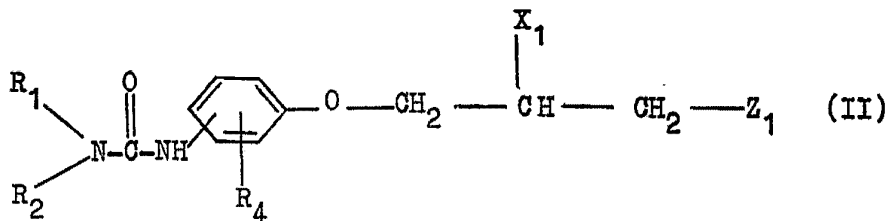
Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

30. Así se puede, por ejemplo, hacer reaccionar un com-

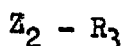
387059



puesto de fórmula II



con un compuesto de fórmula general



5. o las sales del mismo, en presencia de un agente de condensación básico, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados para la fórmula I, uno de los restos Z_1 y Z_2 significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción y el otro significa el grupo amino, y X_1 significa un grupo hidroxilo o, cuando Z_2 es un grupo amino, Z_1 junto con X_1 forma un grupo epoxi, encontrándose el resto ureido, en cada caso, en la posición meta o para con relación al resto que lleva R_3 .

10. Así se puede hacer reaccionar por ejemplo, un compuesto de fórmula II, donde R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado de arriba, X_1 significa el grupo hidroxilo y Z_1 significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y el resto ureido se encuentra en la posición meta o para con relación al resto que lleva R_3 , o X_1 y Z_1 forman juntos un grupo epoxi, con una amina de fórmula NH_2-R_3 , donde R_3 tiene el significado arriba indicado.

15. Un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxilo esterizado por un ácido fuerte inorgánico u orgánico, ante todo un hidrácido halogenado, tal como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico
20. o el ácido yodhídrico, además, el ácido sulfúrico, o un ácido
- 25.



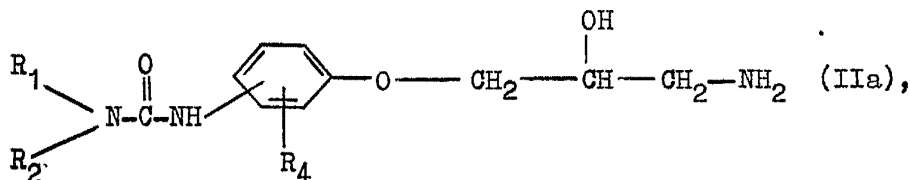
sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido sulfónico aromático fuerte, por ejemplo, el ácido bencenosulfónico, el ácido 4-bromobencenosulfónico o el ácido 4-toluenosulfónico. Así Z significa especialmente cloro, bromo o yodo.

5.

Esta reacción se efectúa en la forma usual. Al emplear un éster capaz de reacción como producto de partida se trabaja preferentemente en presencia de un agente de condensación básico y/o con un exceso de amina.

Además, se puede reaccionar un compuesto de fórmula

10.



donde R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado de arriba, con un compuesto de fórmula $Z-R_3$, donde R_3 tiene el significado arriba indicado y Z significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción.

15.

Esta reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente en presencia de un agente de condensación básico y/o con un exceso de amina. Agentes de condensación básicos adecuados son, por ejemplo, los alcoholatos alcalinos, especialmente los alcoholatos sódicos o potásicos, o también los carbonatos alcalinos, tales como el carbonato sódico o potásico.

20.

En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de los productos finales, modificar sustituyentes en la forma usual, introducirlos o disociarlos, o los compuestos obtenidos se pueden transformar en la forma usual en otros productos finales.

25.



5. Así, en los compuestos obtenidos, que contienen un enlace C-C doble o triple, transformar el enlace C-C doble o bien triple, mediante hidrogenación catalítica, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, níquel, platino o paladio, tal como níquel Raney, negro platino o paladio sobre carbón activo, en un enlace C-C sencillo. Aquí se ha de prestar atención a que no sean atacados otros grupos reducibles, ante todo el grupo urea.

10. En los compuestos obtenidos, que contienen un enlace C-C triple se puede hidrogenar éste además solamente a un enlace C-C doble y, si se desea, estereoespecíficamente a un enlace doble C-C-cis ó C-C-trans. La hidrogenación de un enlace C-C triple a un enlace C-C doble se puede efectuar, por ejemplo, por hidrogenación con 1 mol de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación menos activo, tal como hierro o paladio, por ejemplo, hierro Raney o paladio sobre sulfato de bario, especialmente a temperatura más elevada. La hidrogenación a un enlace C-C-cis doble se puede efectuar, por ejemplo, mediante 1 mol de hidrógeno en presencia de un catalizador desactivado, tal como paladio sobre carbón animal en presencia de quinolina, paladio sobre carbonato de calcio en presencia de sales de plomo o también níquel Raney. La hidrogenación a un enlace C-C-trans doble se puede efectuar, por ejemplo, mediante sodio en amoníaco líquido, empleándose especialmente teniendo en consideración el grupo urea unos tiempos de reacción cortos y ningún exceso en agente de reducción y agregándose como catalizador, en caso dado, un haluro amónico, tal como cloruro amónico.

30. Las reacciones mencionadas se efectúan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de agentes diluyentes, de



condensación y/o catalíticos, a temperatura más baja, normal o más elevada, en caso dado en un recipiente cerrado.

- Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma asimismo incluida en la invención, de sus sales de adición de ácido. Se pueden obtener, por ejemplo, sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar, en forma en sí conocida, en el compuesto libre, por ejemplo, con medios básicos, tales como álcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte pueden formar las bases libres obtenidas, sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la preparación de sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, por ejemplo, los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico o pirúvico, los ácidos fenilacético, benzóico, p-aminobenzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicílico ó p-aminosalicílico, el ácido embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico, la metionina, el triptofano, la lisina o la arginina.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales



5. como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente los compuestos libres. Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

10. Los nuevos compuestos se pueden presentar, siempre que contengan átomos de carbono asimétricos, y según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos o, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de isómeros (mezclas de racematos).

15. Las mezclas de isómeros (mezclas de racematos) obtenidas se pueden separar a base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

20. Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo, que forma sales con el compuesto racémico y separación de las sales así obtenidas, por ejemplo, a base de sus diferentes solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas mediante reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usados son, por ejemplo, las

25. formas D y L del ácido tartárico, ácido di-*o*-toluilitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido

30.



quínico. Ventajosamente se aísla en más eficaz de los dos antípodas.

5. Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y, en especial, a los productos finales especialmente descritos o destacados.

10. Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

15. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos, que los contengan o sus sales, en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico adecuado, por ejemplo, para aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, 20. goma, polialquilenglicoles, vaselina, colestestina y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ungüentos, cremas o en forma líquida como 25. soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esperilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados, que también 30. se pueden emplear en la medicina veterinaria, se obtienen se-



gún métodos usuales.

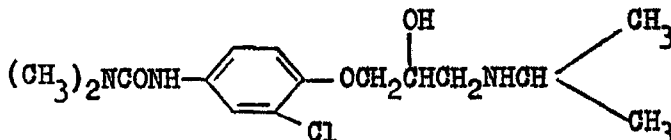
Los ejemplos siguientes explican la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

5. Ejemplo 1

Una solución de 40 g de 1-6-cloro-p-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi 7-2,3-epoxi-propano y 40 g de isopropilamina en 40 cc de etanol se calienta durante 4 horas hasta hervir.

10. A continuación se evapora en vacío y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-n. Después de extraer con éter se separa la capa ácido clorhídrica y se pone alcalina mediante adición de lejía sódica concentrada. La base precipitada se

15. agita con cloruro metilénico. Después de evaporar el disolvente y recristalizar el residuo en acetato de etilo se obtiene el 1-o-cloro-p-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi 7-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano de fórmula



en cristales del p.f. 130°.

El sulfamato ciclohexílico funde a 146 - 150°C.

20. El epóxido empleado como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

A una solución de 63 g de 3-cloro-4-hidroxi-anilina en 300 cc de piridina se gotean, bajo agitación, a temperatura ambiente, 50 g de cloruro dimetilcarbámico y se deja reposar durante 12 horas. Se agrega entonces ácido clorhídrico 2-n hasta un pH de 5, después de lo cual se precipita la N,N-dimetil-N'-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-úrea. El compuesto funde

25.



a 202 - 203a.

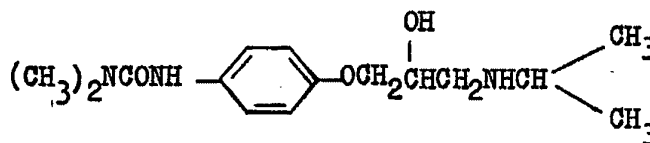
5. 45 g del fenol se calientan ahora con 45 g de epí-clorohidrina y 45 g de potasa en 450 cc de acetona durante 15 horas bajo reflujo. Después se separa la potasa por filtración y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en cloruro metilénico y se agita con lejía sódica 2-n. Después de evaporar el disolvente queda el 1-*o*-cloro-*p*-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-propano en bruto, que se emplea para la reacción de arriba.

10. EJEMPLO 2

10 g de 1-*p*-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2,3-epoxipropano se calientan con 10 g de isopropilamina en 10 cc de etanol durante 4 horas a 90a. A continuación se separan por evaporación en vacío la amina en exceso así como el disolvente.

15. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-n se separa por filtración de las partes insolubles y se extrae con cloruro metilénico. La fase se pone alcalina mediante adición de lejía sódica 2-n y después se extrae con cloruro metilénico. Después de evaporar el disolvente queda el 1-*p*-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano de fórmula

20.



que después de recristalizar en benceno funde a 138 - 139a.

25. El epóxido empleado como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

En una solución de 20 g de *p*-benciloxi-anilina en 100 cc de piridina se agregan 12 g de cloruro dimetilcarba-



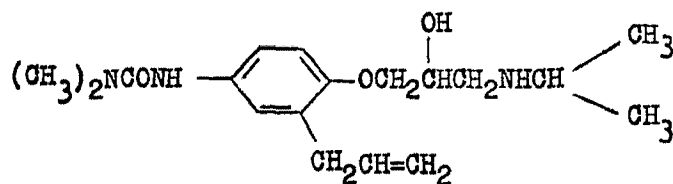
moillico y se deja reposar durante dos días. Al adicionar agua se precipita la N,N-dimetil-N'-(p-benciloxi-fenil)-urea que, después de sublimar, funde a 155 - 158º.

5. 20 g de esta urea se disuelven en 200 cc de etanol y después de agregar 2 g de paladio-carbón (al 10 %) se hidrogena. Terminada la recepción de hidrógeno se evapora en vacío y el residuo se disuelve en lejía sódica 2-n. Las partes insolubles se extraen con éter y la capa acuosa se acidifica mediante adición de ácido clorhídrico 5-n. Se precipita la
10. N,N-dimetil-N'-(p-hidroxifenil)-urea que, después de recristalizar en isopropanol, funde a 203 - 205º.

15. 20 g del fenol se calientan con 20 g de potasa y 20 g de epiclorohidrina en 200 cc de acetona durante 10 horas bajo agitación. Después se separa la potasa por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en cloruro metilénico y se extrae con lejía sódica 2-n. Después de separar el cloruro metilénico por evaporación queda como aceite el
- 1- \sqrt{p} -(N',N'-dimetil-ureido)-fenoxi/-2,3-epoxipropano en bruto.

EJEMPLO 3

20. Una solución de 15 g de 1- \sqrt{o} -alil-p-(N',N'-dimetil-ureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-propano y 15 g de isopropilamina en 20 cc de etanol se calienta durante 4 horas a 60º. A continuación se evapora en vacío, el residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-n y se filtra. El filtrado se pone alcalino mediante adición de lejía sódica concentrada. Se precipita un
25. aceite que se extrae con cloruro metilénico. Después de secar la solución y separar el disolvente por evaporación queda el
- 1- \sqrt{o} -alil-p-(N',N'-dimetil-ureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano de fórmula



que, después de recristalizar en benceno-éter de petróleo, funde a 110-112°.

El epóxido empleado como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

5.

A 15 g de 2-alil-4-amino-fenol en 50 cc de piridina se agregan 12 g de cloruro dimetilcarbamóilico y se deja reposar durante 12 horas a 25°. Después de agregar 200 cc de ácido clorhídrico 2-n se extrae con cloruro metilénico. El extracto se evapora en vacío. El residuo se disuelve en lejía sódica 2-n, se trata con carbón y mediante adición de ácido clorhídrico se ajusta a un pH de 9. Las partes precipitadas se separan por filtración y el filtrado se acidifica. Se precipita el 2-alil-4-(N',N'-dimetil-ureido)-fenol que, después de recristalizar en éster acético-pentano, funde a 125 - 127°.

10.

15.

12 g del fenol se calientan con 12 g de epiclolorhidrina y 12 g de potasa en 75 cc de acetona durante 12 horas hasta hervir. Después se separan por filtración las partes sólidas y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en cloruro metilénico y se extrae con lejía sódica. Después de evaporar el disolvente queda el 1- \sqrt{o} -alil-o-(N',N'-dimetil-ureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-propano en bruto en forma de aceite.

20.

25.

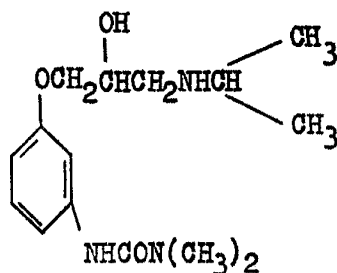
EJEMPLO 4

Una mezcla de 30 g de 1- \sqrt{m} -(N',N'-dimetil-ureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-propano, 30 g de isopropilamina y 30 cc de etanol se calienta durante 4 horas a 60° y después se evapora

- 387059



5. en vacío. El residuo se disuelve en ácido acético 2-n y se extrae con éter. Después de separar la fase acuosa se pone ésta alcalina con lejía sódica y se extrae con cloruro metilénico. Después de evaporar el disolvente queda el 1-*m*-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/2-hidroxi-3-isopropil-amino-propano de fórmula



que, después de recristalizar en isopropanol, funde a 130°.

EJEMPLO 5

10. Análogo a los ejemplos 1 - 4 se pueden obtener también los compuestos siguientes:

1-/(o-metoxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/2-hidroxi-3-isopropilamino-propano,

15. 1-/(o-aliloxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/2-hidroxi-3-isopropilamino-propano,

1-/(p-N',N'-(3-oxapentilen-1,5)-ureido)-fenoxi/2-hidroxi-3-isopropilamino-propano,

1-/(p-(N'-metilureido)-fenoxi/2-hidroxi-3-isopropilamino-propano.

20.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

25.

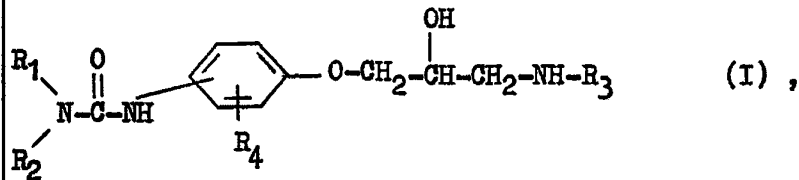


corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números 204/70 de 8 de enero de 1.970 y 16.788/70 de 13 de noviembre de 1.970, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS 1-(UREIDO-FENOXI)-2-HIDROXI-3-AMINO-PROPANOS; caracterizándose por lo siguiente:

5.

10.

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos 1-(ureido-fenoxi)-2-hidroxi-3-amino-propanos, de fórmula



15.

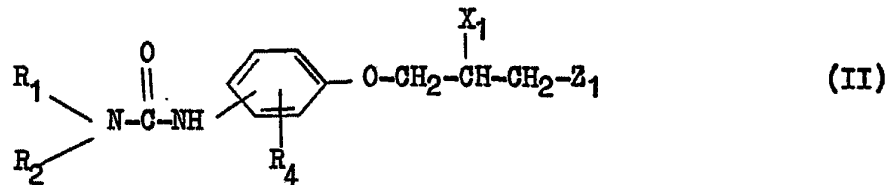
20.

25.

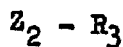
en la que R_1 significa hidrógeno o un resto hidrocarburo monovalente, que contiene 1 a 7 átomos de carbono alifáticos, de los cuales uno está unido con el átomo de nitrógeno, y R_2 significa un resto hidrocarburo monovalente, que contiene 1 a 7 átomos de carbono alifáticos, de los cuales uno está unido con el átomo de nitrógeno, o R_1 y R_2 juntos representan un resto hidrocarburo alifático bivalente con 4 a 6 átomos de carbono o un resto hidrocarburo alifático bivalente, interrumpido por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, con 4 a 5 átomos de carbono, R_3 significa un resto alifático o cicloalifático conteniendo 1 a 7 átomos de carbono con 3 a 7 miembros de anillo y R_4 significa hidrógeno, alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, alqueno inferior con 2 a 4 átomos de carbono, alquino inferior con 3 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a



5 . 7 miembros de anillo, fenilalquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono de cadena, alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, alqueniloxi inferior con 2 a 4 átomos de carbono, alquiniloxi inferior con 3 átomos de carbono, halógeno, fenoxi, trifluorometilo o ciano, encontrándose el resto ureído en la posición meta o para con relación al resto que lleva R₃, y a sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



10. con un compuesto de fórmula general



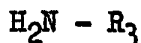
o las sales del mismo, en presencia de un agente de condensación básico, donde R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados indicados para la fórmula I, uno de los restos Z₁ y Z₂ significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción y el otro significa el grupo amino, y X₁ significa un grupo hidroxilo o, cuando Z₂ es un grupo amino, Z₁ junto con X₁ forma un grupo epoxi, encontrándose el resto ureído, en cada caso, en la posición meta o para con relación al resto que lleva R₃ y, si se desea, las mezclas de isómeros obtenidas se separan en los isómeros puros y/o los racematos obtenidos se separan en los antipodas ópticos y/o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

25. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula II, donde Z₁ significa un grupo hidroxilo esterificado por un hidrácido



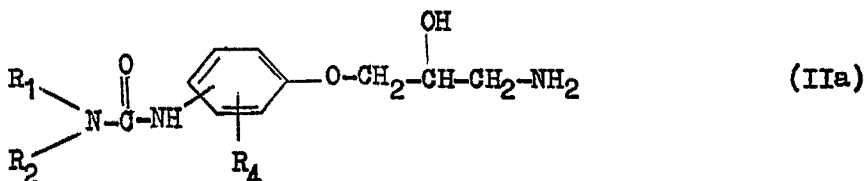
halogenado, ácido sulfúrico o ácido sulfónico aromático fuerte.

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula II en la que Z_1 significa cloro, bromo o yodo.
5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula II, donde Z_1 significa un grupo hidroxilo esterificado por un grupo ácido bencenosulfónico, ácido p-bromobencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.
10. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de nuevos ureidofenoxi-2-hidroxi-3-aminopropanos de fórmula general I, donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo con 4 - 7 miembros de anillo, o fenilalquilo inferior, donde la parte fenilo de los restos fenilalquilo inferior está insustituída o sustituida por alquilo inferior, R_2 significa un resto hidrocarburo como definido para R_1 y R_3 significa alquilo inferior, alqueno inferior o cicloalquilo con 4 a 7 miembros de anillo, R_4 significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior y alcoxi inferior, fenilo, alquenilo inferior, alquinoxio inferior, halógeno, especialmente los arriba mencionados, fenoxi, trifluorometilo y/o ciano y el resto ureido se encuentra en cada caso en la posición meta o para con relación al resto que lleva R_3 , caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula II, donde R_1 , R_2 y R_4 tienen el significado de arriba y X_1 significa el grupo hidroxilo y Z_1 significa un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción, o Z_1 y X_1 juntos forman un grupo epoxi, con compuestos de fórmula:
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

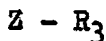


donde R₃ tiene el significado indicado más arriba.

5. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, para la obtención de nuevos ureidofenoxi-2-hidroxi-3-aminopropanos de fórmula general I, donde R₁ y R₂ significan en cada caso alquilo inferior, R₃ significa alquilo inferior de cadena recta o ramificada o cicloalquilo con 5 - 7 átomos de carbono de anillo y R₄ significa alquenilo inferior, alquini-
 10. nilo inferior, fenilo, ciano, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alquiniloxi inferior, cicloalquilo con 5 - 7 átomos de carbono de anillo o fenoxi, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



15. donde R₁, R₂ y R₄ tienen el significado de arriba, con un compuesto de fórmula

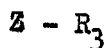


donde R₃ tiene el significado de arriba y Z es un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción.

20. 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de nuevos ureidofenoxi-2-hidroxi-propanos de fórmula general I, donde R₁ y R₄ significan en cada caso alquilo inferior, R₃ significa alquilo inferior de cadena recta o ramificada o cicloalquilo con 5 - 7 átomos de carbono de anillo y R₄ significa hidrógeno o halógeno, caracterizado
- 25.



porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IIa, donde R₁, R₂ y R₄ tienen el significado de arriba, con un compuesto de fórmula:



5. donde R₃ tiene el significado de arriba y Z significa un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de 1- \sqrt{o} -cloro-p-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, caracterizado porque 1- \sqrt{o} -cloro-p-(N',N'-dimetil-ureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-propano se hace reaccionar con isopropilamina.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, para la obtención de 1- \sqrt{p} -(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, caracterizado porque 1- \sqrt{p} -(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-propano se hace reaccionar con isopropilamina.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de 1- \sqrt{o} -alil-p-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, caracterizado porque 1- \sqrt{o} -alil-p-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-propano se hace reaccionar con isopropilamina.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4. para la obtención de 1- \sqrt{m} -(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, caracterizado porque 1- \sqrt{m} -(N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-propano se hace reaccionar con isopropilamina.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de 1- \sqrt{o} -metoxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, caracterizado porque 1- \sqrt{o} -metoxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-pro-



pano se hace reaccionar con isopropilamina.

5. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de 1-/(o-aliloxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, caracterizado por que 1-/(o-aliloxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi/-2,3-epoxi-propano se hace reaccionar con isopropilamina.

10. 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de 1-/(p-N',N'-(3-oxapentilen-1,5)-ureido)-fenoxi/-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, caracterizado porque 1-/(p-N',N'-(3-oxapentilen-1,5)-ureido)-fenoxi/-2,3-epoxipropano se hace reaccionar con isopropilamina.

15. 15.- Procedimiento para la obtención de nuevos 1-(ureidofenoxi)-2-hidroxi-3-amino-propanos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 2 NOV. 1973

Madrid,

CIBA-GEIGY A.G.

... y DEPEN
p. p. Firmado L. Gual...
[Handwritten signature]