

- 2



PATENTE DE INVENCIÓN

Case 4-6930/1+2/F.

**420205**

Int. Cl.: C07C//A61K

F.E. 10-9-75

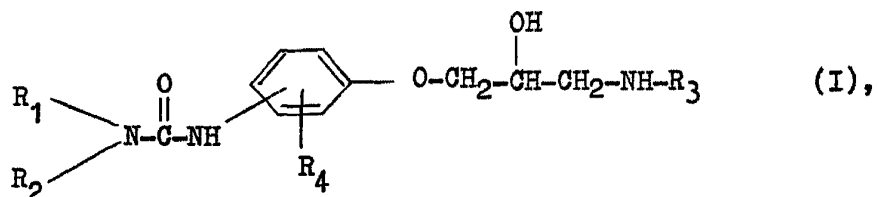
*Memoria Descriptiva*

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS 1-(UREIDOFENOXI)-  
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 carácter 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 carácter 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.

420205



- lo, cicloalquil-alquilo ó -alquenilo, cicloalquienil-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.
- Los restos de cicloalquilo o -alquenilo son, por
15. 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
25. 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.
- Restos de cicloalquenil-alquilo ó -alquenilo son, ante todo, aquellos en los cuales las partes alquilo o bien al-
30. quenilo son restos de alquilo inferior o bien alquenilo, espe-

420205



- cialmente los arriba indicados, y en los cuales las partes cicloalquenilo tienen preferentemente el significado dado más arriba para los restos cicloalquenilo, 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
10. alquilo inferior, especialmente los arriba mencionados, o restos alcoxi inferior, mientras los restos de fenil-alquenilo inferior son, por ejemplo, aquellos en los cuales los restos de alquenilo inferior tienen el significado de arriba, tales como 1- ó 2-fenil-etenilo o cinamilo, estando las partes fenilo, en
15. caso dado, sustituidas como más arriba indicado para los restos de fenil-alquilo inferior.
- Restos de alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi-etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, amiloxi o metilendioxi.
- Los átomos de halógeno son, especialmente, átomos
20. de fluor, cloro o bromo.
- 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 alquileno inferiores, que pueden ser de cadena recta o
25. 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),
30. heptileno-(1,6), 3-oxapentileno-(1,5), 3-oxa-hexileno-(1,6), 3-



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  $\beta$ -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,
15. 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  $\mu$ /ml por inhibición de taquicardia de isoproterenol (bloqueo de los  $\beta$ -receptores cardiales) así
20. como en administración i.v. de unos 5 - 30 mg/kg en el gato narcotizado por bloqueo de los  $\beta$ -receptores vasculares.

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

- 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
30. 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, especialmente los arriba mencionados, fenilo, alqueno inferior, alquinoxio inferior, alquinoxio inferior, halógeno, especialmente los arriba mencionados, fenoxi, trifluormetilo y/o ciano y el 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, alquinoxio inferior, alquinoxio 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 adminis-

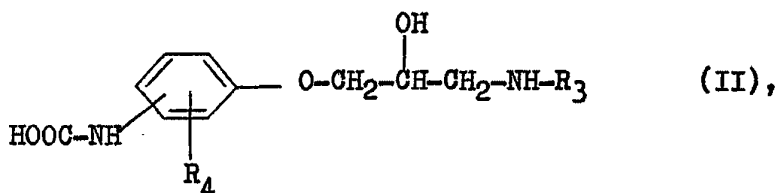


5. tración i.v. de 0,1 - 1 mg/kg en el gato narcotizado con pentobarbitilo inhibe la taquicardia de isoprotenol (0,5  $\gamma$ /kg i.v.) y en administración i.v. de más de 10 mg/kg en el gato narcotizado con pentobarbital inhibe la vasodilatación de isoproterenol (0,5  $\gamma$ /kg i.v.), en concentraciones de 0,3 - 3  $\gamma$ /ml en el corazón aislado de la cobaya (según Langendorff) inhiben la taquicardia de isoproterenol (0,005  $\gamma$ /ml) (bloqueo de  $\beta$ -receptores cardiales), así como en administración i.v. de 5 - 30 mg/kg en el gato narcotizado bloquean los  $\beta$ -receptores vasculares.
- 10.

Los nuevos compuestos de fórmula general I se obtienen según métodos en sí conocidos.

Así se puede hacer reaccionar un derivado de ácido carbamínico de fórmula:

15.



donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado de arriba, o una sal de adición de ácido del mismo, con una amina de fórmula general



20.

donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba indicado y, si se desea, las mezclas de isómeros obtenidas se separan en los isómeros puros y/o los racematos obtenidos se disocian en



los antípodas ópticos y/o las bases libres obtenidas se transformen en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

5. Un derivado de ácido reactivo de un ácido carba-  
mínico de éstos es, por ejemplo, un éster de alquilo infe-  
rior o, ante todo, un éster de fenilo, un haluro de ácido,  
tal como cloruro de ácido, o especialmente un anhídrido in-  
terno, tal como un isocianato.

10. Esta reacción se efectúa en la forma usual, pre-  
ferentemente en presencia de un agente de condensación bási-  
co y/o con un exceso de amina. Agentes de condensación bási-  
cos adecuados son, por ejemplo, los alcoholatos alcalinos,  
especialmente los alcoholatos sódicos o potásicos, o también  
los carbonatos alcalinos, tales como el carbonato sódico o  
15. 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 compues-  
tos obtenidos se pueden transformar en la forma usual en  
otros productos finales.

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

420205



5. 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.
15. 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.
- 20.
- 25.

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.
- Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales



- 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.
- 5.
- 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).
- 10.
- 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.
- 15.
- 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 formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido
- 20.
- 25.
- 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 benéficos, 20. goma, polialquilenglicoles, vaselina, colestерina 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 esterilizados 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.

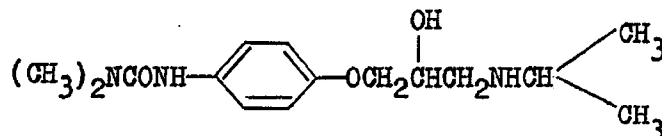
Los ejemplos siguientes explican la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

5.

EJEMPLO 1

10.

Una solución de 15 g de 1- $\sqrt{p}$ -etoxicarbonilamino-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano y 5 g de dimetilamina en 100 cc de etanol se calientan en un recipiente cerrado durante 4 horas a 60°. A continuación se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo se recristaliza en benceno. Se obtiene el 1- $\sqrt{p}$ -(N',N'-dimetilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano de fórmula



en cristales del p.f. 138 - 139°.

15.

EJEMPLO 2

Análogo al ejemplo 1 se pueden obtener los compuestos siguientes:

20.

1- $\sqrt{o}$ -cloro-p-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, p.f. 130°C;

1- $\sqrt{o}$ -alil-p-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, p.f. 110-112°;

1- $\sqrt{m}$ -(N',N'-dimetilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, p.f. 130°;

25.

1- $\sqrt{o}$ -metoxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano;

1- $\sqrt{o}$ -aliloxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano;

1- $\sqrt{p}$ -(N'-metilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-

42020

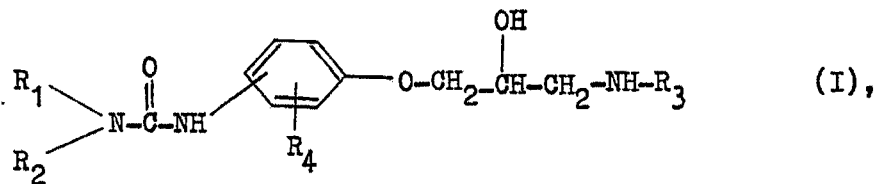


propano.

NOTA

5. 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 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
10. de 13 de noviembre de 1.970, acogiéndose 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 OBTENCIÓN DE NUEVOS
15. 1-(UREIDOFENOXI)-2-HIDROXI-3-AMINO-PROPANOS; caracterizándose por lo siguiente:

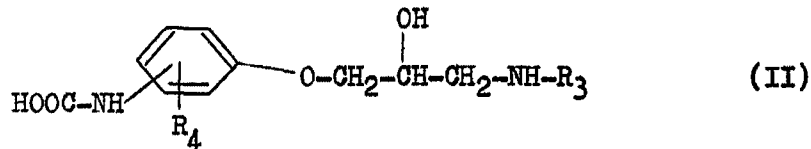
1.- Procedimiento para la obtención de nuevos 1-(ureidofenoxi)-2-hidroxi-3-amino-propanos, de fórmula:



20. en la que R<sub>1</sub> 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<sub>2</sub> significa un resto hidrocarburo monovalente, que contiene 1 a 7 átomos de carbono alifáticos, de los cuales uno está
25. unido con el átomo de nitrógeno, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> significa un resto alifático o cicloalifático conteniendo 1 a 7 átomos de carbono con 3 a 7 miembros de anillo y R<sub>4</sub> 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 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, alqueno inferior con 2 a 4 átomos de carbono, alquino inferior con 3 átomos de carbono, halógeno, fenoxi, trifluormetilo o ciano, encontrándose el resto ureido en la posición meta o para con relación al resto que lleva R<sub>3</sub>, y a sus sales, caracterizado porque un derivado de ácido reactivo de un ácido carbámico de fórmula general



- donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado de arriba, o una sal de adición de ácido del mismo, se hace reaccionar con una amina de fórmula general



- donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado de arriba y, si se desea, las mezclas de isómeros obtenidas se separan en los isómeros puros y/o los racematos obtenidos se disocian en los antípodas ópticos y/o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

*Handwritten signature or initials.*



terizado porque como derivado de ácido reactivo de un ácido carbamínico de fórmula II se emplea un éster de alquilo inferior, o un éster de fenilo, un haluro de ácido o un isocianato.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se emplea un exceso de la amina de fórmula III.

10. 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la obtención de nuevos ureidofenoxi-2-hidroxi-3-aminopropanos de fórmula general I, donde R<sub>1</sub> 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<sub>2</sub> significa un resto hidrocarburo como definido para R<sub>1</sub>, y R<sub>3</sub> significa alquilo inferior, alqueno inferior o cicloalquilo con 4 a 7 miembros de anillo, R<sub>4</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior y alcoxi inferior, fenilo, alquenoiloxi inferior, alquinoiloxi inferior, halógeno, especialmente los arriba mencionados, fenoxi, trifluormetilo 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<sub>3</sub>, caracterizado porque un derivado de ácido reactivo de un ácido carbamínico de fórmula II, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado de arriba o una sal de adición de ácido del mismo se hace reaccionar con una amina de fórmula III



donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados de arriba.

5.- Procedimiento según una de las reivindicacio-

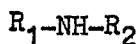


- nes 1 a 3, para la obtención de nuevos ureidofenoxi-2-hidroxi-3-aminopropanos de fórmula general I, donde  $R_1$  y  $R_2$  significan en cada caso alquilo inferior,  $R_3$  significa alquilo inferior de cadena recta o ramificada o cicloalquilo con 5 - 7 átomos de carbono de anillo y  $R_4$  significa alquenilo inferior, alquinilo 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 un derivado de ácido reactivo de un ácido carbámico de fórmula II, donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado de arriba o una sal de adición de ácido del mismo se hace reaccionar con una amina de fórmula III
- 5.
- 10.



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados de arriba.

- 15.
- 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la obtención de nuevos ureidofenoxi-2-hidroxi-propanos de fórmula general I, donde  $R_1$  y  $R_4$  significan en cada caso alquilo inferior,  $R_3$  significa alquilo inferior de cadena recta o ramificada o cicloalquilo con 5 - 7 átomos de carbono de anillo y  $R_4$  significa hidrógeno o halógeno, caracterizado porque un derivado de ácido reactivo de un ácido carbámico de fórmula II, donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el significado de arriba o una sal de adición de ácido del mismo se hace reaccionar con una amina de fórmula III
- 20.



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados de arriba.

- 25.
- 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de 1-[p-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi]-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, caracterizado por-

Rg



que 1-(p-etoxicarbonilamino-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropil-amino-propano se hace reaccionar con dimetilamina.

5. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 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-(etoxicarbonilamino)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano se hace reaccionar con dimetilamina.

10. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de 1- $\sqrt{o}$ -alil-p-(N',N'-dimetilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilaminopropano, caracterizado porque 1- $\sqrt{o}$ -alil-p-(etoxicarbonilamino)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano se hace reaccionar con dimetilamina.

15. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de 1- $\sqrt{m}$ -(N',N'-dimetilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, caracterizado porque 1-(p-etoxicarbonilamino-fenoxi)-2-hidroxi-3-isopropilamino se hace reaccionar con dimetilamina.

20. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 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-(etoxicarbonilamino)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano se hace reaccionar con dimetilamina.

25. 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de 1- $\sqrt{o}$ -aliloxi-p-N',N'-dimetilureido)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano, caracterizado porque 1- $\sqrt{o}$ -aliloxi-p-(etoxicarbonilamino)-fenoxi-2-hidroxi-3-isopropilamino-propano se hace reaccionar con dimetilamina.

30. 13.- 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 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid,

CIBA-GEIGY No. G-1973

A. GOMEZ ACEBO Y CA  
P. p. Firmador L. Gascó Ferrer