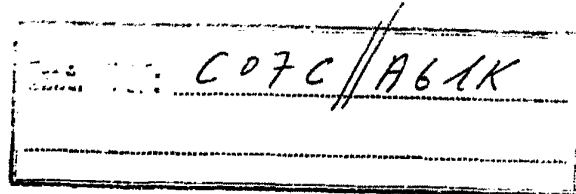


19
PATENTE DE INVENCIO



O.Z.570.

"Acetophenone".



Memoria Descriptiva 95145

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE
FENOXIPROPILAMINA.

=====

Solicitante: CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT, entidad austriaca,
residente en St. Peter Strasse 25, Linz, Austria.

=====

Las sustancias con efecto bloqueador sobre
los β -receptores tienen en la terapia cada vez más
importancia para el tratamiento de las distintas en
fermedades cardíacas que originalmente o sintomática
5. mente se pueden explicar por una solicitud indeseada

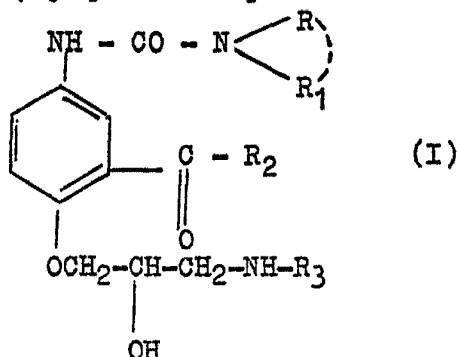


- mente alta de la circulación con catecolaminas propias del cuerpo. Aquí se pudo lograr un progreso esencial mediante el hallazgo de los así llamados β -bloqueadores de efecto cardiselectivo, esto es, de aquellos que preferentemente desarrollan un efecto solo en los β -receptores del corazón, pero que tienen poca actividad sobre los β -receptores de otros órganos, ya que de esta manera se pueden evitar desfavorables efectos secundarios, tales como, por ejemplo, la influenciación espásmica de las vias respiratorias. De estas, sin embargo, hasta
5. ahora solo una sustancia ha encontrado aplicación práctica, esto es, el 1'-[4-acetamino-fenoxi(2'-hidroxi-3'-isopropilamino)]-propano, que se describe en la patente austriaca número 261 582, por lo que sigue existiendo una gran necesidad en hallar β -bloqueadores cardiselectivos verdaderamente utilizables. En muchos β -bloqueadores se opone a esto, sin embargo, un efecto cardiodepresivo indeseado que frecuentemente va aparejado con el efecto β -bloqueador. Por la literatura de patentes se conocen también derivados de fenoxi-propilamina, de efecto cardiselectivo, con un grupo ureido en la posición p con relación a la cadena lateral de propilamina (publicación alemana DOS número 2 100 323), que en el núcleo pueden estar sustituidos por restos hidrocarburo, grupos éter, grupos halógeno, trifluormetilo o ciano, así como derivados de fenoxi-propilamina, de efecto cardiselectivo, con agrupación alcanoilamida en la posición p y restos acilo, por ejemplo, el resto acetilo en la posición q con relación a la cadena lateral de propilamina; vease la patente austriaca número 292 671.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que los derivados de fenoxipropilamina, que en la posición p con res-



pecto a la cadena fenoxipropilamina, llevan un grupo ureido y en la posición o un grupo acilo, preferentemente un grupo alcancilo inferior, y que corresponden a la fórmula general,



donde R significa hidrógeno o un resto alquilo y

5. R₁ significa hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, aralquilo, o arilo, o

R y R₁ juntos significan un resto hidrocarburo bivalente, en caso dado ramificado con 4 - 7 átomos de carbono en la cadena principal, pudiendo 1 ó 2 de estos átomos de carbono estar sustituidos por oxígeno, azufre o nitrógeno,

10. R₂ está definido como un resto alquilo, aralquilo o arilo y R₃ como un resto alquilo preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o cianoalquilo, así como sus sales, poseen destacadas propiedades β -bloqueadoras cardioselectivas que, están emparejadas con una eficacia peroral

15. muy buena y segura. Esta última se determina según el método de Dunlop, Shanks, Brit. J. Pharmacol. 32, 201 - 18, 1.968 en el perro despierto. El efecto cardiosselectivo se puede apreciar en que, según el método de Shanks et al., Cardiología Suppl. II, 49, 11 (1.966), en el perro narcotizado, el aumento de la frecuencia cardíaca, debida a la isoprenalina, mediante administración previa de estos compuestos es más fuertemente inhibida que el efecto reductor de la presión sanguí



nea de la isoprenalina. Asimismo se puede apreciar este efecto en la rata por el efecto bloqueador sobre el aumento debido a la isoprenalina de los ácidos grasos sin esterificar (efecto $-\beta_1$) mientras casi no se pudo apreciar una influencia de los valores de lactato y glucosa aumentados por la isoprenalina (efecto $-\beta_2$).

5.

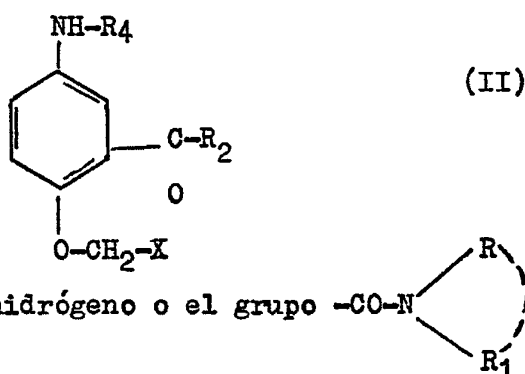
Sorprendentemente los compuestos de fórmula I, a pesar del alto efecto β -bloqueador en la comprobación de la frecuencia cardíaca en el perro despierto según Barrett, Carter, Brit. J. Pharmacol. 40, 373-81 (1.970) no muestran ninguna disminución de la frecuencia cardíaca después de la administración peroral de las sustancias, lo que indica que el indeseado efecto cardiodepresivo, en parte peligroso, falta en los compuestos de fórmula I. La toxicidad de los compuestos de fórmula I en el ratón es igual o hasta más reducida que aquella de los β -bloqueadores que se encuentran en el mercado.

10.

15.

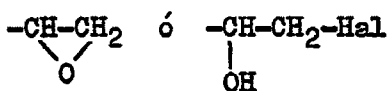
El procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I se caracteriza porque derivados de p-aminofenol de fórmula general

20.



donde R_4 significa hidrógeno o el grupo $-\text{CO}-\text{N}$

teniendo R y R_1 los significados arriba indicados y significando X el grupo $-\text{CH}-\text{CH}_2$ ó $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$





donde Hal está definido como cloro, bromo o iodo y R₂ tiene la definición de arriba, o las mezclas de los compuestos de fórmula II,

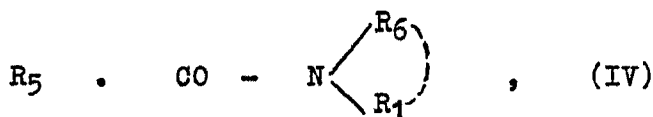
donde X tiene ambas definiciones indicadas, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general

5.



donde R₃ tiene el significado definido en la fórmula I, a temperatura ambiente o temperatura más elevada, después de lo cual en los compuestos obtenidos, con restos R₄ significando hidrógeno, por reacción con derivados de ácido carbamídico de fórmula

10.



donde R₅ significa un átomo de halógeno y R₆ tiene el significado de R, o R₅ y R₆ juntos representan un ulterior de enlace entre C y N y R y R₁ tienen la definición arriba indicada, se introduce el grupo ureido, después de lo cual los compuestos obtenidos de fórmula I se aislan en forma de bases o de sales.

15.

Bajo temperatura más elevada se han de entender las temperaturas entre 30°C y 150°C, convenientemente las temperaturas inferiores a 120°C. En las sustancias con grupos ureido que están sustituidas por dos restos alquilo se recomienda trabajar a temperatura ambiente o solo ligeramente por encima.

20.

Aquí se puede trabajar en un disolvente polar, por ejemplo, en dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, preferentemente sin embargo en alcoholes alifáticos inferiores. Asimismo es posible emplear la amina de fórmula III en un exceso tan grande que pueda servir simultáneamente como disolvente, Finalmente, también es posible trabajar sin disolvente, pudiéndose presentar el compuesto de fórmula III en cantidades esto

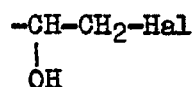
25.



quiométricas o en ligero exceso. Si el disolvente o la amina de fórmula III es volátil a la temperatura de reacción empleada, se deberá realizar la reacción en sistemas cerrados. Si en los compuestos de fórmula II X significa el grupo $\begin{matrix} -CH-CH_2 \\ \diagdown \quad / \\ O \end{matrix}$

5. se realiza la reacción en forma especialmente favorable ya a temperatura ambiente, pudiendo la adición de agua a la mezcla de reacción, en una cantidad que va desde pocos porcientos hasta aquella en la que aún se puede lograr homogeneidad de la mezcla de reacción durante la reacción, aumentar considerablemente la velocidad de reacción. Se puede lograr una transformación completa en un tiempo relativamente corto. Así, por ejemplo, resulta aprovechable una adición de agua de aproximadamente 1 : 1 referido al disolvente, dependiendo en principio la cantidad de agua de las propiedades hidrófilas del producto de partida y de los productos finales.
- 10.
- 15.

Si X en los compuestos de fórmula II tiene el significado



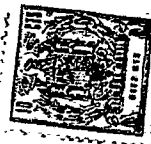
- se puede trabajar asimismo con o sin disolvente. En la selección de las condiciones de reacción se ha de tener en consideración la capacidad de reacción más reducida de las halógeno-hidrinas en comparación con los compuestos epoxi de fórmula II. Por lo tanto se habrá de seleccionar por regla general la temperatura más alta y más largo el tiempo de reacción. Han demostrado ser favorables las temperaturas de 40°C a 120°C. También en este caso actúa la adición de agua, como arriba descrito, como incrementador de la velocidad de reacción. En esta forma de trabajo se puede trabajar también a temperatura ambiente, solo que, en comparación con los epóxidos, se ne
- 20.
- 25.



cesitan tiempos de reacción más largos. El aislamiento de los compuestos de fórmula I de la mezcla de reacción se efectúa en la forma usual. Una tendencia a la cristalización muy buena la poseen, por ejemplo, las sales de los compuestos de fórmula I con ácidos dicarboxílicos, por ejemplo, los fumaratos, oxalatos o succinatos, cuyas sales tienen por lo tanto ventajas para su aislamiento. Naturalmente se puede obtener también todas las demás sales usuales farmacéuticamente compatibles, por ejemplo, los hidroháluros, tales como hidroclo-
5. ruros e hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, ciclohexilsulfamatos, tartratos y citratos, etc.
10.

Los compuestos de fórmula I tienen un átomo de carbono asimétrico. Se presentan, por lo tanto, como racemato y como formas ópticamente activas. La separación del racemato en las formas ópticamente activas se logra en la forma usual, por ejemplo, por formación de las sales diastereómeras con ácidos ópticamente activos, por ejemplo, ácido tartárico, ácido camfersulfónico, etc.
15.

Los compuestos de fórmula II, necesarios como productos de partida, son en muchos casos nuevos. Se pueden obtener por reacción de los fenoles correspondientes con epihalogenohidrinas. Preferentemente se obtienen los epóxidos de fórmula II si los fenolatos se hacen reaccionar, bien en medio anhidro, por ejemplo, en dimetilformida o triamida de ácido hexametilfosfórico como disolvente, o también en agua o solución acuoso-alcohólica con la epihalógenohidrina. Las halógenohidrinas se obtienen si, después de efectuada la transformación, el residuo se recoge en un disolvente adecuado, por ejemplo, cloroformo y se trata con hidrácido halogenado acuoso. Las
20. halógenohidrinas cristalizan en la mayoría de los casos con
25.
30.



más facilidad que los epóxidos, siendo indicada su obtención cuando, por dificultades de cristalización, los epóxidos no se pueden obtener con purezas suficientes. Los epóxidos de fórmula II, obtenidos en la forma arriba descrita, pueden contener ciertas proporciones de halógenohidrina de fórmula II, lo que naturalmente no molesta en la ulterior reacción de los compuestos de fórmula I.

Los fenoles necesarios para la obtención de los compuestos de fórmula II, con cadena lateral previamente formada, que lleva el grupo ureido, se pueden obtener asimismo según métodos conocidos. Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula II donde R y R₁ significan hidrógeno, se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de las sales de anilina correspondientes con cianato potásico. Si se quieren obtener compuestos de fórmula II donde R y/o R₁ son distintos a hidrógeno, se obtiene el correspondiente fenol sustituido por ureido por reacción de isocianato correspondiente, cuyo grupo hidroxilo fenólico está protegido por acilo o bencilo, con aminas de fórmula HNRR₁, donde R y R₁ tienen la definición de arriba. El grupo protector del grupo hidroxilo fenólico se puede disociar entonces con facilidad. También es posible una sintetización de los fenoles sustituidos por ureido a partir de cloruros de ácido carbamínico. De los compuestos de fórmula I son ventajosos aquellos compuestos en los cuales R está definido como un átomo de hidrógeno o un resto alquilo recto o ramificado con un máximo de 10, convenientemente un máximo de 6, preferentemente un máximo de 4 átomos de carbono.

Para R₁ es la definición más favorable un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, en caso dado ramificado, con un



- máximo de 10, convenientemente un máximo de 6, preferentemente un máximo de 4 átomos de carbono, un resto bencilo o fenilo. Asimismo son favorables los compuestos en los cuales R y R₁, junto con el átomo de nitrógeno en posición final del grupo ureido, representan un resto pirrolidino, diazolidino, por ejemplo, imidazolidino, tiazolidino, oxazolidino, piperidino, morfolidino, tetrahidrodiazino, por ejemplo, tetrahidropirimidino, tetrahidrotiazino o homopiperazino. Tienen aquí preferencia los restos pirrolidinos, piperidino y morfolino. R₂ es preferentemente un resto alquilo con un máximo de 6 átomos de carbono o un resto fenilo. R₃ es ventajosamente un resto alquilo ramificado con 3 - 6 átomos de carbono, un resto cianoalquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
5. Propiedades especialmente favorables las muestran por lo general los compuestos en los cuales R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno o un resto de alquilo con 1 - 6, preferentemente 1 - 4 átomos de carbono o ambos restos juntos, significan un resto tetrametileno, pentametileno o 3-oxapentametileno, R₂ significa un resto alquilo inferior con 1- 5 átomos de carbono y R₃ significa un resto butilo terciario o isopropilo.
10. Los compuestos de fórmula I se pueden presentar en preparados farmacéuticos como sustancias activas, que se pueden administrar por vía oral, rectal o parenteral. Para esta finalidad se mezclan con los excipientes usuales, farmacéuticamente aceptables, dependiendo la naturaleza del excipiente de la forma de aplicación. Se pueden elaborar en la forma usual a tabletas o grageas, las sustancias activas mismas se pueden,
15. en caso dado con un disolvente farmacéuticamente aceptable,
- 20.
- 25.
- 30.



llenar en cápsulas.

- Las sales farmacéuticamente aceptables, solubles, que son capaces de formar soluciones estables, se pueden elaborar a soluciones inyectables. Las sales para ello necesarias se obtienen simplemente de las bases correspondientes de fórmula I mediante reacción con la cantidad de ácido equivalente. Tanto las bases, como también las sales, se pueden elaborar en la forma usual a supositorios. La dosis individual para el ser humano se encuentra, en administración peroral, en 100 mg, en administración intravenosa en forma correspondientemente inferior.

Ejemplo 1

- 172,3 g de N-[3-acetil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi]-fenil-n'-dietil-urea, se mezclan con 620 cc de agua y se agregan 620 cc de terc.-butilamina. La mezcla de reacción se calienta hasta unos 40°C y el producto se disuelve rápidamente. Después de unas 5 horas a 40°C en el evaporador rotativo.

- El residuo se disuelve en 124 cc de Hcl 4-n y 500 cc de agua y la solución ácida se extrae con éster acético, se agita con carbón animal, se filtra y se mezcla con 124 cc de NaOH 4-n. La base precipitada se extrae con éster acético, la solución éster acética se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cristaliza después de digerir con éter. El cristalizado precipitado se separa por succión y se seca.

- Rendimiento : 167,4 = 78,4 % de la teoría de N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilurea.

P.f. de la base : 110 - 112°C.

Ejemplo 2

- 1,0 g de N-[3-acetil-4-(2'-hidroxi-3'-cloro)-propoxi]-fenil-



- N'-dietil-urea (p.f. 144 - 146°C) se mezclan con una mezcla de 8 cc de agua y 8 cc de terc-butilamina y se deja reposar durante 17 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción clara se evapora en vacío, el residuo oleaginoso se disuelve en HCl 1-n y se extrae con acetato de etilo. La solución acuosa ácida se alcalina, la base precipitada se extrae con éster acético, la capa orgánica se seca y se evapora. El residuo oleaginoso cristaliza después de frotar con éter.
5. Rendimiento en N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietil-urea : 1,0 g = 90,4 % de la teoría.
p.f. : 110 - 112°C.
- En forma análoga a los ejemplos 1 y 2 se obtienen:
- Ejemplo 3
15. N-[3-acetil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietil-urea:
p.f. de la base : 107 - 109°C.
- Ejemplo 4
20. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-di-etil-urea.
p. f. de la base : 121 - 122°C.
fumarato p.f. = 205 - 208 °C.
- Ejemplo 5
25. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-urea.
p.f. del hidrocloreuro 195 - 197°C.
- Ejemplo 6
30. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-urea.
p. f. de la base : 132 - 134°C.
- Ejemplo 7



- N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil
-N'-etil-urea.
p.f. del fumarato : 196 - 198°C.
- Ejemplo 8
5. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil
-N'-isopropilurea.
p.f. de la base : 87 - 90°C.
- Ejemplo 9
10. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil
-N'-butil-urea.
p. f. de la base : 126 - 129°C.
- Ejemplo 10
15. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil
-N'-sec.-butilurea.
p. f. de la base : 80 - 82°C.
- Ejemplo 11
- N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-
N'-terc.-butilurea.
p.f. de la base : 123 - 125°C.
20. Ejemplo 12
- N-[3-acetil-4-(3'-isopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'
-dimetilurea.
p.f. de la base : 103 - 107°C.
- Ejemplo 13
25. N-[3-acetil-4-(3'-ciclopropilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-N'-di
metilurea.
p.f. de la base : 80 - 83°C.
- Ejemplo 14
30. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil
-N'-etil-urea.



p.f. de la base : 90 - 93°C.

Ejemplo 15

N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-N'-metil-N'-butilurea.

5. p.f. de la base : 84 - 86°C.

Ejemplo 16

N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-di-n-butilurea.

10. La base cristaliza en dos modificaciones: p.f. (en éter) : 81 - 83°C. p.f. (en metanol/agua): 113 - 115°C.

Ejemplo 17

N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-di-n-propilurea.

p. f. de la base : 83 - 86°C.

15. Ejemplo 18

N- { 3-acetil-4-[3'-(2"-ciano-propil(2")-amino)-2'-hidroxi]-propoxi } - fenil-N'-dietilurea.

p. f. de la base : 89 - 92°C.

Ejemplo 19

20. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-fenil-urea.

p. f. de la base 159 - 164°C.

Ejemplo 20

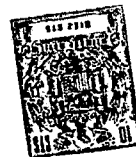
25. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-tetrametilen-(1,4)-urea.

p. f. del fumarato 218 - 220°C.

Ejemplo 21

25. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-penta-metilen-(1,5)-urea.

30. p. f. del fumarato : 211 - 213°C.



Ejemplo 22

N-[3-propionil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenilurea.

p. f. del fumarato : 204 - 207°C.

5. Ejemplo 23

N-[3-propionil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-urea.

p. f. del fumarato : 134 - 136°C.

Ejemplo 24

10. N-[3-propionil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietilurea.

p. f. de la base : 107 - 109°C.

Ejemplo 25

15. N-[3-propionil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dimetil-urea.

p. f. del fumarato : 199 - 202°C.

Ejemplo 26

20. N-[3-propionil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-tetrametilen(1,4)-urea.

p. f. del fumarato : 208 - 211°C.

Ejemplo 27

N-[3-propionil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-3-oxa-pentametilen(1,5)-urea.

p. f. del fumarato : 193 - 195°C.

25. Ejemplo 28

N-[3-butiril-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-pentametilen(1,5)-urea.

p. f. del fumarato : 167 - 170°C.

Ejemplo 29

30. N-[3-fenilacetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-



fenil-N'-pentameten(1,5)-urea.

p. f. de la base : 117 - 118°C.

Ejemplo 30

5. N-[3-benzoil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-pentameten(1,5)-urea.

p. f. de la base : 120 - 123°C.

Ejemplo 31

10. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-N'-isopropilurea.

p.f. de la base : 105 - 107°C.

Ejemplo 32

15. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-etil-N'-n-propilurea.

p. f. del fumarato : 176 - 178°C.

Ejemplo 33

20. N-[3-butilil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-dietil-urea.

p. f. : 56 - 58°C.

Ejemplo 34

25. N-[3-acetil-4-(3'-terc.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-N'-bencilurea.

p. f. de la base : 121 - 123°C.

Ejemplo 35

30. N-[3-acetil-4-(3'tero.-butilamino-2'-hidroxi)-propoxi]-fenil-N'-metil-N'-ciclohexil-urea.

p. f. de la base : 134 - 136°C.

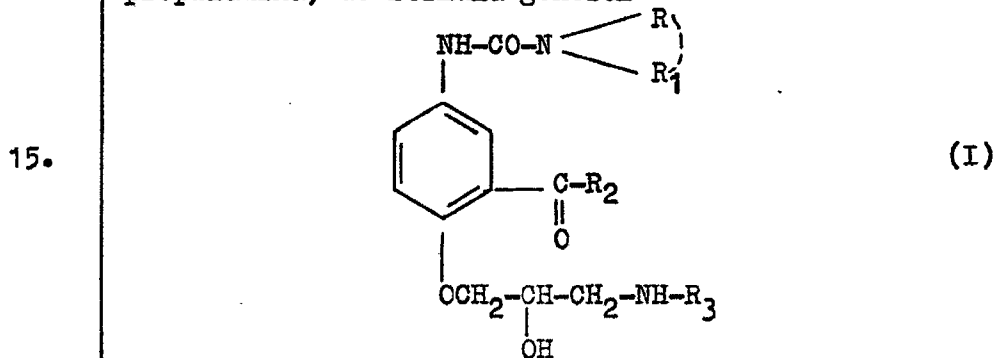
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son



5. susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Austria número A 10666/73 de 20 de diciembre de 1973, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita PATENTE DE INVENCION por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE FENOXIPROPILAMINA, caracterizandose por lo siguiente:

10. 1.-Procedimiento para preparar derivados de fenoxipropilamina, de fórmula general



20. donde R significa hidrógeno o un resto alquilo y R₁ significa hidrógeno, un resto alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, o R y R₁ juntos representan un resto hidrocarburo bivalente, en caso dado ramificado, con 4 - 7 átomos de carbono en la cadena principal, donde 1 ó 2 de estos átomos de carbono pueden estar sustituidos por oxígeno, azufre o nitrógeno, R₂ representa un

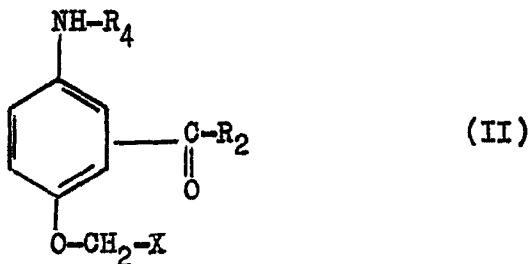
25. resto alquilo, aralquilo o arilo, y R₃ es un resto alquilo, preferentemente ramificado, un resto hidroxialquilo, cicloalquilo o cianoalquilo, así como sus sales farmacéuticamente

30. compatibles; caracterizado porque derivados de p-aminofenol



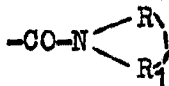


de fórmula general



5.

donde R₄ significa hidrógeno o el grupo



teniendo R y R₁ los significados arriba indicados y signifi-

10.

cando X el grupo $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$ ó $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-Hal} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$

donde Hal representa cloro, cromo o yodo y

R₂ tiene la definición de arriba, o las mezclas de los compuestos de fórmula II,

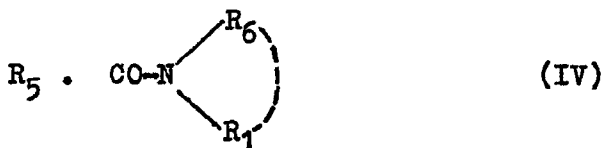
15.

donde X tiene ambas definiciones indicadas, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general



donde R₃ tiene el significado definido en la fórmula I, a temperatura ambiente o temperatura más elevada, después de lo cual en los compuestos obtenidos con restos R₄ significando hidrógeno, por reacción con derivados de ácido carbamídico de fórmula

20.



25.

donde R₅ significa un átomo de halógeno y R₆ tienen el significado de R, ó R₅ y R₆ juntos representan un ulterior enlace entre C y N y R y R₁ tienen la definición arriba indicada, se introduce el grupo ureido, después de lo cual los compuestos obtenidos de fórmula I se aislan en forma de bases o de sales.

30.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-



