

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94095

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.12.74 (P. 176602)

Pierwszeństwo: 20.12.73 Austria

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP

C07c 93/06

C07c 127/18

Int. Cl.².

C07C 93/06

C07C 127/19

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczpospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chemie Linz Aktiengesellschaft,
Linz (Austria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksypropyloaminy

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksypropyloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub prosty albo rozgałęziony rodnik alkilowy zawierający najwyżej 10 atomów węgla, R₁ oznacza atom wodoru, prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy zawierający najwyżej 10 atomów węgla, rodnik cyklopentylowy, cykloheksylowy, benzyłowy lub fenylowy, albo R i R₁ razem oznaczają dwuwartościowy, prosty albo rozgałęziony rodnik węglowodorowy o 4–7 atomach węgla w łańcuchu głównym, przy czym jeden z tych atomów węgla może być zastąpiony przez atom tlenu, R₂ oznacza rodnik alkilowy zawierający najwyżej 6 atomów węgla, rodnik benzyłowy lub fenylowy, a R₃ oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 3–6 atomach węgla, rodnik cyjanoalkilowy o najwyżej 6 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3–7 atomach węgla, albo soli tych związków.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne.

Substancje mające zdolność blokowania β -receptorów nabierają coraz większego znaczenia w leczeniu, do leczenia różnych schorzeń serca, które przyczynowo lub objawowo przypisuje się nadmiernemu obciążeniu układu krążenia właściwymi dla organizmu katecholoaminami. Znaczący postęp w tej dziedzinie stanowiło wynalezienie tak zwanych kardioselektywnie działających substancji β -blokujących, to jest takich, które działają głównie na β -receptory serca, natomiast słabo oddziałują na β -receptory innych organów, co umożliwia uniknięcie niepożądanych oddziaływań ubocznych, takich jak kurczowe oddziaływanie na drogi oddechowe. W praktyce jednak tylko jedna z tych substancji znalazła zastosowanie, a mianowicie 1'-[4-acetaminofenoksy-/2'-hydrokso- 3'-izopropylamino-]-propan, znany z austriackiego opisu patentowego nr 261 582, toteż istnieje nadal duże zapotrzebowanie na nowe, rzeczywiście skuteczne substancje blokujące β -receptory serca. Stosowaniu wielu tego rodzaju substancji stoi na przeszkodzie to, że równocześnie z działaniem β -blokującym powodują one niepożądane osłabienie czynności serca.

Z literatury patentowej (opublikowany opis patentowy Rep.Fed.Niemiec OS nr 2100323) znane są również kardioselektywnie działające pochodne fenoksypropyloaminy mające grupę ureidową w pozycji para do łańcucha propyloaminowego i ewentualnie podstawione w pierścieniu rodnikami węglowodorowymi, grupami eterowymi, atomami chlorowców, grupami trójfluorometyłowymi lub cyjanowymi, jak również kardioselektywnie działające

pochodne fenoksypropyloaminy mające grupę alkaniloamidową w pozycji para i grupy acylowe, np. grupę acetylową, w pozycji orto do łańcucha propyloaminowego (austriacki opis patentowy nr 292671).

Nieoczekiwanie stwierdzono, że pochodne fenoksypropyloaminy mające w pozycji para do łańcucha fenoksypropyloaminowego grupę ureidową i w pozycji orto grupę acylową, korzystnie niższą grupę alkaniloową i które mają budowę odpowiadającą ogólnemu wzorowi 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, jak również sole tych związków, mają silny właściwości kardioselektywnego β -blokowania, a równocześnie działają bardzo skutecznie i pewnie przy stosowaniu doustnym, co potwierdziły badania przeprowadzone metodą Dunlop i Shanks, Brit. J. Pharmacol. 32, 201–218 (1968) na nieuspionych psach.

Kardioselektywne działanie można stwierdzić np. w ten sposób, że przy zastosowaniu metody Shanks'a i wsp. [Cardiologia Suppl. II, 49, 11 (1966)] u narkotyzowanych psów, którym uprzednio podano związki wytwarzane sposobem według wynalazku, częstość uderzeń serca spowodowana izoprenalina ulega silniejszemu zahamowaniu niż obniżenie ciśnienia krwi spowodowane izoprenalina. To działanie można także stwierdzić u szczurów, u których związki te hamują wzrost zawartości nie zestryfikowanych kwasów tłuszczowych powodowany izoprenalina (blokowanie β_1), podczas gdy równocześnie nie stwierdza się oddziaływania na wzrost zawartości mleczanu i glikozy (blokowanie β_2) powodowany przez izoprenalina.

Próby przeprowadzone na nieuspionych psach metodą Barret, Carter [Brit. J. Pharmacol. 40, 373–381 (1970)] nieoczekiwanie wykazały, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku, pomimo silnego działania β -blokującego, nie powodują zmniejszenia częstości uderzeń serca po podaniu doustnym, co przemawia za tym, że niepożądane i, częściowo niebezpieczne działanie osłaniające czynności serca nie występuje w przypadku tych związków. Toksyczność tych związków badana na myszach jest taka sama lub nawet mniejsza niż znanych substancji β -blokujących.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, według wynalazku wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze 3, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze 4 lub o wzorze 5, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, albo mieszaninę związków o wzorze 2, w których R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a X ma oba wyżej podane znaczenia, poddaje się w pokojowej lub podwyższonej temperaturze reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, po czym, w przypadku stosowania produktu wyjściowego o wzorze 2, w którym R_4 oznacza atom wodoru, a R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, w otrzymanym produkcie reakcji atom wodoru R_4 wymienia się na grupę ureidową przez reakcję ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, R_5 oznacza atom chlorowca, a R_6 ma znaczenie podane wyżej dla podstawnika R , albo R_5 i R_6 razem oznaczają dodatkowe wiązanie pomiędzy atomami węgla i azotu, a następnie otrzymany związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wyosabnia się w postaci wolnej zasady lub jej soli.

Proces prowadzi się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej to jest w temperaturze 30–150°C, korzystnie w temperaturze niższej niż 120°C. Przy wytwarzaniu związków, w których grupy ureidowe są podstawione dwoma rodnikami alkilowymi, korzystnie prowadzi się reakcję w temperaturze pokojowej lub tylko nieznacznie podwyższonej. Reakcję można prowadzić w polarnym rozpuszczalniku, np. takim jak dwumetyloformamid, dioksan lub czterowodorofuran, a korzystnie takim jak niższy alkohol alifatyczny. Można też jako rozpuszczalnik stosować nadmiar aminy o wzorze 6, albo też można nie stosować rozpuszczalnika, stosując oba składniki reakcji w ilościach stechiometrycznych lub tylko nieznaczny nadmiar aminy o wzorze 6. Jeżeli rozpuszczalnik lub amina o wzorze 6 jest w temperaturze reakcji w stanie lotnym, to trzeba prowadzić reakcję w układzie zamkniętym.

Jeżeli stosuje się związek o wzorze 2, w którym X oznacza grupę o wzorze 4, to szczególnie korzystnie prowadzi się reakcję w temperaturze pokojowej, przy czym prędkość reakcji można wydatnie zwiększyć dodając do mieszaniny reakcyjnej wodę w ilości od kilku procent do takiej, przy której w czasie trwania reakcji mieszanina pozostaje homogeniczna. W ten sposób można uzyskać stosunkowo krótki czas trwania reakcji, na przykład dodając wodę w stosunku 1:1 do rozpuszczalnika, przy czym ilość dodawanej wody zależy od hydrofilowych właściwości produktu wyjściowego i produktów końcowych.

Jeżeli stosuje się związek o wzorze 2, w którym X oznacza grupę o wzorze 5, w którym Hal ma wyżej podane znaczenie, to można także prowadzić reakcję bez rozpuszczalnika lub w rozpuszczalniku. Przy doborze warunków reakcji trzeba brać pod uwagę, chlorowcohydryny są mniej podatne do reakcji niż związki epoksydowe o wzorze 2, toteż z reguły stosuje się wyższą temperaturę reakcji i dłuższy czas jej trwania. Korzystnie prowadzi się tę reakcję w temperaturze 40–120°C, przy czym również i tę reakcję można przyspieszyć stosując opisany wyżej dodatek wody. Jeżeli mieszanina reakcyjna zawiera dodatek wody, to można prowadzić reakcję również w temperaturze pokojowej, ale trwa ona dłużej niż w przypadku związków epoksydowych o wzorze 2.

Otrzymane związki o wzorze 1 wyosabnia się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami. Dużą zdolność do krystalizacji wykazują np. sole związków o wzorze 1 z kwasami dwukarboksylowymi, np. z kwasem fumarowym, szczawiowym lub bursztynowym, toteż korzystnie jest wyosabniać związki o wzorze 1 w postaci takich soli. W podobny sposób można wytwarzać sole tych związków z innymi kwasami, nadającymi się do stosowania w farmakologii, np. z takimi jak kwasy chlorowcowodorowe, zwłaszcza z kwasem solnym lub bromowodorowym, kwas siarkowy, fosforowy, octowy, cykloheksylosulfaminowy, winowy lub cytrynowy.

Związki o wzorze 1 mają asymetryczny atom węgla, toteż istnieją w postaci racematów i izomerów optycznie czynnych. Racematy można rozdzielać znanymi sposobami, np. wytwarzając diastereomerycznie sole z optycznie czynnymi kwasami, np. z kwasem winowym, kamforosulfonowym itp.

Liczne związki wyjściowe o wzorze 2 są związkami nowymi. Można je wytwarzać przez reakcję odpowiednich fenoli z epichlorowcohydrami. Związki epoksydowe o wzorze 2 wytwarza się korzystnie w ten sposób, że w środowisku bezwodnym, np. w dwumetyloformamidzie lub w sześciometylotrójanidzie kwasu fosforowego, albo w środowisku wodnym lub wodnoalkoholowym, fenolany poddaje się reakcji z epichlorowcohydrami. Chlorowcohydryny wytwarza się, gdy po zakończonej reakcji oddestylowuje się nadmiar epichlorowcohydryny, pozostałość rozpuszcza w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w chloroformie i traktuje wodnym roztworem kwasu chlorowcowodorowego. Chlorowcohydryny krystalizują przeważnie łatwiej niż epoksydy, toteż opisany sposób postępowania jest wtedy wskazany, gdy ze względu na trudności krystalizowania nie można na drodze krystalizacji otrzymać związków epoksydowych dostatecznie czystych. Wytworzone tym sposobem związki epoksydowe o wzorze 2 mogą zawierać pewne ilości chlorowcohydryny o wzorze 2, co oczywiście nie przeszkadza reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku.

Fenole zawierające boczny łańcuch z grupą ureidową, będące produktami wyjściowymi do wytwarzania związków o wzorze 2, można również wytwarzać znanymi sposobami. Związki wyjściowe do wytwarzania związków o wzorze 2, w którym R_4 oznacza grupę o wzorze 3, w którym R i R_1 oznaczają atomy wodoru, można wytwarzać np. przez reakcję odpowiednich soli anilinowych z cyjanianem potasu. Produkty wyjściowe do wytwarzania związków o wzorze 2, w którym R_4 oznacza grupę o wzorze 3, w którym R i/ albo R_1 mają wyżej podane znaczenie, za wyjątkiem atomów wodoru, wytwarza się w ten sposób, że odpowiedni fenol z podstawioną grupą ureidową wytwarza się na drodze reakcji odpowiedniego izocyjanianu, którego fenolowa grupa hydroksylowa jest chroniona grupą acylową lub benzylową, z aminą o wzorze HNR_1R_2 , w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie. Grupy ochronne można następnie łatwo odszczepić. Fenole z podstawioną grupą ureidową można też wytwarzać z chlorków kwasów karbaminowych.

Szczególnie korzystne właściwości mają te związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub prosty albo rozgałęziony rodnik alkilowy o najwyżej 6, a zwłaszcza o najwyżej 4 atomach węgla. Korzystne właściwości mają również te związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub prosty albo rozgałęziony rodnik alkilowy o najwyżej 6, a zwłaszcza o najwyżej 4 atomach węgla, rodnik benzyłowy lub fenyłowy. Korzystnie R i R_1 razem z atomem azotu znajdującym się w końcowej pozycji grupy ureidowej tworzą grupę pirolidynową, diazolidynową np. imidazolidynową, tiazolidynową, oksazolidynową, piperidynową, morfolinową, grupę czterowodorodiazynową, np. czterowodoropirymidynową, czterowodorotiazynową, lub homopiperazynową. Szczególnie korzystne są jednak grupy takie jak pirolidynowa, piperidynowa lub morfolinowa.

Szczególnie korzystne właściwości mają z reguły te związki o wzorze 1, w którym R i R_1 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, rodniki alkilowe o 1–6, a zwłaszcza o 1–4 atomach węgla, albo R i R_1 razem oznaczają rodnik czterometylenowy, pięciometylenowy lub 3-oksapięciometylenowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, a R_3 oznacza trzeciorzędowy rodnik butylowy lub rodnik izopropylowy.

Związki o wzorze 1 mogą stanowić czynną substancję preparatów farmaceutycznych podawanych doustnie, do odbytniczo lub pozajelitowo. W tym celu związki te miesza się ze znanymi, farmakologicznymi nośnikami, które dobiera się w zależności od sposobu, w jaki ma być dany preparat stosowany. Preparaty te mogą mieć postać tabletek lub drażetek, albo też związki o wzorze 1 można same lub z odpowiednimi, znanymi rozpuszczalnikami umieszczać w kapsułkach.

Farmakologicznie dopuszczalne sole związków o wzorze 1, które mogą tworzyć trwałe roztwory, można stosować w postaci roztworów do wstrzykiwania. Sole do tego celu wytwarza się z odpowiednich zasad o wzorze 1 przez reakcję z równoważną ilością kwasu. Zarówno zasady jak i sole można w znany sposób w preparatach w postaci czopków.

Pojedyncza dawka związków wytwarzanych sposobem według wynalazku wynosi dla ludzi przy podawaniu doustnym 100 mg, a przy podawaniu dożylnym jest odpowiednio mniejsza.

Przykład I. 172,3 g N-[3-acetylo-4-/2',3'-epoksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwytylomocznika miesza się z 620 ml wody i dodaje 620 ml III-butyloaminy, przy czym mieszanina ogrzewa się do temperatury około 40°C

i produkt wyjściowy rozpuszcza się szybko. Roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rozpuszcza w 124 ml 4n kwasu solnego i 500 ml wody, kwaśny roztwór ekstrahuje octanem etylu, wytrząsa z węglem zwi-rzęcym, przesącza i do przesącza dodaje 124 ml 4nNaOH. Wydzieloną zasadę ekstrahuje się octanem etylu, wyciąg suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość wytrawia się eterem i przekrystalizowuje, otrzymując 167,4 g (78,4% wydajności teoretycznej) N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwuetylomocznika o temperaturze topnienia 110–112°C.

Przykład II. 1,0 g N-[3-acetylo-4-/2'-hydroksy-3'-chloro/-propoksy]-fenylo-N'-dwuetylomocznika o temperaturze topnienia 144–146°C traktuje się mieszaniną 8 ml III-butyloaminy z 8 ml wody i pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 17 godzin, po czym klarowny roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, oleistą pozostałość rozpuszcza się w 1n kwasie solnym i ekstrahuje octanem etylu. Kwaśny roztwór wodny alkalizuje się, ekstrahuje wydzieloną zasadę octanem etylu, wyciąg suszy i odparowuje, otrzymując 1,0 g (90,4% wydajności teoretycznej) N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwuetylomocznika o temperaturze topnienia 110–112°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładach I i II wytwarza się związki podane w przykładach III–XXXV.

Przykład III. N-[3-acetylo-4-/3'-izopropylamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwuetylomocznik o temperaturze topnienia 107–109°C.

Przykład IV. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 121–122°C. Fumaran tego związku topnieje w temperaturze 205–208°C.

Przykład V. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenyloamocznik, którego chlorowodurek topnieje w temperaturze 195–197°C.

Przykład VI. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-metylomocznik o temperaturze topnienia 132–134°C.

Przykład VII. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-etylomocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 196–198°C.

Przykład VIII. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-izopropylomocznik o temperaturze topnienia 87–90°C.

Przykład IX. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-butylomocznik o temperaturze topnienia 126–129°C.

Przykład X. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-II-rzęd. butylomocznik o temperaturze topnienia 80–82°C.

Przykład XI. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-III-rzęd. butylomocznik o temperaturze topnienia 123–125°C.

Przykład XII. N-[3-acetylo-4-/3'-izopropylamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznik w temperaturze topnienia 103–107°C.

Przykład XIII. N-[3-acetylo-4-/3'-cyklopropylamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 80–83°C.

Przykład XIV. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-metylo-N'-etylomocznik o temperaturze topnienia 90–93°C.

Przykład XV. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-metylo-N'-butylomocznik o temperaturze topnienia 84–86°C.

Przykład XVI. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwo-n-butylomocznik, który krystalizuje w dwóch odmianach. Jedna z nich, wykrystalizowana z eteru, ma temperaturę topnienia 81–83°C, a druga, wykrystalizowana z wodnego roztworu metanolu, ma temperaturę topnienia 113–115°C.

Przykład XVII. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-dwo-n-propylomocznik o temperaturze topnienia 83–86°C.

Przykład XVIII. N-[3-acetylo-4-/3'-/2'-cyjanopropyl-2'-amino-2'-hydroksy]-propoksy]-fenylo-N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 89–92°C.

Przykład XIX. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-fenyloamocznik o temperaturze topnienia 159–164°C.

Przykład XX. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd. butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy]-fenylo-N'-czterometyleno-1,4-mocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 218–220°C.

Przykład XXI. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-pięciometyleno-1,5-mocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 211–213°C.

Przykład XXII. N-[3-propionylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylomocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 204–207°C.

Przykład XXIII. N-[3-propionylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-metylomocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 134–136°C.

Przykład XXIV. N-[3-propionylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwuetylomocznik o temperaturze topnienia 107–109°C.

Przykład XXV. N-[3-propionylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwumetylomocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 199–202°C.

Przykład XXVI. N-[3-propionylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-czterometyleno-1,4-mocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 208–211°C.

Przykład XXVII. N-[3-propionylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-3-oksapięciometyleno-1,5-mocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 193–195°C.

Przykład XXVIII. N-[3-butyrylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-pięciometyleno-1,5-mocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 167–170°C.

Przykład XXIX. N-[3-fenylacetylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-pięciometyleno-1,5-mocznik o temperaturze topnienia 117–118°C.

Przykład XXX. N-[3-benzoilo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-pięciometyleno-1,5-mocznik o temperaturze topnienia 120–123°C.

Przykład XXXI. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-metylo-N'-izopropylomocznik o temperaturze topnienia 105–107°C.

Przykład XXXII. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-etylo-N'-n-propylomocznik, którego fumaran topnieje w temperaturze 176–178°C.

Przykład XXXIII. N-[3-butyrylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-dwuetylomocznik o temperaturze topnienia 56–58°C.

Przykład XXXIV. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-metylo-N'-benzylomocznik o temperaturze topnienia 121–123°C.

Przykład XXXV. N-[3-acetylo-4-/3'-III-rzęd.butyloamino-2'-hydroksy/-propoksy] -fenylo-N'-metylo-N'-cykloheksylomocznik o temperaturze topnienia 134–136°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksypropyloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub prosty albo rozgałęziony rodnik alkilowy zawierający najwyżej 10 atomów węgla, R₁ oznacza atom wodoru lub prosty albo rozgałęziony rodnik alkilowy zawierający najwyżej 10 atomów węgla, rodnik cyklopentylowy, cykloheksylowy, benzyloowy lub fenylowy, albo R i R₁ razem oznaczają dwuwartościowy, prosty albo rozgałęziony rodnik węglowodorowy o 4–7 atomach węgla w głównym łańcuchu, przy czym jeden z tych atomów węgla może być zastąpiony przez atom tlenu, R₂ oznacza rodnik alkilowy zawierający najwyżej 6 atomów węgla, rodnik benzyloowy lub fenylowy, a R₃ oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 3–6 atomach węgla, rodnik cyjanoalkilowy o najwyżej 6 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3–7 atomach węgla, albo soli tych związków z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, R₄ oznacza grupę o wzorze 3, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, albo mieszaninę związków o wzorze 2, w którym R₂ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, a X ma oba wyżej podane znaczenia poddaje się w pokojowej lub podwyższonej temperaturze reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R₃ ma wyżej podane znaczenie, a następnie otrzymany związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wyosabnia się w postaci wolnej zasady lub jej soli.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze 2 ze związkiem o wzorze 6 prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 6 stosuje się w nadmiarze i, służy on równocześnie jako rozpuszczalnik.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze 2, w którym R₂ i R₄ mają znaczenie podane w zastrz. 1 a X oznacza grupę o wzorze 4, prowadzi się w temperaturze pokojowej i do mieszaniny reakcyjnej dodaje wody.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze 2, w którym R_2 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a X oznacza grupę o wzorze 5, w którym Hal oznacza atom chloru, prowadzi się w temperaturze pokojowej i do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wody.

6. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenoksypropyloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub prosty albo rozgałęziony rodnik alkilowy zawierający najwyżej 10 atomów węgla, R_1 oznacza atom wodoru lub prosty albo rozgałęziony rodnik alkilowy zawierający najwyżej 10 atomów węgla, rodnik cyklopentylowy, cykloheksylowy, benzylowy lub fenylowy, albo R i R_1 razem oznaczają dwuwartościowy, prosty lub rozgałęziony rodnik węglowodorowy o 4–7 atomach węgla w głównym łańcuchu, przy czym jeden z tych atomów węgla może być zastąpiony przez atom tlenu, R_2 oznacza rodnik alkilowy o najwyżej 6 atomach węgla, rodnik benzylowy lub fenylowy, a R_3 oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 3–6 atomach węgla, rodnik cyjanoalkilowy o najwyżej 6 atomach węgla, lub rodnik cykloalkilowy o 3–7 atomach węgla, albo soli tych związków z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, R_4 oznacza atom wodoru, a X oznacza grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu albo jodu, lub mieszaninę związków o wzorze 2, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a X ma oba wyżej podane znaczenia, poddaje się w pokojowej lub podwyższonej temperaturze reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenia i otrzymany produkt poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, R_5 oznacza atom chlorowca, a R_6 ma znaczenie podane wyżej dla podstawnika R, albo R_5 i R_6 razem oznaczają dodatkowe wiązanie pomiędzy atomami węgla i azotu, a następnie otrzymany związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wyosobnia się w postaci wolnej zasady lub jej soli.

7. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze 2 ze związkiem o wzorze 6 prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku.

8. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 6 stosuje się w nadmiarze i służy on równocześnie jako rozpuszczalnik.

9. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze 2, w którym R_2 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 6, a X oznacza grupę o wzorze 4, prowadzi się w temperaturze pokojowej i do mieszaniny reakcyjnej dodaje wody.

10. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze 2, w którym R_2 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 6, a X oznacza grupę o wzorze 5, w którym Hal oznacza atom chloru, prowadzi się w temperaturze pokojowej i do mieszaniny reakcyjnej dodaje wody.

