

AÑO 1957.

Expediente num. 25662



# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE INVENCIÓN**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de

**CHAS. PRILEY & CO. INC.**, de nacionalidad  
norteamericana, domiciliado en **1110 Birch Street,**  
**Seattle, Washington, Estados Unidos de América.**

por:

« **UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE LOS CALDOS ANTIBIOTICOS** »

Nº 1241

Agente Sr. **ELIZABETH**

P-15.863

A 26490 Case P.C. 2547

Rehecha I

235.662

10 AG



10 AGO. 1957

235662

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 11 Bartlett Street, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos de América, por:

"UN MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE AGENTES TERAPEUTICOS"

Este invento se refiere a nuevos y útiles agentes terapéuticos y al procedimiento de preparación de los mismos. En particular está relacionado con compuestos que son reguladores eficaces del sistema nervioso central. Son especialmente útiles como agentes calmantes y pueden utilizarse también para potenciar los efectos de anestésicos, hipnóticos, narcóticos y analgésicos.

Los compuestos de este invento son 2-(1-naftilamino)-oxazolinas sustituidas y no sustituidas, sus sales por adición de ácido aceptables farmacéuticamente y N-(1-naftil)-N'-(etilo-β-sustituido)-ureas. Estos últimos compuestos no solamente son productos intermedios para la preparación de las oxazolinas, sino que son asimismo de utilidad como agentes calmantes y como potenciadores de anestésicos, hipnóticos, narcóticos y analgésicos,

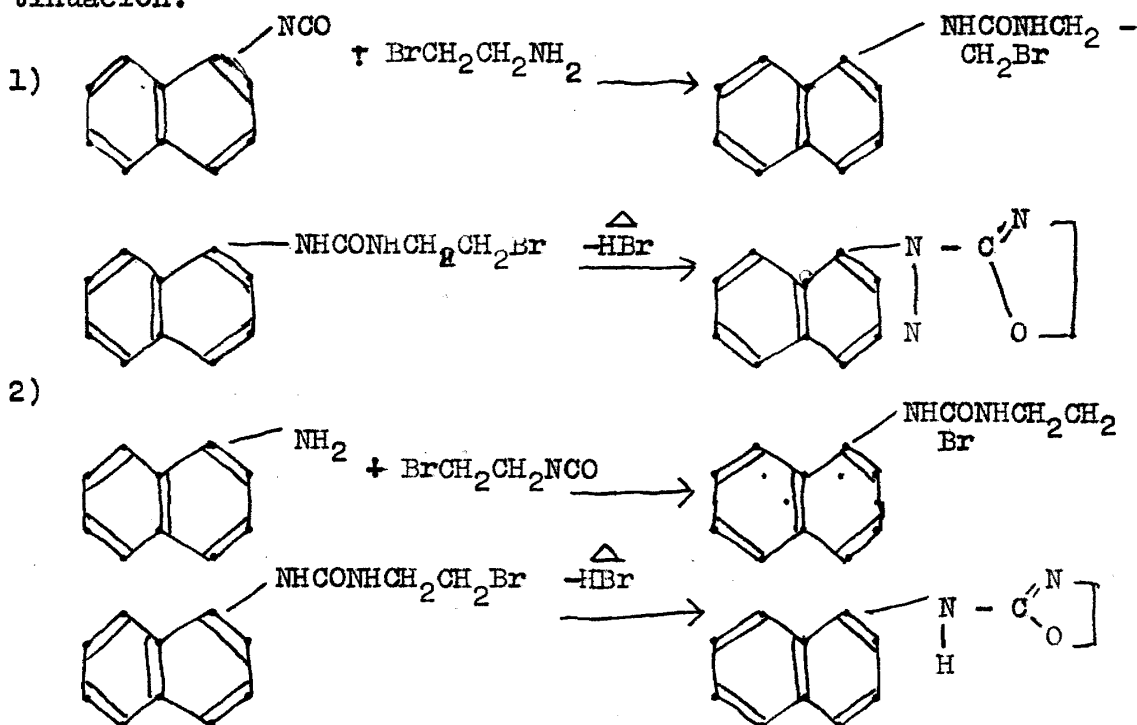
235062

10 AGO



según se aclara más completamente en lo que sigue:

Las N-(1-naftil)-N'-(etilo- $\beta$ -sustituido)-ureas se preparan por reacción entre un isocianato de 1-naftilo y una alquilemina con determinados sustituyentes, que se citarán en lo que sigue, en una posición  $\beta$  respecto al grupo amino. Alternativamente los productos se preparan por reacción entre una 1-naftilamina y un isocianato de alquilo con sustituyentes análogos en una posición  $\beta$  con respecto al grupo isocianato. Así, es posible preparar N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetilurea por reacción entre isocianato de 1-naftilo y  $\beta$ -bromoetilamina, o por reacción entre 1-naftilamina e isocianato de  $\beta$ -bromoetilo. En todo caso las oxazolininas del invento se obtienen por eliminación de bromuro de hidrógeno de la bromoetil-urea. La preparación de 2-(1-naftilamino)-oxazolinina por ambos métodos se indica a continuación.



En la reacción arriba indicada, la alquil-amina  $\beta$ -sustituida e isocianato son compuestos bromoetilicos y la oxazolinina que

235662

10 AGO



se prepara esta sin sustituir en ambos grupos metilénicos. eligien-  
do la amina o isocianato adecuado es posible preparar oxazolinas  
con uno o ambos grupos metilénicos monosustituídos o disustitui-  
dos. - Por tanto, se pretende incluir dentro de los límites del  
5 invento oxazolinas en las que cada uno de los grupos metilénicos  
o ambos estén sustituidos por lo menos por un grupo alquilo que  
contenga hasta cuatro átomos de carbono, siendo el número total  
de átomos de carbono en estos sustituyentes de uno a ocho. Como  
ejemplo de preparación de este tipo de compuestos puede preparar-  
se la 2-(1-naftilamino)-4-etil-oxazolina reaccionando el isocianato  
10 de 1-naftilo con  $\beta$ -bromobutilamina o reaccionando la 1-naf-  
tilamina con isocianato de  $\beta$ -bromobutilo y calefacción posterior.

Para la preparación de los compuestos de urea activos de  
este invento, el bromo de las reacciones anteriores puede sus-  
15 tituirse por otros halógenos como el cloro o yodo, o con grupos  
alquil- o aril-sulfonilo, como p. ejemplo, metanosulfonilo o  
p-toluensulfonilo. En estos casos la oxazolina activa se for-  
ma por eliminación de cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno,  
ácido metanosulfónico y ácido p-toluensulfónico respectivamente.  
20 Como las amino-oxazolinas son de naturaleza básica el ácido li-  
berado, que ha sido eliminado del compuesto de urea, se adicio-  
na a ellas formando una sal ácida de adición. La base libre pue-  
de liberarse de la sal utilizando un reactivo alcalino como el  
hidróxido amónico, hidróxido sódico, bicarbonato sódico, óxido  
25 cálcico y otros productos equivalentes que son evidentes.

Los átomos de hidrógeno del grupo naftilo en las reaccio-  
nes anteriores pueden sustituirse con determinados sustituyen-  
tes para reducir o exaltar el efecto terapéutico de los compues-  
tos sin sustituir. Esto sustituyentes incluyen de uno a tres  
30 grupos alquilo, grupos alcoxi y tioalquilo que contengan hasta

235662<sup>10</sup> AGO.



cuatro átomos de carbono, así como de uno a tres átomos de cloro, bromo o yodo.

Los átomos de carbono en  $\alpha$  y  $\beta$  de la parte etilica de las n-(1-naftil)-N'-(etilo- $\beta$ -sustituido)-ureas que son activas te-  
5 rapéuticamente y que pueden emplearse para la preparación de las axazolinas activas del presente invento, pueden estar sustitui-  
dos con grupos alquilo que contengan de uno a cuatro átomos de carbono. El número total de átomos de carbono sustituyentes es de uno a ocho. El compuesto que dará la 2-(1-naftilamino)-4,4,  
10 5,5,-tetraetiloxazolina es la N-(1-naftil)-N'-( $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetraetil- $\beta$ -halo)-etil-urea. Análogamente, la N-(1-naftil)-N'-( $\alpha, \alpha$ -dibutil- $\beta$ -halo)-etil urea y la N-(1-naftil)-N'-( $\alpha, \beta$ -dibutil- $\beta$ -halo)-etil-urea darán lugar respectivamente a la 2-(1-naftilamino)-4,4-dibutil-oxazolina y 2-(1-naftilamino)-4,5-dibutil-  
15 oxazolina.

La lista siguiente es un ejemplo de los compuestos de este invento.

- N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -cloroetil urea  
N-(4-cloro-1-naftil)-N'- $\beta$ -(p-toluensulfoniloxi)-etil urea  
20 N-(2,4-diyodo-1-naftil)-N'- $\beta$ -yodoetil urea  
N-(2,5-dibromo-1-naftil)-N'-( $\alpha$ -butil- $\beta$ -metanosulfoniloxi)-etil urea  
N-(2,4,6-tricloro-1-naftil)-N'-( $\alpha$ -n-propil- $\beta$ -cloro)etil-urea.  
N-(4-etil-1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil-urea  
N-(1-naftil)-N'-( $\alpha, \alpha$ , dimetil)- $\beta$ -bromoetil urea  
25 N-(2,4-dietil-1-naftil)-N'- $\beta$ -yodoetil urea  
N-(3-n-butoxi-1-naftil)-N'- $\beta$ -(metanosulfoniloxi)-etil urea  
N-(2,3-dimetoxi-1-naftil)-N'-( $\alpha$ -metil- $\beta$ -p-toluensulfoniloxi)etil urea  
N-(2,3,5-di-sec-butoxi-1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil urea  
N-(2,3-ditiopropil-1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil urea  
30 N-(2,5-ditioetil-1-naftil)-N'-( $\alpha$ -metil- $\beta$ -butil- $\beta$ -yodo)-etil urea  
N-(2,5-ditioetil-1-naftil)-N'-( $\alpha, \beta$ -dimetil- $\beta$ -bromo)-etil urea



235662

- N-(2,3-dietoxi-1-naftil)-N'- $\beta$ -cloroetil urea  
 2-(3',4'-dicloro-1'-naftilamino)-oxazolina  
 2-(3'-bromo-1'-naftilamino)-4-metil-oxazolina  
 2-(4'-etil-1'-naftilamino)-3,4-dimetil-oxazolina  
 5 2-(3',4',5'-triyodo-1'-naftilamino)-oxazolina  
 2-(3',4'-ditiometil-1'-naftilamino)-4-n-butil-oxazolina  
 2-(2',3',5'-tri-sec-butoxi-1'-naftilamino)-oxazolina  
 2-(3',4'-dimetoxi-1'-naftilamino)-4,5-dietil-oxazolina  
 2-(4'-tio-terc-butil-1'-naftilamino)-oxazolina  
 10 2-(3',4'-dietoxi-1'-naftilamino)-4,5-dimetil-oxazolina  
 2-(4'-tioisopropil-1'-naftilamino)-5-etil-oxazolina

La reacción entre el isocianato y la amina de este invento se realiza convenientemente en benceno o un disolvente aromático equivalente. Son también de utilidad los disolventes alifáticos particularmente los disolventes halogenados y nitrados.  
 15 Como ejemplo pueden mencionarse el cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno, clorobenceno, tolueno, xileno, nitrobenceno y nitrotolueno.

La reacción entre una amina y un isocianato tiene lugar generalmente sin aplicación de calor. En efecto, con algunos de los compuestos más reactivos es mejor realizar la reacción en un baño de hielo. Sin embargo, como en otras reacciones de este tipo, puede acelerarse el progreso de la reacción mediante el empleo de calor. Con algunos de los compuestos reaccionantes más  
 25 inactivos puede ser necesario incluso aplicar calor. Se ha encontrado que son de utilidad temperaturas de 0° a 110° C. y que la mayoría de las aminas e isocianatos de este invento reaccionan por debajo de 50°C.

La formación de una sal de adición ácida de oxazolina mediante la eliminación de ácido del compuesto de urea se efectúa  
 30

10 AGO



235662

mejor en solución acuosa a reflujo, aunque pueden utilizarse alcoholes alifáticos inferiores, como por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol.

Aunque las dos reacciones de síntesis proceden fácilmente a presión atmosférica, para determinadas aplicaciones puede ser conveniente utilizar una presión aumentada.- Pueden ser convenientes presiones tan elevadas como cien atmósferas. El siguiente experimento se cita como ejemplo de la acción calmante de estos nuevos agentes terapéuticos. Tres monos se inyectaron por vía intravenosa con 1 mg/kg de uno de los compuestos de este invento. Antes de la inyección, los monos se oponían enérgicamente a la aproximación del hombre y cuando se les tocaba, trataban de morder y arañar a los que los manejaban. Sin embargo un poco tiempo después de la inyección se observó que podía acercarse y acariciar a los animales sin dificultad. Cuando se les dejaba solos los animales se adormecían ligeramente, pero cuando al acercarse a ellos respondían y aceptaban y comían alimentos.

Aún cuando los compuestos del invento no parece que tengan acción anestésica por si mismos potencian el efecto de los anestésicos. Por ejemplo se ha encontrado que las ratas permanecen anestesiadas durante una hora aproximadamente por la influencia de 50 mg/kg del anestésico 21-hidroxi-pregnano-diona-succinato sódico cuando se inyectó por vía intravenosa, pero el tiempo casi se duplicó cuando las ratas se inyectaron por vía intravenosa con 10 mg/kg de uno de los compuestos de nuestro invento 20 minutos antes de la inyección de 21-hidroxi-pregnanodiona-succinato sódico. Cuando se utilizaron solamente 10 mg/kg de este mismo compuesto, las ratas no se anestesiaron.

Cada uno de los tipos de compuestos de este invento tiene sus propias ventajas específicas. Por ejemplo, aunque son eficaces

235662

10 AG 6



terapéuticamente tanto las ureas como las oxazolin-  
linas producen su efecto en un tiempo más corto. Por otra parte,  
aunque las ureas necesitan tiempos más largos para producir su  
efecto, son menos toxicas y pueden administrarse en dosis mayo-  
5 res. Esto indica que en determinadas circunstancias pueden admi-  
nistrarse ventajosamente los dos agentes simultáneamente para  
producir una acción terapéutica rápida y prolongada. Las ureas  
son neutras y no forman sales por adición de ácido. Las oxazoli-  
nas, sin embargo, son débilmente básicas y forman sales por adi-  
10 ción de ácido que debido a su solubilidad en agua son utilizables  
más fácilmente para la preparación de soluciones acuosas paren-  
terales.

En relación con las oxazolininas de este invento, se preten-  
de específicamente incluir dentro de los límites del invento las  
15 sales que estos compuestos forman con ácidos que tengan aniones  
aceptables farmacéuticamente. El término "anion aceptable farma-  
céuticamente" tiene una significación definida para una persona  
práctica en la materia. Se define como un anión no tóxico de cual-  
quiera de los ácidos sencillos utilizados de modo normal terapéu-  
20 ticamente para neutralizar los agentes medicinales básicos cuan-  
do haya de administrarse al paciente humano la sal de los mis-  
mos. Estos ácidos incluyen, por ejemplo, el clorhídrico, bromhi-  
drico, yodhídrico, sulfúrico, succinico, maleico, tartárico, cí-  
trico, glicólico y otros. La actividad farmacéutica de la molé-  
25 cula es principalmente función del catión, sirviendo el anión fun-  
damentalmente para conseguir la neutralidad eléctrica.

Los compuestos de urea de este invento son notables por su  
baja toxicidad. Se ha encontrado por ejemplo que con uno de ellos  
la DL<sub>50</sub> oral en ratones es aproximadamente 875 mg/kg y la DL<sub>50</sub>  
30 intraperitoneal es 800 mg/kg. Con ratas, la DL<sub>50</sub> oral es 930 mg/

235662



kg y la  $DL_{50}$  intraperitoneal 660. Este grado bajo de toxicidad hace posible administrar dosis terapéuticas de las drogas tanto por vía oral como parenteral sin peligro de aproximarse al nivel de toxicidad.

5 Los agentes de este invento pueden administrarse solos, pero generalmente se administran con un soporte farmacéutico elegido con referencia a la vía de administración que se elija y a la práctica farmacéutica normal.

10 Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en forma de tabletas o cápsulas que contengan excipientes como el almidón, lactosa, determinados tipos de arcillas, etc.- Pueden administrarse oralmente en forma de elixires o suspensiones orales que pueden contener agentes colorantes o que comuniquen sabor. Pueden inyectarse parenteralmente y para este empleo pueden prepararse en forma de soluciones acuosas estériles que contengan  
15 otros solutos como solución salina o glucosa en cantidad suficiente para hacer la solución isotónica. Para la administración intramuscular pueden prepararse composiciones de los compuestos de este invento en un aceite base, como el aceite de cacahuete  
20 o de sésamo.

El médico o veterinario determinarán la dosis que será más apropiada para una aplicación determinada; y, como era de esperar, variará con la droga particular elegida y con el efecto deseado. Se encontrará en general que cuando las drogas se administran  
25 oralmente se necesitará una cantidad mayor para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada parenteralmente. Hemos encontrado que la administración parenteral de 0,5 mg a 250 mg de agente activo proporciona en general el efecto deseado.

Las composiciones de este invento pueden tener una gran  
30 variedad de formas. Pueden emplearse diversos diluyentes y pue-

235662



den variarse los porcentajes de ingredientes activos. Es necesario que el ingrediente activo tenga una proporción tal de la composición que se obtenga una dosis apropiada. Evidentemente pueden administrarse al mismo tiempo aproximadamente varias unidades de dosificación. Aunque sean adecuadas composiciones con menos de 0,005 por ciento en peso de ingredientes activos, es preferible emplear composiciones que no contengan menos de 0,005 por ciento del agente activo puesto que de otro modo la cantidad de excipiente se hace excesivamente grande. La actividad aumenta con la concentración del agente activo. El porcentaje en peso del agente activo puede ser 10, 50, 75, 95 por ciento o incluso superior. Pueden prepararse unidades de dosificación con una proporción mayor de materiales activos y viceversa.

Los ejemplos siguientes se dan solo a modo de aclaración y no deben considerarse como limitaciones del invento, siendo posibles muchas variaciones sin apartarse del espíritu y límites del mismo.

EJEMPLO I

N-(1-NAFTIL)-1'- $\beta$ -BROMOETIL UREA

Una solución de hidróxido potásico al 50% (150 g.) helado se agita con una suspensión de 123 g de bromhidrato de  $\beta$ -brometilamina en 420 ml de benceno. La capa de benceno que contiene la base libre se separa y se seca sobre una pequeña cantidad de hidróxido potásico. El agente de desecación se separa por filtración. A esta solución se le añade gota a gota, con enfriamiento, una solución bencénica equimolar de isocianato de 1-naftilo. La solución se deja estar durante una hora, durante cuyo tiempo el producto se separa en forma de un polvo blanco. Se recristaliza de acetato de etilo y funde a 146,8 - 147,2°C.

ANALISIS PARA : C H O N Br  
13 13 2

235002



|           | <u>CALCULADO</u> | <u>ENCONTRADO</u> |
|-----------|------------------|-------------------|
| Carbono   | 53,26            | 53,05             |
| Hidrógeno | 4,47             | 4,38              |
| Nitrógeno | 9,56             | 9,76              |
| Bromo     | 27,26            | 27,11             |

5

EJEMPLO II

2-(1-NAFTILAMINO)-OXAZOLINA

Se lleva a ebullición un litro de agua y se le añaden 15 g de N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil urea. Al cabo de 15 minutos de reflujo se disuelve todo el material excepto una cantidad muy pequeña. El matraz se enfría en un baño de hielo y la pequeña cantidad de material insoluble junto con una nueva cantidad que se separa por enfriamiento se elimina por filtración. Se añade lentamente una solución de hidróxido amónico al 14% (30ml) y se forma un precipitado gomoso. El precipitado se extrae con tres porciones de 250 ml de cloroformo y el extracto combinado se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. Se forma un residuo cristalino rosado que se tritura con éter y se recristaliza de iso-propanol. Funde a 123,6 - 126,0<sup>o</sup> C.

10

15

20

ANALISIS PARA: C H N O  
13 12 2

|           | <u>CALCULADO</u> | <u>ENCONTRADO</u> |
|-----------|------------------|-------------------|
| Carbono   | 73,56            | 73,76             |
| Hidrógeno | 5,70             | 5,79              |
| Nitrógeno | 13,20            | 13,17             |

EJEMPLO III

25

N-(2'-CLORO-1-NAFTIL)-N'- $\beta$ -CLOROETIL UREA

Una solución de hidróxido potásico helada al 50% (150 g) se agita con una suspensión de 0,6 moles de clorhidrato de  $\beta$ -cloroetilamina en 420 ml de benceno. La capa de benceno que contiene la base libre se separa y se seca sobre una pequeña cantidad de hidróxido potásico. El agente de desecación se separa

30



235662

por filtración. A esta solución se le añade gota a gota con enfriamiento una solución bencénica equimolar de isocianato de 2-cloro-1-naftilo. La solución se deja estar durante una hora, durante cuyo tiempo se separa el producto.

5

EJEMPLO IV2-(2'-CLORO-1'-NAFTILAMINO)-OXAZOLINA

Un litro de agua se lleva a la ebullición y se añaden 15 g de N-(2-cloro-1-naftil)-N'- $\beta$ -cloroetil urea. La solución se refluye durante 15 minutos, se enfría y se filtra. La solución se neutraliza con hidróxido amónico al 14% y el precipitado que se forma se extrae con tres porciones de 250 ml de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra en vacío. El residuo cristalino que se forma se tritura con éter y se recristaliza.

15

EJEMPLO VN-(3,4-DIMETIL-1-NAFTIL)-N'- $\beta$ -CROROETIL UREA

Una solución helada de hidróxido potásico al 50% (150 g.) se agita con una suspensión de 0,6 moles de clorhidrato de cloroetilamina en 420 ml. de benceno. La capa bencénica que contiene la base libre se separa y se seca sobre una pequeña cantidad de hidróxido potásico. El agente de desecación se separa por filtración. A esta solución se le añade una solución bencénica equimolar de isocianato de 3,4-dimetil-1-naftilo, gota a gota y con enfriamiento. La solución se deja estar una hora durante cuyo tiempo se separa el producto.

20

25

EJEMPLO VI2-(3',4'-DIMETIL-1'-NAFTILAMINO)-OXAZOLINA

Un litro de agua se lleva a ebullición y se añaden 15 g de N-(3,4-dimetil-1-naftil)-N'- $\beta$ -cloroetil urea. La solución

30

235662

10 AG



se refluye durante 15 minutos, se enfria y se filtra. Se añade lentamente una solución al 10% de hidróxido sódico y el precipitado que se forma se extrae con tres porciones de 250 ml de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentra en vacío y el residuo que se forma se tritura con éter y se recristaliza.

EJEMPLO VII

N-(2,5-DIYODO-1-NAFTIL)-N'- $\beta$ -(p-TOLUENSULFONILOXI)-ETIL UREA

Una solución de hidróxido potásico al 50% (150 g) helada se agita con una suspensión de 0,6 moles de clorhidrato de  $\beta$  (p-toluensulfoniloxi)-etilamina en 420 ml. de benceno. La capa de benceno que contiene la base libre se separa y se seca sobre una pequeña cantidad de hidróxido potásico. El agente de desecación se separa por filtración. A esta solución se le añade gota a gota con enfriamiento una solución bencénica equimolar de isocianato de 2,5-diyodo-1-naftilo. La solución se deja estar una hora, durante cuyo tiempo precipita el producto.

EJEMPLO VIII

2-(2',5'-DIYODO-1--NAFTILAMINO)-OXAZOLINA

Un litro de agua se lleva a la ebullición y se le añaden 15 g de N-(2,5-diyodo-1-naftil)-N'- $\beta$ -(p-toluensulfoniloxi)-etil urea. La solución se refluye durante 15 minutos, se enfria y se filtra. Se añade una solución de bicarbonato sódico al 5% y el precipitado que se forma se extrae con tres porciones de 250 ml de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra en vacío. El residuo que se forma se tritura con éter y se recristaliza.



EJEMPLO IX

235662

N-(3,5-DITIOPROPIL-1-NAFTIL)-N'- $\beta$ -METIL- $\beta$ -CLORO)-ETIL UREA

Una solución helada de hidróxido potásico al 50% (150 g) se agita con una suspensión de 0,6 moles de clorhidrato de  $\beta$ -cloropropilamina en 420 ml de benceno. La capa bencénica que contiene la base libre se separa y se seca sobre una pequeña cantidad de hidróxido potásico. El agente de desecación se separa por filtración. A esta solución se le añade gota a gota con enfriamiento una solución bencénica equimolar de isocianato de 3,5-ditiopropil-1-naftilo. La solución se deja estar durante una hora durante cuyo tiempo se separa el producto.

EJEMPLO X

2,(3',5'-DITIOPROPIL-1'-NAFTILAMINO)-5-METIL-OKAZOLINA

Un litro de agua se lleva a ebullición y se añaden 15 g de 1-(3,5-ditiopropil-1-naftil)-N'-cloropropil-urea. La solución se refluje durante 15 minutos, se enfría y se filtra. Se añade lentamente una solución de nitrógeno amónico al 14% y el precipitado que se forma se extrae con tres porciones de 250 ml de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra en vacío. El residuo cristalino que se forma se tritura con éter y se recrystaliza.

EJEMPLO XI

N-(1-NAFTIL)-N'- $\beta$ -CLOROETIL UREA

Una solución de 1,17 g de isocianato de  $\beta$ -cloroetilo disueltos en 25 ml de éter se añade lentamente con agitación a una solución etérea (15 ml) de 1,43 g de 1-naftil-amina en condiciones anhidras, mientras se enfría en un baño de hielo. Durante la adición del isocianato empieza la cristalización y continúa mientras la solución se deja estar durante una hora. La



0. 1957.

235662

suspensión se filtra para obtener la N-(1-naftil-N'- $\beta$ -cloroe-  
til-urea que funde a 158,8-160 $^{\circ}$  C después de recristalización  
de acetato de etilo.

ANALISIS PARA: C H ON Cl  
13 13 2

5

|           | <u>CALCULADO</u> | <u>ENCONTRADO</u> |
|-----------|------------------|-------------------|
| Carbono   | 62,77            | 63,06             |
| Hidrógeno | 5,27             | 5,25              |

Este compuesto se convirtió en la 2-(1-naftilamino)-oxazolina  
utilizando el procedimiento del ejemplar II

10

EJEMPLO XIIN-(1-NAFTIL)-N'- $\beta$ -YODO-ETIL-UREA

Una solución de isocianato de  $\beta$ -yodoetilo disuelto en éter  
se añade lentamente con agitación a una solución etérea de 1-naft-  
til-amina en condiciones anhidras, enfriando en un baño de hielo.

15

Durante la adición del isocianato comienza la cristalización y  
continúa mientras se deja estar la solución durante una hora.

La suspensión se filtra para obtener la N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -yodoe-  
til-urea, que funde a 184,6-185,8 $^{\circ}$ C.

ANALISIS PARA: C H ON I  
13 13 2

20

|           | <u>CALCULADO</u> | <u>ENCONTRADO</u> |
|-----------|------------------|-------------------|
| Carbono   | 45,90            | 46,68             |
| Hidrógeno | 3,85             | 3,91              |
| Nitrógeno | 8,24             | 8,20              |

EJEMPLO XIIIN-(1-NAFTIL)-N'-( $\beta$ -n-BUTIL- $\beta$ -CLORO)-ETIL UREA

25

Una solución helada de hidróxido potásico al 50% (150 g)  
se agita con una suspensión de 0,6 moles de clorhidrato de  $\beta$ -  
clorohexilamina en 420 ml de benceno. La capa bencénica que con-  
tiene la base libre se separa y se seca sobre una pequeña canti-  
dad de hidróxido potásico. El agente de desecación se separa

30

10 AGO.



235662

por filtración. A esta solución se le añade gota a gota con enfriamiento una solución bencénica equimolar de isocianato de 1-naftilo. La solución se deja de estar una hora, durante cuyo tiempo se separa el producto.

5

EJEMPLO XIV

2-(1'-NAFTILAMINO)-4-n-BUTIL-OXAZOLINA

Un litro de agua se lleva a ebullición y se añaden 15 g de N-(1-naftil)-N'- $\beta$  (Cloroexil)-urea. La solución se refluye durante 15 minutos, se enfría y se filtra. Se añade una solución de hidróxido amónico al 14% y el precipitado que se forma se extrae con tres porciones de 250 ml de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra en vacío. El residuo cristalino que se forma se tritura con éter y se recrystaliza.

15

EJEMPLO XV

N-(2-METIL-1-NAFTIL)-N'- $\beta$ -(METANOSULFONILOXI)  
-ETIL-UREA

Una solución de hidróxido potásico al 50% (150 g) helada se agita con una suspensión de 0,6 moles de  $\beta$ -(Metanosulfoniloxi)-etilamina en 420 ml de benceno. La capa de benceno que contiene la base libre se separa y seca sobre una pequeña cantidad de hidróxido potásico. El agente de desecación se separa por filtración. A esta solución se le añade gota a gota con enfriamiento una solución bencénica equimolar de isocianato de 2-metil-1-naftilo. La solución se deja estar durante una hora, durante cuyo tiempo se separa el producto.

25

EJEMPLO XVI

2-(2-METIL-1'-NAFTILAMINO)-OXAZOLINA

Un litro de agua se lleva a ebullición y se añaden 15 g de N-(2-metil-1-naftil)-N'- $\beta$ -(metanosulfoniloxi)-etil-urea.

30

10 AGO 6



La solución se refluye durante 15 minutos, se enfria y se filtra. Se añade lentamente una solución de hidróxido amónico al 14% y el precipitado que se forma se extrae con tres porciones de 250 ml de cloroformo. Los extractos combinados se lavan con  
5 agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra en vacío. El residuo cristalino que se forma se tritura con éter y se recrystaliza.

#### EJEMPLO XVII

El compuesto N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil-urea se administra por vía intravenosa en dosis de 1 y 5 mg/kg a dos grupos de monos. Después de la administración intravenosa de estas drogas los animales podían ser acariciados y podía jugarse con ellos en diversos grados. Cuando se dejaban solos se adormilaban de modo normal.- Al aproximarse a ellos notaban la presencia del  
15 operador y aceptaban y comían alimentos. La duración del efecto tranquilizador es aproximadamente de 2 a 5 horas. Los animales se encontró que se hallaban normales al cabo de un periodo de 24 horas.

Una respuesta análoga se observó cuando se administró de  
20 forma similar el compuesto 2-(1'-naftil-amino)-oxazolina, aunque el comienzo de la tranquilización es más rápido.

#### EJEMPLO XVIII

A un total de 5 ratas se administró 50mg/kg de 21-hidroxi-pregnano-diona-succinato sódico mediante inyección intravenosa  
25 y la duración media del efecto anestésico se observó que era 58,4  $\pm$  3,6 minutos. Con un grupo similar de ratas que habían recibido por inyección intravenosa 10 mg/kg de N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil urea 20 minutos antes de la inyección de 50 mg/kg de 21-hidroxi-pregnanodiona-succinato sódico, la duración del efecto  
30 anestésico se aumenta hasta 126,3  $\pm$  14,3 minutos. Con 10mg/kg

235662



10 AGO. 1957

de N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil-urea no hay acción anestésica. Efectos análogos se observan con otros compuestos del invento.

EJEMPLO XIX

A un total de 7 ratas se les administraron 50mg/Kg de 21-hidroxi-pregnanodiona-succinato sódico mediante administración oral y la duración observada del efecto anestésico es de 47,4  $\pm$  5,4 minutos. Con un grupo análogo de ratas que habian recibido mediante administración oral 50mg/Kg de N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil-urea dos horas antes de la administración oral de 50mg/Kg de, 21-hidroxi-pregnanodiona-succinato sódico, la duración del efecto anestésico se aumentó hasta 137,3  $\pm$  24,9 minutos. Con 10mg/Kg de N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil-urea no hay acción anestésica. Con otros compuestos del invento se observan efectos similares.

15

EJEMPLO XX

Se prepara una base para tabletas mezclando los siguientes ingredientes en la proporción en peso que se indica.

|                     |      |
|---------------------|------|
| Sacarosa U.S.P.     | 82,0 |
| Almidón de tapioca  | 13,6 |
| Estearato magnésico | 4,4  |

20

En esta tableta se mezcla una cantidad suficiente de N-(1-naftil)-N'-( $\beta$ -etil- $\beta$ -cloro)-etil-urea para dar tabletas que contenga cada una 25 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO XXI

22

En la base de tabletas del ejemplo XX se mezcla una cantidad suficiente de 2-(2'-cloro-1'-naftilamino)-oxazolina para dar tabletas que contengan cada una 0,5 mg. de ingrediente activo.

EJEMPLO XXII

Se prepara una base de tabletas mezclando los siguientes ingredientes en la proporción en peso que se indica:

30

|                     |      |
|---------------------|------|
| Sacarosa U.S.P.     | 80,3 |
| Almidón de tapioca  | 13,2 |
| Estearato magnésico | 6,5  |

10

235062



En esta base se mezcla una cantidad suficiente de N-(1-naftil)-N'-(metanosulfoniloxi)-etil-urea para dar tabletas que contengan cada una 50 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO XXIII

5 En la base de tabletas del ejemplo XXII se mezcla una cantidad suficientes de 2-(2'-propil-1'-naftilamino)-oxazolina para dar tabletas que contengan cada una 1 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO XXIV

10 Se prepara una solución acuosa que contenga 0,005% en peso de bromhidrato de 2-(1'-naftilamino)-4-metil-oxazolina disolviendo la sal en agua destilada U.S.P.

EJEMPLO XXV

15 Se esteriliza aceite de sésamo por calefacción a 120°C durante dos horas. A este aceite se añade una cantidad suficiente de N-(1-naftil)-N'-β-yodoetil-urea pulverizada para dar una suspensión al 0,025% en peso. El sólido se dispersa completamente en el aceite mediante el empleo de un molino coloidal. A continuación se filtra a través de un tamiz de malla 100 a 150 y se vierte en ampollas estériles.

20 Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 25 de Mayo de 1.956, bajo el número 587.224, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

30 1º.- Un método para la preparación de agentes terapéuticos, que incluye un procedimiento para la preparación de una 2-(1-naft-

235662



tilamino)-oxazolina sustituida o sin sustituir en forma de su base libre o sal por adición de ácido, que comprende la calefacción en un medio disolvente de la correspondiente N-(1-naftil)-N'-(alquil- $\beta$  -sustituido) urea, sustituida o sin sustituir, en la que el sustituyente en  $\beta$  es un átomo de bromo, cloro o yodo o un grupo metanosulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi, y, si se desea la base libre de la oxazolina, precipitación de la misma por adición de un reactivo alcalino.

22.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye un procedimiento para la preparación de una n-(1-naftil)-N'-(alquilo sustituido)-urea, sustituida o sin sustituir, que comprende la reacción de un isocianato con una amina, siendo el isocianato un isocianato de 1-naftilo y la amina una alquil-amina  $\beta$  -sustituida o siendo el isocianato un isocianato de alquilo  $\beta$  -sustituido y la amina una 1-naftil-amina, siendo en todo caso el sustituyente en  $\beta$  un átomo de bromo, cloro o yodo, o un grupo metano-sulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi, y, si se desea, calefacción del producto de reacción resultante en un medio disolvente formando un derivado de oxazolina de dicha urea.

32.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el anillo naftilico está sustituido por grupos 1,3-alquil, alcoxi, o tialquilo que contengan cada uno hasta cuatro átomos de carbono y/o 1-3 átomos de cloro, bromo o yodo.

42.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que además del sustituyente en  $\beta$  antes indicado, el grupo etilo está sustituido por uno o más grupos alquilo que contengan cada uno hasta cuatro átomos de carbono, no siendo mayor de ocho el número total de átomos de carbono en dichos sustituyentes.

52.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el

235662



que se obtiene 2-(1'-naftilamino)-oxazolina.

62.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene 2-(3',4'-dimetil-1'-naftilamino)-oxazolina.

72.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene 2'-(2',5-diyodo-1'-naftilamino)-oxazolina.

82.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene 2-(3',5'-ditiopropil-1'-naftilamino)-5-metil-oxazolina.

92.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene 2-(1'-naftilamino)-4-n-butyl-oxazolina.

102.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene 2-(1'-naftilamino)-oxazolina.

112.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene 2-(2'-etiloxi-1'-naftilamino)-oxazolina.

122.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene 2-(2-4'-cloro-1'-naftilamino)-oxazolina.

132.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene 2-(2'-metil-1'-naftilamino)-oxazolina.

142.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se obtiene 2-(7'-metoxi-1'-naftilamino)-oxazolina.

152.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se obtiene N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -yodoetil-urea

162.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se obtiene N-(1-naftil)-N'- $\beta$ -bromoetil-urea.

172.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se obtiene N-(3,4-dimetil-1-naftil)-N'- $\beta$ -cloroetil urea.

182.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se obtiene N-(2,5-diyodo-1-naftil)-N'- $\beta$ -(p-toluensulfoniloxi)-etil urea.

192.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el



233982

que se obtiene N-(3,5-ditiopropil-1-naftil)-N'-cloropropil urea.

20º - Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se obtiene N-(1-naftil)-N'-β -bromoetil urea

5 21º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se obtiene N-(4-metil-1-naftil)-N'-β -bromoetil urea.

22º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se obtiene N-(2-cloro-1-naftil)-N'-β -bromoetil urea.

23º.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se obtiene N-(4-metoxi-1-naftil)-N'-β -bromoetil urea.

10 24º.-, Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se obtiene N-(2-metoxi-1-naftil)-N'-β -bromoetil urea.

25º.- Un método para la preparación de agentes terapéuticos.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 10 de Mayo de 1957

P. A.

Alberto de Ezaburu

París, Francia

MEM/.