

257341

257341



P A T E N T E . D E I N V E N C I O N

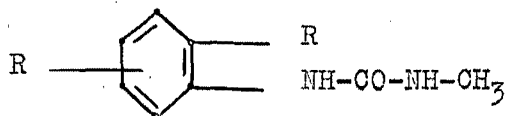
a favor de:

Dr. KARL THOMAE G.M.B.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss, República Federal Alemana, por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UREAS SUSTITUIDAS".

- - - - -

Memoria Descriptiva

La presente invención concierne la obtención de nuevas ureas substituídas, provistas de buenas propiedades terapéuticas. Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula general



donde los restos R, que pueden ser iguales o distintos, representan un átomo de cloro o de bromo.

257341

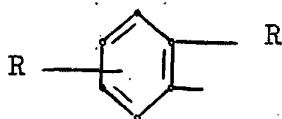


En particular, han dado buenos resultados los siguientes procedimientos:

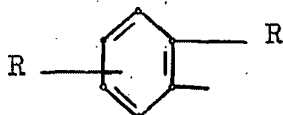
- 10 1). Transformación de compuestos de la fórmula A-R' con aminas de la fórmula B-NH₂.

En estas fórmulas, si B representa el grupo metilo, A representa el resto

15



donde R tiene el significado indicado anteriormente; o bien A representa el grupo metilo si B representa el grupo



20

R' representa los grupos -N=C=O, -NH-COCl o bien -NH-COOR'', representando R'' un resto alquilo, aralquilo o arilo.

25

Convenientemente, se realiza la transformación a una temperatura de 0° - 200° C, empleándose convenientemente cantidades molares de las materias primas y respectivamente un moderado exceso de la amina B-NH₂. Se trabaja convenientemente en un disolvente como agua, alcoholes, benzol, toluol, clorobenzol, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, etc. Si R' representa el resto -NH-COCl, hay que emplear, por mol del compuesto A-R', bien un exceso de por lo menos un mol de la amina B-NH₂, o cuando menos 1 mol de un medio antiácido; como tales pueden emplearse bases orgánicas, como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, etc., o bases terciarias orgánicas, como trietilamina, tributilamina, etilpiperidina, piridina, dimetilnilina, etc.

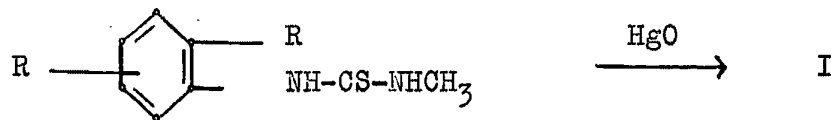
30

257341



Siempre que no sean conocidas por la Literatura, las mate
35 rias primas pueden ser obtenidas mediante procedimientos análogo
mente conocidos; si R' representa el grupo -N=C=O, por ejemplo
según CA 25, 1504/9, o CA 43, 3378/c; si R' representa el grupo
-NH-COCl, por ejemplo según el J.Am.Chem.Soc.47, 410 (1925); si
40 R' representa el grupo -NH-COOR'', por ejemplo según el J.Chem.
Soc. 109, 98 (1916).

2). Transformación por oxidación de la correspondiente tiourea
en el derivado de urea deseado, según el esquema siguiente:



45 Convenientemente, se transforma 1 mol de la tiourea a tem
peraturas comprendidas entre 0° y 250° C con 1 a 5 moles de fe
rricianuro de potasio, III-cloruro de hierro, permanganato de
potasio, clorato de potasio, clorito de potasio, hipoclorito de
potasio, peróxido de sodio, óxido de plomo, óxido de mercurio u
50 otro medio similar de oxidación. Convenientemente, se ejecuta
la reacción en presencia de un disolvente, pudiéndose emplear
agua o mezclas de agua con disolventes orgánicos, como metanol,
etanol, propanol, tetrahidrofurano, dioxano o acetona.

Las tioureas empleadas como materias primas pueden ser ob
55 tenidas por ejemplo de los correspondientes fenilisotiocinatos ha
logenados por transformación con metilamina, análogamente al mé
todo descrito por von Weith en Berichte, Tomo 8, página 1524.
A su vez, los fenilisotiocinatos pueden ser obtenidos de acuerdo
con el Journ.Chem.Soc. 1926, página 3042.

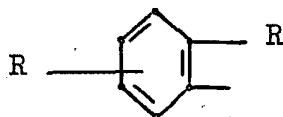
60 3). Transformación de un compuesto de la fórmula A-NH-CO-R''''
con una amina de la fórmula B-NH₂. En estas fórmulas, A y B tie

257341

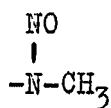


nen el significado anteriormente indicado; R''' representa un grupo amino o acilamino y especialmente el grupo acetilamino; si B representa el grupo

65



R''' puede también representar el grupo



70

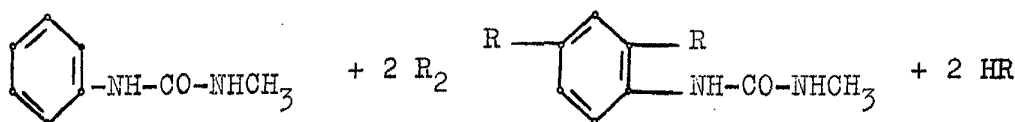
Convenientemente, se ejecuta la reacción en un campo de temperatura comprendido entre 0º y 200º C y con cantidades molares de los componentes de la reacción. Se puede trabajar en presencia o ausencia de un disolvente; en el primer caso, pueden emplearse los disolventes mencionados bajo el procedimiento 1), o bien un disolvente inerte de elevado punto de ebullición, como por ejemplo fenol. Una forma de ejecución preferida de este procedimiento está constituida por la introducción de metilamina gaseosa en una solución en fenol, calentada a unos 150º C, de una correspondiente dihalógenofenil-urea.

75

80

Las materias primas para este procedimiento son conocidas, o pueden obtenerse por procedimientos conocidos, y las ureas aciladas, por ejemplo, según Houben-Weyl, Tomo 8, página 128. 4). Cloración y respectivamente bromación de N-metil-N'-fenil-urea según el esquema siguiente

85

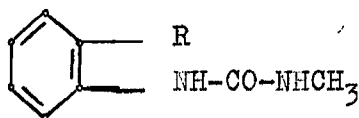


Esta reacción es realizada convenientemente a 0º-100º C y por cada 1 mol de la fenilmetilurea, se emplean 2 moles de cloro



257341

o de bromo u otro medio adecuado de halogenación, como N-bromo-
succinimida. Como disolvente pueden emplearse convenientemente
90 agua, ácido acético glacial o ácido clorhídrico, o mezclas de
ellos. Naturalmente, se puede también empezar de correspondien
tes ureas ya cloradas o bromadas, de la fórmula



95 y seguir clorándolas y respectivamente bromándolas de la manera
anteriormente descrita.

Las N-metil-N'-fenilureas monohalogenadas, eventualmente
empleadas como materias primas, pueden ser obtenidas de manera
análoga al procedimiento descrito en Berichte Tomo 30, página
100 650.

Como ya se ha dicho anteriormente, los compuestos obtenidos
según la invención poseen valiosas propiedades terapéuticas,
constituyendo especialmente excelentes antipiréticos y analgés
105 cos de un efecto que dura mucho tiempo y de una toxicidad ex
traordinariamente baja. Por sus propiedades mencionadas, son
considerables y sorprendentemente superiores a los antipiréti
cos y analgésicos corrientes conocidos, como por ejemplo la sa
licilamida, fenacetina, butazolidina, así como los derivados
de la urea conocidos de estructura similar.

110 Los ejemplos siguientes tienen que explicar más detallada
mente la invención, sin limitarla.

Ejemplo 1

N-metil-N'-(2,5-diclorofenil)-urea

Se disuelven en 20 ml de benzol 8,1 g de 2,5-dicloroanili
115 na y se añaden a 2,85 g de metilisocianato. A las dos horas,



2573-1

se filtra por aspiración la urea que se ha separado por cristalización. P.f. = 193º C. Rendimiento casi cuantitativo.

Ejemplo 2

N-metil-N'-(2,4-diclorofenil)-urea

120 Se disuelven en 10 ml de dioxano 8,1 g de 2,4-dicloroanilina y se añaden a 2,85 g de metilisocianato. A las dos horas, se concentra, se filtra por aspiración la urea que se ha separado por cristalización y se disuelve y precipita en etanol-agua. P.f. = 208º C. Rendimiento \approx 85%.

125 Ejemplo 3

N-metil-N'-(2,3-diclorofenil)-urea

Se vierten 3,8 g de 2,3-diclorofenilisocianato en 30 ml de solución acuosa de metilamina al 35%. Se filtra inmediatamente por aspiración la urea que se ha separado y se disuelve y precipita en etanol. P.f. = 203º C. Rendimiento \sim 90%.

130 Ejemplo 4

N-metil-N'-(2,5-diclorofenil)-urea

135 Se disuelven en 15 ml de dioxano 19 g de 2,5-diclorofenilisocianato y se vierten a gotas, a 15-20º C, removiendo, en 70 ml de una solución acuosa de metilamina al 10%. Se filtra por aspiración la urea, se lava con agua y se seca. Rendimiento cuantitativo. P.f. = 192º C.

Ejemplo 5

N-metil-N'-(2,4-dibromofenil)-urea

140 Se disuelven en 30 ml de ácido acético glacial 4,5 g de N-metil-N'-fenilurea y se añaden a una solución de 9,6 g de bromo en 10 ml de ácido acético glacial. Después de reposar durante 30 minutos la mezcla inicial a 20º C, se vierte en 400 ml de agua. El producto de reacción es filtrado por aspiración y disuelto y precipitado en dioxano-etanol. Se obtienen 7,0 g de sustancia de P.f. = 227º C.

145



257341

Ejemplo 6

N-metil-N'-(2,5-dibromofenil)-urea

150 Se disuelven en 50 ml de tetrahidrofurano 21 g de 2,5-dibromofenilisocianato y se añaden a gotas, a 20º C, removiendo, a 300 ml de solución de metilamina al 5%. Se filtra por aspiración el precipitado y se disuelve y precipita en dioxano-etanol. Se obtienen 8 g de substancia de p.f. = 206º C.

Ejemplo 7

155 N-metil-N'-(2-bromo-4-clorofenil)-urea

160 Se suspenden en 30 ml de ácido acético glacial 3,2 g de N-metil-N'-(4-clorofenil)-urea y se mezclan a 20º C con una solución de 3,2 g de bromo en 10 ml de ácido acético glacial. Una vez que la urea se ha disuelto, se calienta otros 30 minutos a 80º C y luego se vierte en 300 ml de agua. Se filtra por aspiración el precipitado y se cristaliza en etanol-agua. Se obtienen 3,3 g de substancia de p.f. = 213º C.

Ejemplo 8

165 N-metil-N'-(2,-cloro-4-bromofenil)-urea

170 Se disuelven en 30 ml de ácido acético glacial 3,6 g de N-metil-N'-(2-clorofenil)-urea y se mezclan a 20º C con una solución de 3,2 g de bromo en 10 ml de ácido acético glacial. Se calienta la mezcla durante 30 minutos a 80º C y luego se vierte en 400 ml de agua. Se filtra por aspiración la urea y se disuelve y precipita en etanol. Se obtienen 3,5 g de substancia de p.f. = 215º C.

Ejemplo 9

N-metil-N'-(2,5-diclorofenil)-urea

175 Se introducen en un recipiente de 10 litros en 8 L de tetracloruro de carbono, metilamina gaseosa y simultáneamente se añaden a gotas 500 g de 2,5-diclorofenilisocianato, disuel



180 tos en 1 l de tetracloruro de carbono, manteniendo la temperatura entre 20º y 30º C. Una vez concluida la adición de isocianato, se filtra por aspiración y se lava con tetracloruro de carbono. Se obtienen 525 g de sustancia de p.f. = 196º C.

Ejemplo 10

N-metil-N'-(2,4-diclorofenil)-urea

185 Se disuelven en 50 ml de ácido acético glacial al 50% 3,0 g de N-metil-N'-fenilurea y se tratan con 1,5 g de cloro a 40º C. Se filtra por aspiración el precipitado y se disuelve y precipita en etanol-agua. Se obtienen 2,0 g de sustancia de p.f. = 209º C.

Ejemplo 11

N-metil-N'-(2,5-diclorofenil)-urea

190 Se disuelven en 40 ml de acetona 2,8 g de feniléster de ácido diclorofenil-carbámico y se calientan durante 5 horas a 50º C con 20 ml de solución de metilamina al 35%. Luego se diluye en 200 ml de agua, se filtra por aspiración y se lava con agua. Se obtienen 2,0 g de sustancia de p.f. = 194º C.

195 Ejemplo 12

N-metil-N'-(2,4-diclorofenil)-urea

200 Se calientan en 60 ml de agua en baño de vapor, hasta la conclusión del desarrollo de gas, 4,6 g de urea N,N'-dimetil-N-nitrosa y 6,4 g de 2,4-dicloroanilina. Se filtra por aspiración el producto de reacción formado y se disuelve y precipita en etanol-agua. Se obtienen 2,0 g de sustancia de p.f. = 209º C.

Ejemplo 13

N-metil-N'-(2,5-diclorofenil)-urea

205 Se calientan a 150º - 160º C, en 15 g de fenol, 1,2 g de N-acetil-N'-(2,5-diclorofenil)-urea y se introduce metilamina



257341

210

en la masa de fusión durante 2 - 3 horas. Después de absorber el fenol en lejía potásica 2n, queda el producto de reacción que, después de filtrado por aspiración y recristalizado en metanol/agua, revela un p.f. de 192º - 193º C. Rendimiento: 0,6 g.

Ejemplo 14

N-metil-N'-(2,5-diclorofenil)-urea

215

Se disuelven en 20 ml de dioxano 5,3 g de cloruro de ácido 2,5-diclorofenil-carbámico y se mezclan con 5 ml de solución de metilamina al 35%. Después de terminar la reacción exotérmica, se deja otra hora a temperatura ambiente, luego se diluye con 100 ml de agua y se filtra por aspiración el producto de reacción. Se obtienen 4,5 g de producto de p.f. = 191º C.

220

Ejemplo 15

N-metil-N'-(2,4-diclorofenil)-urea

225

Se calientan juntos durante dos horas, en baño de vapor, 13 g de N-metil-N'-(2,4-diclorofenil)-tiourea, 21 g de óxido amarillo de mercurio, 200 ml de dioxano y 20 ml de agua. Luego se filtra, se diluye con 500 ml de agua, se filtra por aspiración el producto de reacción y se disuelve y precipita en metanol-agua. Se obtienen 7,0 g de producto de p.f. = 204º C.

Ejemplo 16

N-metil-N'-(2,5-diclorofenil)-urea

230

Se disuelven en 50 ml de metanol 10 g de metiléster de ácido N-(2,5-diclorofenil)-carbámico. Se satura la solución con metilamina y se calienta durante 5 horas en una bomba a 120º - 130º C. Una vez enfriada, se concentra y cristaliza el residuo en metanol-agua. Se obtienen 7,8 g de producto de p.f. = 191º

235

C.



257341

Ejemplo 17

N-metil-N'-(2,4-diclorofenil)-urea

240 Se calientan juntos durante 2 horas, con reflujo, 13 g de N-metil-N'-(2,4-diclorofenil)-tiourea, 0,5 g de azúcar, 23 g de óxido de plomo y 300 ml de benzol. Luego se filtra en caliente; en el producto de filtración cristalizan 9,3 g del producto buscado de p.f. = 204º C.

Ejemplo 18

N-metil-N'-(2,5-diclorofenil)-urea

245 Se disuelven en 15 g de fenol 2,0 g de 2,5-diclorofenilurea. A 150º - 170º C, se hace pasar a través de la solución metilamina durante una hora. Previo enfriamiento, se absorbe en 100 ml de lejía potásica 2n, se separa por filtración el residuo y se recristaliza en metanol. Se obtienen 0,3 g de producto de p.f. = 191º C.

250

Ejemplo 19

N-metil-N'-(2-cloro-4-bromofenil)-urea

255 Se disuelve en 200 ml de cloroformo 10 g de N-metil-N'-(2-clorofenil)-urea y 10 g de N-bromo-succinimida y se calienta con reflujo durante 5 horas. Luego se concentra y se recristaliza el residuo en metanol-agua. Se obtienen 6,0 g de producto de p.f. = 212º C.

260

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 18 de Abril de 1.959, bajo el número T 16 563 IVb/12 o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

265

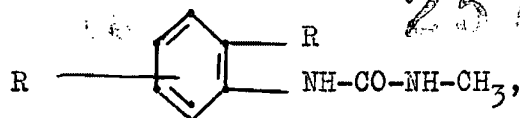
R E I V I N D I C A C I O N E S

1). Procedimiento para la obtención de ureas substituidas de la fórmula general

265

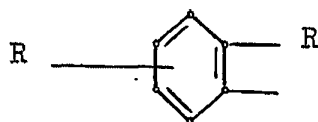


257341



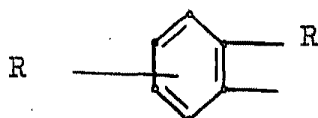
270

donde los restos R, que pueden ser iguales o distintos, representan un átomo de cloro o de bromo, caracterizado por el hecho de transformarse compuestos de la fórmula A-R' con aminas de la fórmula B-NH₂, donde A, si B representa el grupo metilo, representa el resto



275

donde R tiene el significado anteriormente indicado, o, si B representa el resto



A representa el grupo metilo

y R' representa los grupos -N=C=O, -NH-COCl o -NH-COOR'', siendo R'' un resto alquilo, aralquilo o arilo.

280

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por realizarse la transformación a una temperatura de 0° hasta 200° C con cantidades molares de los componentes de la reacción, y respectivamente con un pequeño exceso de la amina B-NH₂ y eventualmente en un disolvente.

285

3). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2), caracterizado por transformarse, de representar R' el grupo -NH-COCl, un mol de la amina B-NH₂ con un mol del compuesto A-R' en presencia de por lo menos un mol de un medio antiácido.

290

4). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2), caracterizado por el hecho de que, si R representa el grupo -NH-COCl, por

257341



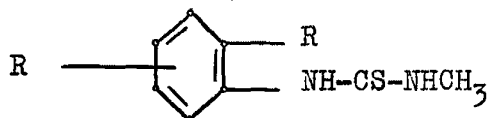
10 menos 2 moles de la amina B-NH₂ con un mol del compuesto A-R'.

295

5). Procedimiento según la reivindicación 3), caracterizado por emplearse como medio antiácido bases inorgánicas o bases terciarias orgánicas.

6). Procedimiento según la reivindicación 1), para la obtención de las ureas sustituidas de la fórmula general indicada, caracterizada por transformarse una tiourea de la fórmula

300

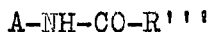


en el correspondiente derivado de la urea, eventualmente en presencia de agua o de un disolvente acuoso.

305

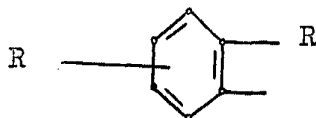
7). Procedimiento según la reivindicación 6), caracterizado por hacerse reaccionar 1 mol de la tiourea a temperaturas entre 0° y 250° C con 1 a 5 mol de un medio de oxidación.

8). Procedimiento según la reivindicación 1), para la obtención de las ureas sustituidas de la fórmula general indicada, caracterizada por transformarse compuestos de la fórmula general



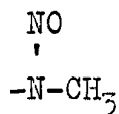
310

con aminas de la fórmula B-NH₂, teniendo A y B el significado anteriormente indicado y representando R''' un grupo amino o un grupo acilamino, especialmente el grupo acetilamino, o también, si B representa el resto



315

significa el resto



257341

320 9). Procedimiento según la reivindicación 8), caracterizado por el hecho de efectuarse la transformación a temperaturas comprendidas entre 0° y 200° C con empleo de cantidades molares de los componentes de la reacción, eventualmente en presencia de un disolvente.

10). Procedimiento según las reivindicaciones 8) y 9), caracterizado por emplearse fenol como disolvente.

325 11). Procedimiento según la reivindicación 1), para la obtención de ureas sustituidas de la fórmula general indicada, caracterizada por clorarse y respectivamente bromarse N-metil-N'-fenilurea.

330 12). Procedimiento según la reivindicación 11), caracterizado por realizarse la reacción a 0° hasta 100° C con empleo de 2 moles de medio de halogenación cada 1 mol de fenilmetilurea.

13). Procedimiento según las reivindicaciones 11) y 12), caracterizado por emplearse como medio de halogenación cloro, bromo o N-bromosuccinimida.

335 14). Procedimiento según las reivindicaciones 11) a 13), caracterizado por emplearse como materia prima ureas en parte ya cloradas y respectivamente bromadas.

15). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UREAS SUSTITUIDAS.

340 Esta Memoria consta de trece hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus hojas.

Madrid, 13 de Abril de 1.960

Banquero