

-1-
2



257532

Memoria Descriptiva

para

una patente de INVENCION, por 20 años,

a favor de la r.s.

Dr. I.^o Zambelletti S.p.A.,

-sociedad italiana-

residente en

Milán -Italia-

Via Lodovico Zambelletti, 14,

por:

-Procedimiento para la preparación de 2-isopropil-
crotonil-urea.-

(Mario Giani

Inventores:-)Luigi Molteni -nac. italiana.-

(Attilio Trebbi



257532

La presente invención concierne un procedimiento para la preparación de 2-isopropil-crotonil-urea.

Se conoce la 2-etil-crotonil-urea en sus dos formas cis y trans (alto y bajo fundente) y también es conocida su actividad neuropléjica.

No resulta que la 2-isopropil-crotonil-urea haya sido descrita nunca en la literatura química ; constituye un compuesto cristalino que funde a 160^a C - 161^a C.

El compuesto 2-isopropil-crotonil-urea ha revelado interesantes propiedades curativas de los estados de ansiedad en general y ha resultado desprovista de aquellos efectos secundarios perjudiciales que se comprueban con los sedantes generalmente empleados. Además, su toxicidad es relativamente baja (940 mg/kg son la DL₅₀), mientras que la dosificación media diaria es de unos 600 mg, oscilando entre 450 mg y 900 mg las dosis diarias eficaces.

Los resultados de los experimentos clínicos realizados con un grupo de 45 pacientes que sufrían distintas formas neuróticas y psiconeuróticas son alentadores ; la 2-isopropil-crotonil-urea se ha revelado particularmente eficaz para suprimir la componente de ansiedad.

El procedimiento según la invención está caracterizado por el hecho de comprender las operaciones de hacer reaccionar un compuesto elegido en el grupo constituido por el ácido isopropilcrotonico, su cloruro ácido, sus ésteres y su anhídrido, con urea, en presencia de un agente clorurante como



257532

el oxidocloruro de fósforo o el cloruro de tionilo a una temperatura no inferior al cero centígrado y por un tiempo no inferior a media hora.

5 La temperatura de la reacción no es crítica por sí misma; en la práctica, se elegirá según los reactivos empleados y las velocidades de reacción que se quieren obtener.

10 Se ilustrará - pero no limitará - la invención con los ejemplos siguientes, en los cuales las temperaturas están expresadas todas en grados centígrados, las cantidades en peso y las unidades adoptadas son las del sistema métrico decimal.

Ejemplo 1º.

15 En un balón de reacción, se mezclan íntimamente 13 g de ácido isopropil-crotónico (p. e. 130º/4 mm), 6 g de oxidocloruro de fósforo y 16 g de urea. Se mantiene la masa de reacción a una temperatura comprendida entre 0º y 25º durante 12 horas, luego se calienta en baño de maría durante 30'. A continuación, se amasa la masa con 100 ml de amoníaco de 25 Bé y se filtra en filtro de tabique poroso. Por recristalización en alcohol etílico, se obtiene isopropilcrotonilurea.
20 de punto de fusión 160º C.

Ejemplo 2º.

25 En un balón de reacción, se mezclan 180 g de cloruro de isopropilcrotonilo (por ejemplo de 80º/32 mm y obtenido por cloruración de 200 g de ácido isopropilcrotonico con 1000 cm³ de cloruro de tionilo) con 175 g de urea. Se calienta la masa de reacción a 50º durante 12 horas, luego

257532



se absorbe con 500 ml de agua helada, se filtra y se recristaliza en mucha agua. Se obtiene el ureido del ácido isopropilcrotonico de punto de fusión 160 - 161°.

Ejemplo 3°.

5 En un adecuado aparato de reacción, se mezclan 12 g de isopropilcrotonato de etilo (por ejemplo de 65°/4 mm y obtenido por deshidratación del ácido isopropiloxibutírico con anhídrido fosfórico) y 11 g de urea. Se calienta la masa de reacción a una temperatura comprendida entre 100° y 200°
10 por un período de 2 - 10 horas. Previo enfriamiento, se absorbe la masa semifundida en 50 cm³ de agua fría, se filtra y se recristaliza en acetona, obteniendo 2-isopropilcrotonil-urea, de punto de fusión 160° C.

15 Conviene observar, en lo que concierne la utilidad específica de la 2-isopropilcrotonil-urea, que su comportamiento, en comparación con el de las 2-etilcrotonil-ureas ya conocidas, es completamente "sui generis" y no cae de modo alguno en el esquema general.

20 Considérese, por ejemplo, el hecho de que la 2-etilcrotonil-urea tiende a producir en los pacientes una acción excitante del sistema nervioso central antes de surtir su efecto narcótico : esta acción excitante del sistema nervioso central va incluso acompañada, en algunos casos no raros, del desencadenamiento de convulsiones generalizadas.

25 Dicho comportamiento no se comprueba de modo alguno en la 2-isopropilcrotonil-urea, por lo cual puede afir-

257532



marse sin más que el compuesto obtenido por el procedimiento de la invención se distingue de manera marcadísima de la 2-
etil-crotonil-urea y constituye una unidad completamente in-
dependiente para la cual pueden vaticinarse aplicaciones uti-
lísimas en psicoterapia.

5



257532

N O T A

Este registro consta de las siguientes reivindicaciones:

5 1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-isopropil-crotonil-urea, caracterizado por comprender las operaciones de hacer reaccionar un compuesto elegido en el grupo constituido por el ácido isopropilcrotonico, su cloruro ácido, sus ésteres y su anhídrido, con urea, en presencia de un agente clorurante como el oxiclorigeno de fósforo o el clorigeno de tionio,
10 lo, a una temperatura no inferior al cero centígrado y por un tiempo no inferior a media hora.

2ª.- Procedimiento para la preparación de 2-isopropil-crotonil-urea.

15 Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

La cual consta de 6 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 Abril 1960.