



301968

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la fabricación de derivados de urea".

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, Inglaterra.

5. Este invento se refiere a compuestos orgánicos y, más especialmente a nuevos derivados de urea dotados de valiosas propiedades terapéuticas, por ejemplo, son útiles en el tratamiento de estados alérgicos e inflamatorios en el hombre, así como para -

301968

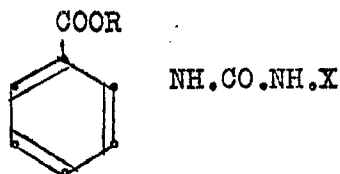
- 2 -



adelantar la curación de las heridas.

Así, de acuerdo con este invento, se proporcionan derivados de urea de la fórmula:

5.



10.

En la que R representa hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, aralquilo, aralqueno o arilo, opcionalmente sustituido, X representa un radical arilo sustituido, y el anillo A puede estar también opcionalmente sustituido y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, -

15.

pero excluyendo los compuestos conocidos N¹-2-carboxifenil-N²-3-cloro-rofenilurea; N¹-2-etoxicarbonilfenil-N²-4-iodofenilurea; N¹-3-nitrofenil-N²-2-carboxifenilurea; N¹-2-etoxicarbonilfenil-N²-4-metil-3-nitrofenilurea; N¹-2-metoxilcarbonilfenil-N²-2,4,6,-triiodofenilurea; N¹-4-clorosulfonilfenil-N²-2-metoxicarbonilfenilurea; N¹-2-metoxicarbonilfenil-N²-4-metilfenilurea y N¹: N²-di(2-carboxilfenil) - urea.

20.

25.

Como valores adecuados para R cuando representa un radical alquilo, opcionalmente sustituido, pueden mencionarse, por ejemplo, radicales alquilo de no más de 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo, etilo, propilo o butilo, opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por radicales alcoxi, alcóxi-

30.

17 JUL. 1964

30 1968

- 3 -



carbonio o dialkilamino.

5. Como valores adecuados para R cuando representa un radical cicloalkilo, opcionalmente sustituido, pueden citarse, por ejemplo, radicales cicloalkilo de no más de 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical ciclohexilo, opcionalmente sustituido.

10. Como valores adecuados para R cuando representa un radical alkenilo, opcionalmente sustituido, pueden mencionarse, por ejemplo, radicales alkelino de no más de 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical propenilo, opcionalmente sustituido.

15. Como valores adecuados para R cuando representa un radical aralkilo, opcionalmente sustituido, pueden mencionarse, por ejemplo, radicales aralkilo de no más de 8 átomos de carbono, por ejemplo el radical bencilo, opcionalmente sustituido.

20. Como valores adecuados para R cuando representa un radical arilo, opcionalmente sustituido, - pueden mencionarse, por ejemplo, radicales arilo, de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical fenilo opcionalmente sustituido por ejemplo por halogenos o por radicales alcoxilo, por ejemplo opcionalmente sustituidos por átomos de cloro y por el radical metoxilo,

25. Como valores adecuados para X pueden citarse, por ejemplo, radicales arilo de no más de 10 átomos de carbono, por ejemplo, el radical fenilo o naftilo, sustituidos, por ejemplo, por uno o más -- átomos halógenos, por ejemplo átomos de fluor, cloro, bromo o iodo; radicales alcoxilo, por ejemplo metoxilo
- 30.

301968



- 4 -

o etoxilo; radicales alkilo, opcionalmente sustituidos por ejemplo radicales metilo, etilo o trifluorometilo radicales alcoxycarbonilo, por ejemplo radicales metoxicarbonilo o etoxicarbonilo; el radical nitro, el radical ciano, el radical metilsulfónico o el radical fenilo.

Como valores adecuados para los ulteriores sustituyentes opcionales del anillo A, pueden mencionarse, por ejemplo, uno ó más átomos halógenos, por ejemplo átomos de cloro, bromo o iodo; radicales alkoxilo, por ejemplo radicales metoxilo o etoxilo; radicales alkilo, por ejemplo radicales metilo o etilo; radicales alcoxycarbonilo, por ejemplo radicales metoxicarbonilo o etoxicarbonilo; el radical nitro, el radical carboxilo y el radical aminosulfonilo.

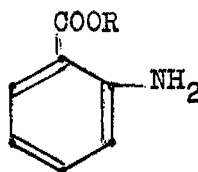
Son derivados especiales de este invento:

N^1 -4-bromofenil- N^2 -2-carboxifenilurea; N^1 -2-bromofenil- N^2 -2-carboxifenilurea; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -4-clorofenilurea; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -4-metoxifenilurea; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -4-nitrofenilurea; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2-clorofenilurea; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2-metoxifenilurea; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -4-metilfenilurea; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2-,4-diclorofenilurea; N^1 -3-bromo-6-metoxifenil- N^2 -2-metoxicarbonilfenilurea; N^1 -2-metoxicarbonilfenil- N^2 -2,3,-dimetilfenilurea; N^1 -4-bromofenil- N^2 -2-metoxicarbonilfenilurea; N^1 -4-bromofenil- N^2 -2-carboxi-5-clorofenilurea; N^1 -4-bromofenil- N^2 -2:5-dicarboxifenilurea; N^1 -2-clorofenil- N^2 -2-metoxicarbonilfenilurea; N^1 -3-,5-dibromofenil- N^2 -2-metoxicarbonilfenilurea; N^1 -3-trifluorometilfenil- N^2 -2-metoxi



5. carbonilfenilurea y N^1 -3,4-dicloro-fenil- N^2 -2-me-
toxicarbonilfenilurea; y de estos son derivados -
especialmente valiosos, N^1 -4-bromofenil- N^2 -2-car-
boxifenilurea; N^1 -4-bromofenil- N^2 -2-carboxi-5-clo-
rofenilurea; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -4-iodofenilurea
 N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2,4-diclorofenilurea; N^1 -3-
bromo-6-metoxifenil- N^2 -2-metoxicarbonilfenilurea;
 N^1 -4-bromofenil- N^2 -2,5-dicarboxifenilurea; y N^1 -2-
-bromofenil- N^2 -2-carboxifenilurea.

10. De acuerdo con otra característica de -
este invento, se proporciona un procedimiento para
la fabricación de los derivados de urea, que com-
prende la interacción de un compuesto de la fórmu-
la $X.NCO$, en la que X tiene el significado antes
15. indicado y de un compuesto de la fórmula



20. en la que R tiene el significado antes citado, o
una sal del mismo, y el anillo A puede hallarse
sustituido, opcionalmente, como anteriormente se
indicó.
25. La interacción puede realizarse convenian-
temente en presencia de un diluyente o disolven-
te, por ejemplo acetona, acetato de etilo, bence-
no, tolueno, ciclohexano o dioxano acuosos y, op-
cionalmente puede acelerarse o completarse por apli-
cación de calor.
- 30.

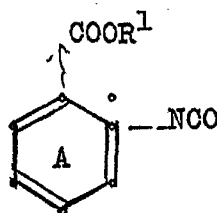
301968



- 6 -

- De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de urea de este invento en los que R representa un radical alquilo, cicloalquilo, alkenilo, aralkilo, aralkenilo o arilo, opcionalmente sustituido, X tiene el significado antes establecido, y el anillo A puede opcionalmente hallarse también sustituido, como antes se indicó, que comprende la interacción de un compuesto de la fórmula $X.NH_2$ en la que X tiene el significado antes mencionado, y de un compuesto de la fórmula
- 5.
- 10.

15.



20.

en la que R^1 representa un radical alquilo, cicloalquilo, alkenilo, aralkilo, aralkenilo, o arilo, opcionalmente sustituido, y el anillo A puede opcionalmente hallarse también sustituido como se dijo anteriormente.

25.

La interacción puede llevarse a cabo, convenientemente, en presencia de un diluyente o disolvente, por ejemplo benceno, acetona, acetato de etilo, tolueno, dioxano, ciclohexano o clorohenceno y puede opcionalmente acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

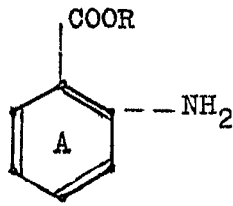
30.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de derivados de urea, que comprende la



interacción de un compuesto de la fórmula

5.



10.

en la que R tienen el significado antes expuesto y el anillo A puede opcionalmente hallarse también - sustituido como ya se ha dicho antes con un carbonato arílico de la fórmula:

Aril O.CO.NHX, en la que X tiene el significado antes mencionado y Aril representa un radical arílico, tal como el radical fenilo.

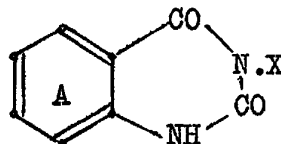
15.

La interacción puede practicarse calentando los reactivos juntos, solamente o en un diluyente o disolvente, a una temperatura comprendida entre 120 y 180°C.

20.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de urea a que este invento se refiere en los que R representa un átomo de hidrógeno, que comprende la hidrólisis de una 3-aril-quinazolin-2,4-diona de la fórmula

25.



30.

en la que X tiene el significado expuesto anteriormente, y el anillo A puede opcionalmente hallarse -

301968

11 JUN 1968



- 8 -

también sustituido como se ha indicado ya.

5. La hidrólisis puede llevarse a cabo calentando la 3-aril-quinazolin-2,4-diona, en condiciones de reacción alcalinas, por ejemplo con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, tal como el hidróxido sódico.

10. De acuerdo con otra característica del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de las ureas a que este invento se refiere en las que R representa hidrógeno, que comprende la hidrogenólisis de las ureas correspondientes en las que R representa un radical aralkilo, por ejemplo un radical bencilo o benzhidrilo.

15. La hidrogenólisis puede realizarse en un disolvente inerte, con un catalizador de metal noble por ejemplo paladio, y puede practicarse a la temperatura ambiente y con hidrógeno a la presión normal o elevada.

20. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los derivados de urea en los que X representa un radical arilo sustituido con un átomo halógeno en la posición orto/y para con respecto al átomo de nitrógeno, que comprende el tratar con un agente halogenador, por ejemplo cloro o bromo, el derivado de urea correspondiente, en el que X es un radical arilo no-sustituido, en la posición orto y/o para con respecto al átomo de nitrógeno.

25. La alogenación puede realizarse en un disolvente o diluyente, por ejemplo acetato de etilo y

30.



puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente, por debajo de ella o a una temperatura elevada, según el grado de halogenación deseado en el radical arílico (X).

5. Este invento se aclara, sin limitarse, por los Ejemplos siguientes, en los que las partes son ponderantes:

EJEMPLO 1

10. En 200 partes de hidróxido sódico acuoso 0,5 N, se disuelven 13,7 partes de ácido antranílico, y a la solución se le agregan 250 partes de acetona. A la solución se le añaden 16,9 partes de 4-clorofenilisocianato, y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y luego se filtra. El filtrado se acidifica al pH de 1, con ácido clorhídrico concentrado, y el sólido así precipitado se separa por filtración, se seca y se cristaliza en etanol acuoso.
15. Así se obtiene N¹-2-carboxifenil-N²-4-clorofenilurea, punto de fusión 170-172°C, absorción infra-roja a - 1590, 1660, 1680, 2400-2700 y 3350 cm⁻¹.
- 20.

- El proceso descrito se repite, salvo la sustitución del 4-clorofenil isocianato por un equivalente molecular de 4-metoxifenil isocianato. Así se obtiene N¹-2-carboxifenil-N²-4-metoxifenilurea, punto de fusión 179-181°C, absorción infra-roja a 1580, 1650, 1690, 2400-2700 y 3350 cm⁻¹. De modo análogo puede prepararse, partiendo de ácido 2-aminotereftálico y 4-bromofenilisocianato, N¹-4-bromofenilurea, punto de fusión 296°C, absorción infra-roja a 1540, 1590, 1650-1700, 2400-2700, y 3350 cm⁻¹.
- 25.
- 30.

301968

- 10 -



EJEMPLO 2

- Se añade una solución de 10 partes de isocianato de 4-nitrofenilo en 60 partes de acetato de etilo, a una solución de 6,75 partes de ácido antrafílico en 130 partes de acetato de etilo, y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos; dentro de este periodo en la mezcla de reacción se forma un precipitado sólido. La mezcla se filtra a continuación y el residuo sólido se seca. Así se obtiene N¹-2-carboxifenil-N²-4-nitrofenilurea, punto de fusión 202-204°C. absorción infra-roja a 1580, 1660, 1680, 2400-2700 y 3300 cm⁻¹. De modo análogo pueden prepararse:
5. N¹-2-carboxifenil-N²-3-bromofenilurea, punto de fusión 188°C., absorción infra-roja a 1530, - 1575, 1650, 1675, 2400-2700 y 3300 cm⁻¹.
10. N¹-2-carboxifenil-N²-2-bromofenilurea, punto de fusión 183°C. absorción infra-roja a 1530, 1570, 1585, 1640, 1670, 2400-2700 y 3200 cm⁻¹.
15. N¹-2-carboxifenil-N²-3-trifluorometilfenilurea, punto de fusión 169-171°C. absorción infra-roja a 1550, 1585, 1670, 1690, 2400-2700 y 3300 cm⁻¹.
20. N¹-2-carboxifenil-N²-4-bromo-2-metilfenilurea, punto de fusión 198-204°C. absorción infra-roja a 1545, - 1580, 1600, 1655, 1680, 2400-2700 y 3300 cm⁻¹.
25. N¹-2-carboxifenil-N²-4-bromo-3-metilfenilurea, punto de fusión 192°C. absorción infra-roja a 1540, 1590, 1610, 1675, 2400-2700, 3300 cm⁻¹.
30. N¹-2-carboxifenil-N²-2-cianofenilurea, punto de fusión 162-163°C. absorción infra-roja a 1520, 1555,



- 1580, 1650, 1680, 2200, 2400-2700, 2000-3300 cm^{-1} .
 N^1 -2-carboxifenil- N^2 -4-(Metilsulfonil)fenilurea,
punto de fusión 189-190°C. absorción infra-roja
a 1530, 1590, 1610, 1700, 2400-2700, 3300 cm^{-1} .
5. N^1 -2-carboxifenil- N^2 -pentafluorofenilurea, punto
de fusión 206-208°C, absorción infra-roja 1520,
1550, 1580, 1650, 1680, 2400-2700 y 3250 cm^{-1} .
- N^1 -2-carboxifenil- N^2 -4-(difenil) urea, punto de
fusión 197°C. absorción infra-roja a 1535, 1590,
1675, 2400-2700, 3300 cm^{-1} .
- 10.

EJEMPLO 3

- Se agita y se calienta, sometida a re-
flujo, una solución de 5,6 partes de ácido antra-
nílico en 120 partes de benceno, mientras se le
añade, lentamente, una solución de 10 partes de
isocianato de 4-bromofenilo en 70 partes de ben-
ceno. La mezcla de reacción se agita a continua-
ción y se calienta bajo reflujo, hasta que la pre-
cipitación de sólido es prácticamente completa.
- 15.
20. La mezcla de reacción se filtra, y el residuo só-
lido se cristaliza en etanol. Así se obtiene N^1 -
4-bromofenil- N^2 -2-carboxifenilurea, punto de fusión
203-205°C. absorción infra-roja a 1580, 1660, 1680
2400-2700 y 3300 cm^{-1} .
25. Se repite el proceso anterior, salvo la
sustitución del isocianato de 4-bromofenilo por
un equivalente molecular de un isocianato adecua-
do. Así se obtiene N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2-cloro-
fenilurea, punto de fusión 176°C. absorción infra-
roja a 1580, 1660, 1690, 2400-2700 y 3300 cm^{-1} ; -
- 30.

301968



1964

- 12 -

- N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2-metoxifenilurea, punto de fusión 170-171°C. absorción infra-roja a 1580, - 1660, 1690, 2400-2700 y 3300 cm^{-1} ; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -metilfenilurea, punto de fusión 179-180°C. absorción infra-roja a 1580, 1650, 2400-2700 y 3300 cm^{-1} ; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2,5-diclorofenilurea, punto de fusión 196-197°C, absorción infra-roja a 1580, 1650, 1690, 2400-2700 y 3300 cm^{-1} . N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2,4-diclorofenilurea, punto de fusión 196-197°C. absorción infra-roja a 1580, 1670, 1690, 2400-2700 cm^{-1} ; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -4-fluorofenilurea, punto de fusión 179-180°C, absorción infra-roja a 1540, 1575, 1595, 1660, 2400-2700 y 3300 cm^{-1} ;
15. N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2:4:6-triclorofenilurea, punto de fusión 208-209°C. absorción infra-roja a - 1540, 1560, 1580, 1600, 1680, 2400-2700 y 3300 cm^{-1} ; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2:4:6-tribromofenilurea, punto de fusión 200-202°C. absorción infra-roja a - 1540, 1575, 1600, 1655, 1690, 2400-2700 y 3250 cm^{-1} ;
20. N^1 -2-carboxifenil- N^2 -4-iodofenilurea, punto de fusión 192-193°C. absorción infra-roja a 1540, 1585, 1680, 2400-2700 y 3300 cm^{-1} ; N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2:3-dimetilfenilurea, punto de fusión 193°C. absorción infra-roja a 1535, 1580, 1680, 2400-2700 y 3250 cm^{-1} , y N^1 -2-carboxifenil- N^2 -1-(4-bromonaftil)urea; punto de fusión 203-204°C. absorción infra-roja a 1550, 1585, 1660, 1695, 2400-2700 y 3350 cm^{-1} .

EJEMPLO 4

30. Se calienta bajo reflujo una solución -

30 1958

- 13 -



- de 2,5 partes de 3-bromo-6-metoxianilina en 35 partes de benceno seco, mientras se añade una solución de 2 partes de isocianato de 2-metoxicarbonylofenilo en 5 partes de benceno seco. La mezcla de reacción se calienta sometida a reflujo durante otros 20 minutos y luego se enfría y se filtra. El residuo sólido así obtenido se cristaliza en tetracloruro de carbono y así se obtiene N¹-3-bromo-6-metoxifenil-N²-2-metoxicarbonylofenilurea, punto de fusión 205-206°C. absorción infra-roja a 1585, 1650, 1700 y 3300 cm⁻¹.
5. Se repite el proceso que acaba de describirse, exceptuando la sustitución de la 3-bromo-6-metoxianilina por una cantidad equivalente de una amina apropiada. Así se obtiene N¹-2-metoxicarbonylofenil-N²-2,3-dimetilfenilurea, punto de fusión 198-200°C, absorción infra-roja a 1.580, 1.650, 1.750, y 3.300 cm⁻¹; N¹-4-bromofenil-N²-2-metoxicarbonylofenilurea, punto de fusión 172-174°C absorción infra-roja a 1.585, 1.560, 1.705, y 3.300 cm⁻¹; N¹-2-clorofenil-N²-2-metoxicarbonylofenilurea punto de fusión 180-182°C, absorción infra-roja a 1580, 1650, 1710, y 3300 cm⁻¹; N¹-3,5-dibromofenil-N²-2-metoxicarbonylofenilurea, punto de fusión 202-205°C, absorción infra-roja a 1575, 1660 1705 y 3300 cm⁻¹; N¹-3-trifluorometilfenil-N²-2-metoxicarbonylofenilurea, punto de fusión 165-166 °C. absorción infra-roja a 1580, 1660, 1700, y 3300 cm⁻¹. N¹-4-metoxicarbonylofenil-N²-2-metoxicarbonylofenilurea, punto de fusión 152-154°C absorción infra-roja a 1590, 1675, 1715, y 3350 cm⁻¹
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

301968



- 14 -

5. N^1 -3,4-diclorofenil- N^2 -2-metoxicarbonilfenilurea, punto de fusión 168-170°C absorción infra-roja a 1580, 1650, 1700, y 3300 cm^{-1} ; N^1 -2-benciloxicarbonilfenil- N^2 -4-bromofenilurea; punto de fusión 172-174°C absorción infra-roja a 1530, 1590, 1660, 1695, y 3300 cm^{-1} ; N^1 -2-benciloxicarbonilfenil- N^2 -2:4-diclorofenilurea, punto de fusión 178°C absorción infra-roja a 1540, 1575, 1660, 1700, y 3300 cm^{-1} ; N^1 -2-benciloxicarbonilfenil- N^2 -3-metilfenilurea, punto de fusión 150-151°C absorción infra-roja a 1550, 1580, 1610, 1670, 1700, y 3300 cm^{-1} ; y N^1 -2-benciloxicarbonilfenil- N^2 -3-bromofenilurea, punto de fusión 162-165°C, absorción infra-roja a 1520, 1535, 1575, 1660, 1680, y 3300 cm^{-1} .
- 10.
- 15.

20. El isocianato de 2-metoxicarbonilfenilo utilizado en este ejemplo puede obtenerse como sigue: durante 30 minutos se añade una solución de 75 partes de antranilato de metilo en 250 partes de acetato de etilo seco, a una solución saturada de fosgeno en 200 partes de acetato de etilo seco. A través de la mezcla de reacción se hace pasar fosgeno continuamente, tanto durante la adición del antranilato de metilo como durante otros 30 minutos, después de completar la adición.
25. La mezcla de reacción se calienta luego sometida a reflujo, durante 10,5 horas, y se deja enfriar. La mezcla se filtra a continuación y el filtrado se evapora a sequedad. El sólido residual así obtenido, se destila a presión reducida. Así se ob-
- 30.



tiene un isocianato de 2-metoxicarbonilfenilo, punto de ebullición 125° a 10 mm.

De un modo análogo puede prepararse de

la amina apropiada, los isocianatos nuevos si-

5. siguientes, utilizados en los ejemplos anteriores:
isocianato de 2-benciloxicarbonilsulfenilo, punto de ebullición 120-125°C, a 0,15 mm.
isocianato de 4-fluorofenilo, punto de ebullición 69°C a 16 mm.
10. isocianato de 2-bromofenilo, punto de ebullición 56-58°C a 0,05 mm.
isocianato de 2:3-dimetilfenilo, punto de ebullición 88-90°C, a 9,5 mm.
isocianato de 4-bromo-2-metilfenilo, punto de ebullición 78°C a 1 mm.
15. isocianato de 4-bromo-3-metilfenilo, punto de ebullición 125°C a 20 mm.
isocianato de 4-bromo-1-naftilo, punto de ebullición 124-128°C a 0,35 mm. y punto de ebullición 55-56°C e isocianato de pentafluorofenilo, punto de ebullición 58-59°C a 25 mm.
- 20.

EJEMPLO 5

Se calientan, a reflujo, 4,7 partes de

25. 2-amino-4-clorobenzoato de metilo, en 56 partes de benceno seco, y se añade una solución de 5 partes de isocianato de 4-bromofenilo en 56 partes de benceno seco. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 minutos y luego se enfría y se filtra. La mezcla del residuo sólido se cristaliza en etanol y se obtiene N¹-4-bromofenil-N².
- 30.

3019687



- 16 -

-5-metoxicarbonilfenilurea, punto de fusión 214 - 216°C absorción infra-roja a 1575, 1610, 1660, - 1700, y 3300 cm^{-1} .

- De modo análogo utilizando el ester apropiado, pueden obtenerse
5. N^1 -2:5-bis(metoxicarbonilfenil)- N^2 -4-bromofenilurea, punto de fusión 222-224°C, absorción infra-roja a 1565, 1655, 1690, 1720, y 3350 cm^{-1} .
10. N^1 -2-n-butiloxicarbonilfenil- N^2 -4-bromofenilurea, punto de fusión 163-165°C, absorción infra-roja a 1540, 1575, 1650, 1695, y 3300 cm^{-1} .
- N^1 -2-fenoxicarbonilfenil- N^2 -4-bromofenilurea, punto de fusión 318-320°C, absorción infra-roja a - 1540, 1580, 1650, 1715, y 3300 cm^{-1} .
15. N^1 -2-aliloxicarbonilfenil- N^2 -4-bromofenilurea, punto de fusión 158-161°C absorción infra-roja a - 1550, 1600, 1620, 1675, 1715, y 3300 cm^{-1} .
- N^1 -(2-(2':4'-diclorofenoxicarbonil)fenil)- N^2 -4-bromofenilurea, punto de fusión 172-173°C, absorción infra-roja a 1525, 1580, 1650, 1700, y 3200 cm^{-1} .
20. y N^1 -(2-(4'-metoxifenoxicarbonil)fenil)- N^2 -4-bromofenilurea, punto de fusión 165-167°C absorción infra-roja a 1525, 1580, 1600, 1660, 1695, y 3.250 cm^{-1} ,
25. El 2:4-dicloro-fenilester de ácido antranílico, puede prepararse partiendo de anhídrido isatoico y 2:4-diclorofenol, y tiene un punto de fusión de 102, 103°C, Análogamente el 4-metoxifenil ester de ácido antranílico puede prepararse
30. partiendo de anhídrido isatoico y 4-metoxifenol,



y tiene un punto de fusión de 103-104°C.

EJEMPLO 6

- Una solución de 2 partes de isocianato de 4-bromofenilo en 32 partes de benceno seco, -
5. se añade a una solución de 1,5 partes de ácido -
2-amino-5-metilbenzoico (1,5 g) en 16 partes de benceno seco calentado a reflujo. La mezcla de -
reacción se calienta sometida a reflujo durante otros 30 minutos y luego se enfría y se filtra.
10. El residuo sólido se recristaliza en n-butanol y así se obtiene N¹-2-carboxi-4-metilfenil-N²-4-bromofenilurea, punto de fusión 215-217°C absorción infra-roja a 1540, 1590, 1670, y 3350 cm⁻¹.

De modo análogo, pueden prepararse las

15. ureas siguientes:
- N¹-2-carboxi-4-iodofenil-N²-4-bromofenilurea, punto de fusión 212-214°C, absorción infra-roja a -
1530, 1565, 1580, 1660, 2400-2700 y 3300 cm⁻¹.
20. N¹-2-carboxi-4-nitrofenil-N²-4-bromofenilurea -
(preparada en tetrahidrofurano seco) punto de fusión 206°C absorción infra-roja a 1540, 1580, 1600, 1680, 1730, 2400-2700 y 3300 cm⁻¹.
- N¹-2-(3-carboxinaftil)-N²-4-bromofenilurea, punto de fusión 208°C absorción infra-roja a 1560, 1575, 1590, 1660, 1680, 2400-2700 y 3300 cm⁻¹.
25. N¹-2-carboxi-4:6-diclorofenil-N²-4-bromofenilurea, punto de fusión 199-202°C absorción infra-roja a 1550, 1585, 1640, 1740, 2400-2700 y 3500 cm⁻¹.
- N¹-2-carboxi-5-nitrofenil-N²-4-bromofenilurea -
30. (preparada en tetrahidrofurano seco), punto de -



- fusión 206-208°C, absorción infra-roja a 1550, 1600, 1690, 1725, 2400-2700 y 3350 cm^{-1} .
- N^1 -4:6-dibromo-2-carboxifenil- N^2 -4-bromofenilurea, punto de fusión 225-230°C absorción infra-roja a
5. 1565, 1600, 1650, 1690, 1750, 2400-2700 y 3350 cm^{-1} .
- N^1 -2-carboxi-3:4:5:6-tetraclorofenil- N^2 -4-bromofenilurea, punto de fusión 266-271°C absorción infra-roja a 1550, 1565, 1600, 1640, 1670, 1735, 2400-2700 y 3500 cm^{-1} .
10. N^1 -2-carboxi-5-clorofenil- N^2 -4-bromofenilurea, - punto de fusión 205-209°C absorción infra-roja a 1520, 1575, 1600, 1665, 1710, 2400-2700 y 3100-3300 cm^{-1} y
- N^1 -5-aminosulfonil-2-carboxifenil- N^2 -4-bromofenilurea, punto de fusión 219-221°C, absorción infra-roja a 1540, 1580, 1680, 1695, 2400-2700, 3250-3350 cm^{-1} .
- 15.

EJEMPLO 7

- Se disuelve 0,33 partes de N^1 -2-benzoxi-carbonilfenil- N^2 -2:4-diclorofenilurea, en 20 partes de dioxano seco y se agita en atmósfera de hidrógeno, con 0, 1 parte de un catalizador de paladio-sobre-carbón, hasta que ya no se absorbe más hidrógeno (20 horas). El catalizador se separa por filtración y el filtrado se diluye con 100 partes de agua.
- 20.
- 25.

El precipitado resultante es N^1 -2-carboxifenil- N^2 -2:4-diclorofenilurea, punto de fusión 196-197°C.

30.

EJEMPLO 8



5. Durante 15 minutos se añaden 13 partes de isocianato de fenilo a una solución de 13,7 partes de ácido antranílico en 90 partes de acetato de etilo seco. A la pasta resultante se le agregan 16 partes de bromo-durante 15 minutos, con agitación enérgica.

10. La mezcla de reacción se agita durante otros 45 minutos y luego se filtra. El residuo sólido se lava con acetato de etilo y se cristaliza en alcohol. Así se obtiene N¹-2-carboxifenil-N²-4-bromofenilurea, punto de fusión 203-205°C.

EJEMPLO 9

15. Se añade 1 parte de 3-(4'-bromofenil)quinazolin-2:4-diona, a una mezcla hirviendo de 20 partes de agua y 1,95 partes de hidróxido sódico 11N. La solución resultante se hierve durante 15 minutos y luego se enfría rápidamente por adición de hielo, y la mezcla se acidifica a un pH de 1, con ácido clorhídrico 2N. La mezcla se filtra y el residuo sólido se extrae con una mezcla de 12 partes de metanol, 15 partes de agua, y 1 parte de etanolamina. La acidificación del extracto al pH = 1 con ácido clorhídrico 2N, precipita la N¹-4-bromofenil-N²-2-carboxifenilurea, punto de fusión 203-205°C.

EJEMPLO 10

30. Se calienta durante 15 minutos a 150°C una mezcla íntima de 1 parte de carbamato de N-(4-bromofenil)-fenilo y 0,47 parte de ácido antranílico. La mezcla de reacción se enfría luego y

301968 1964
- 20 -



se extrae con etanolamina acuosa. La acidificación del extracto a un pH = 2 con ácido clorhídrico 2N, precipita N¹-4-bromofenil-2-carboxifenil urea, punto de ebullición 203-205°C.

5.

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 susceptibles

10.

a 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 Inglaterra con fecha 12 de julio de 1.963 bajo el número 27697/63, acogiendo

15.

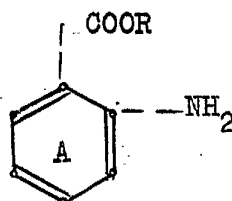
por tanto a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años de España sobre: "Procedimiento para la fabricación de derivados de urea"; caracterizándose por lo

20.

siguiente:

1ª.-Procedimiento para la fabricación de derivados de urea, caracterizado por comprender la interacción de un compuesto de la fórmula X.NCO, en la que X representa un radical arilo sustituido, y de un compuesto de la fórmula

25.



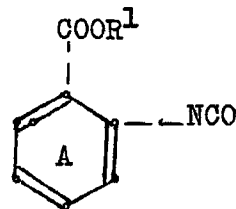


en la que R representa hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, aralquilo, aralquenoilo o arilo opcionalmente sustituido, o una sal de los mismos, y en la que el anillo A puede estar sustituido opcionalmente.

5.

2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende la interacción de un compuesto de la fórmula $X.NH_2$ en la que X representa un radical arilo sustituido y de un compuesto de la fórmula

10.



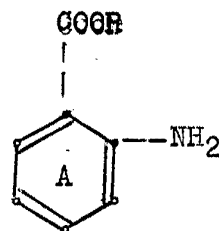
15.

en la que R^1 representa un radical alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, aralquilo, aralquenoilo o arilo, opcionalmente sustituido, y en la que el anillo A puede hallarse opcionalmente sustituido.

20.

3ª.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende la interacción de un compuesto de la fórmula.

25.



30.

en la que R. representa hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, aralquilo, aralquenoilo, o arilo opcionalmente sustituido y el -

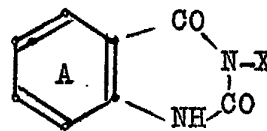
301968



- 22 -

anillo A puede opcionalmente hallarse sustituido con un carbamato de arilo de la fórmula Aril.O.CO.NHX, en la que X representa un radical arilo sustituido y Aril representa un radical arílico

5. 4ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados de urea, según reivindicaciones anteriores, y en los que R representa un átomo de hidrógeno, caracterizado porque comprende la hidrólisis de una 3-aril-quinazolin-2,4-diona de la fórmula
- 10.



15. en la que X representa un radical arilo sustituido y el anillo A puede hallarse opcionalmente sustituido.

20. 5ª.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, y en los que R representa hidrógeno, caracterizado por comprender la hidrogenólisis de los derivados de una urea correspondiente, en los que R, representa un radical bencilo o benzhidrilo.

25. 6ª.- Procedimiento para la fabricación de derivados de urea según reivindicaciones anteriores, y en los que X representa un radical arilo sustituido con un átomo de halógeno en la posición orto y/o para, con respecto al átomo de nitrógeno, caracterizado porque comprende el tra-
- 30.

301968



- 23 -

tar con un agente de halogenación, el derivado de urea correspondiente, en el que X es un radical arilo insustituído en la posición orto y/o para, con respecto al átomo de nitrógeno.

5.

7^a.- Procedimiento para la fabricación de derivados de urea tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de VEINTITRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

11 JUL. 1968
Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY