

316536



P.- 29.798

D 45.304 IVa/12p.

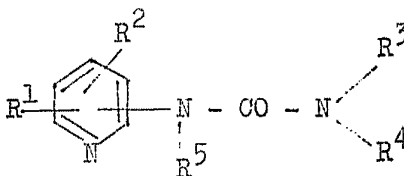
3 FEB. 1966

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 para solicitar  
 P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N  
 en  
 E S P A Ñ A  
 por VEINTE años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS  
 ROESSLER, entidad alemana, establecida en Weissfrauenstrasse 9,  
 Frankfurt (Main), República Federal Alemana, por:  
 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS FARMACEUTICOS  
 DE PIRIDILUREAS SUSTITUIDAS"

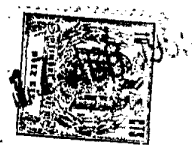
El invento se refiere a la obtención de compuestos nuevos,  
 valiosos desde el punto de vista farmacéutico, de la fórmula ge-  
 neral

5



I

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y significan un átomo  
 10 de halógeno o grupos cianuro, sulfocianuro, alcoholo, mercap-



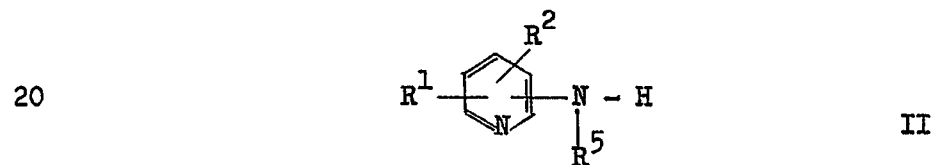
to, alcoholtilio, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, nitro, amino, acil-  
 amino, carboxi, carbalcoxi, aciltio, alcoholamino, sulfonamido,  
 ácido sulfónico o carbámico, pudiendo R<sup>2</sup> ser además un átomo de  
 hidrógeno, mientras que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o distintos, signi-  
 5 ficando hidrógeno o grupos alcoholilo saturados o sin saturar con  
 1 a 6 átomos de C, grupos sustituidos de fenilo, hidroxilo, al-  
 coxi o acilo, y R<sup>5</sup>, hidrógeno o grupos alcoholilo con 1 a 6 áto-  
 mos de C ó grupos fenilo sustituidos.

Los grupos fenilo más arriba citados, pueden estar susti-  
 10 tuídos por trifluorometilo, así como por los grupos mencionados  
 para R<sup>2</sup>.

Los compuestos conforme al invento se caracterizan por va-  
 rias propiedades terapéuticas. En especial poseen una exce-  
 lente acción antiflogística.

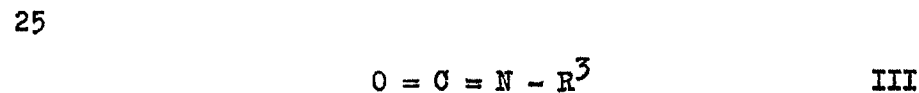
15 Los nuevos compuestos pueden obtenerse haciendo reaccionar,  
 de la manera en sí conocida, bien sea

a) un compuesto de la fórmula general



o con

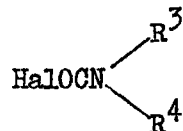
1º) con un isocianato de la fórmula general



en cantidades molares y en presencia de un disolvente a tempe-  
 raturas comprendidas entre aproximadamente 0º y alrededor de  
 30 100º C, o bien



2º) con un halogenuro del ácido carbámico de la fórmula general

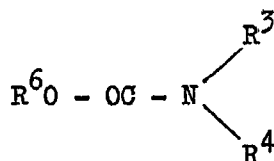


IV

5

en cantidades molares y en presencia de un agente fijador de ácidos, o empleando 2 moles del compuesto II por cada mol del compuesto IV en presencia de un disolvente a una temperatura  
10 comprendida entre aproximadamente 0º y alrededor de 180º C,  
o bien

3º) con un éster del ácido carbámico de la fórmula general



V

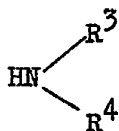
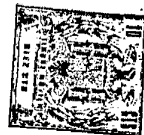
15

en la que R<sup>6</sup> representa un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de C, o bien un radical fenilo o bencilo, eventualmente en pre-  
20 sencia de un disolvente y a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0º y alrededor de 200º C,  
o bien

4º) con cantidades molares de fosgeno en presencia de 2 moles de un agente fijador de ácidos por cada mol de fosgeno,  
25 y cantidades molares de amina de la fórmula general VI a una temperatura comprendida entre aproximadamente -20º y alrededor de 100º C, eventualmente en presencia de un disolvente,  
o bien

5º) con un éster del ácido carbónico y una amina de la  
30 fórmula general

316536



VI

5 observando cantidades molares, eventualmente en presencia de un disolvente, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0° y 250° C,

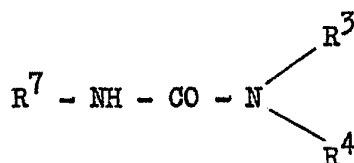
o bien

6°) con N,N'-dimetilnitroso-urea en cantidades molares, a 10 una temperatura comprendida entre aproximadamente 0° y 100° C, en presencia de un disolvente,

o bien

7°) con un compuesto de la fórmula general

15

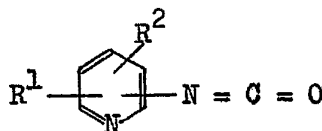


VII

en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno o un grupo acilo, preferentemente 20 acetilo, o un grupo NO<sub>2</sub>, en cantidades molares o con cantidades en exceso del compuesto VII, eventualmente en presencia de un disolvente, convenientemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0° y alrededor de 200° C,

o bien también

25 b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



VIII

30

316536

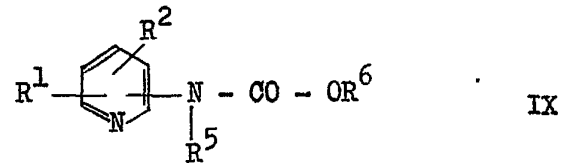


con una amina de la fórmula general VI en las condiciones del procedimiento al),

o bien

c) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

5

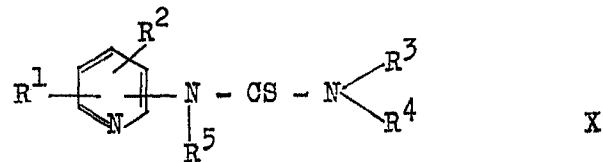


10 con una amina de la fórmula general VI en las condiciones del procedimiento a3),

o bien

d) sustituyendo en un compuesto de la fórmula general

15

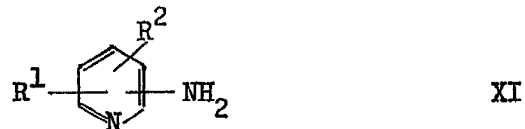


el átomo de azufre por un átomo de oxígeno,

20 o bien

e) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

25



con cantidades en exceso de un compuesto de la fórmula general



30 en la que R<sup>5</sup> es un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de C, a

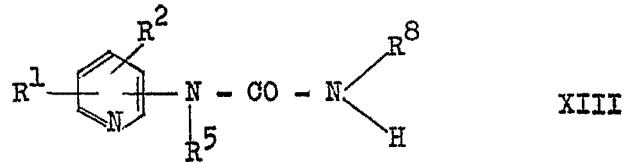


una temperatura comprendida entre aproximadamente 0° y 200° C,  
eventualmente en presencia de un disolvente inerte,

o bien

f) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

5

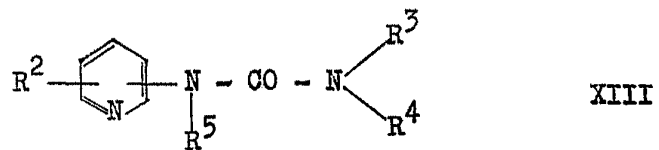


10 en la que R<sup>8</sup> es hidrógeno o un grupo acilo, preferentemente un grupo acetilo, con una amina de la fórmula general VI en las condiciones del procedimiento a7),

o bien

g) clorando o bromando un compuesto de la fórmula general

15

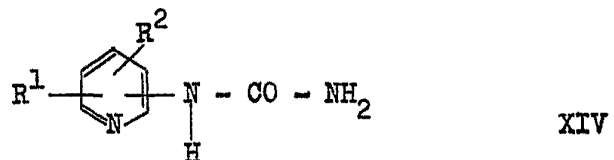


20 preferentemente en presencia de un disolvente y convenientemente a una temperatura de aproximadamente 0° a alrededor de 100° C,

o bien

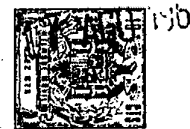
h) alcoholando un compuesto de la fórmula general

25

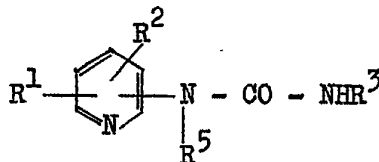


30 o bien

316536



i) acilando un compuesto de la fórmula general



XV

5

En los procedimientos a1) a a6) y b) y c), pueden emplearse como disolvente, por ejemplo, tolueno, benceno, clorobenceno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, acetona, 10 dioxano, sulfolano, N-metil-pirrolidona y sulfóxido de dimetilo.

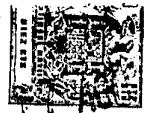
En los procedimientos a3) y c) puede considerarse también adicionalmente el agua.

Para los procedimientos a7) y f) se utilizan preferentemente agua o ácido acético glacial como disolvente. Ahora bien, 15 aparte de éstos se pueden emplear también otros disolventes inertes, de elevado punto de ebullición, tales como alfa-metilnaftaleno. Para el procedimiento e) es recomendable asimismo el alfa-metilnaftaleno como disolvente, mientras que es conveniente realizar el procedimiento g) en un disolvente tal como agua, 20 ácido acético glacial, nitrometano, acetonitrilo.

Como es natural, se pueden emplear también todos los disolventes citados mezclados entre sí.

Como agentes fijadores de ácidos para los procedimientos a2) y a4), pueden citarse, en primer término, los hidróxidos alcalinos, los carbonatos alcalinos, los bicarbonatos alcalinos, 25 así como bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, tributilamina, piridina, dimetilanimilina, etilpiperidina, etc.

La transformación del átomo de azufre en un compuesto de la fórmula X para formar un compuesto de la fórmula I, puede realizarse, por ejemplo, mediante tratamiento de la tiourea a una 30



temperatura de entre aproximadamente 0 y alrededor de 250° C, con 1 a 5 moles de ferricianuro potásico, cloruro de hierro (III), permanganato potásico, clorito potásico, clorato potásico, hipoclorito potásico, peróxido sódico, óxido de plomo, 5 óxido de mercurio u otros agentes oxidantes de acción análoga, convenientemente en presencia de un disolvente. Como disolvente se pueden emplear agua o mezclas de agua con disolventes orgánicos, tales como metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, dioxano o acetona.

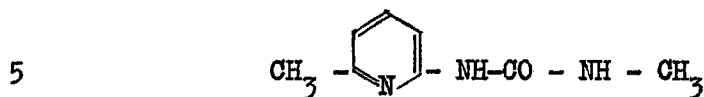
10 La alcoholación conforme al procedimiento h) se lleva convenientemente a cabo a una temperatura de aproximadamente 50 a alrededor de 200° C. A este particular es recomendable emplear 1 a 2 moles de un agente alcoholante, tal como sulfato dimetílico, éster metílico del ácido p-toluenosulfónico o un haloge-  
15 nuro alcohólico. Como disolvente pueden servir alcoholes, benceno, tolueno, dioxano y similares. Es recomendable asimismo, agregar a este respecto 1 mol de una base orgánica o inorgánica en calidad de agente fijador de ácidos, o bien trabajar en presencia de amida sódica.

20 La acilación conforme al procedimiento i) puede realizarse con un halogenuro de ácido o un anhídrido de ácido, eventualmente en presencia de un disolvente, a temperaturas de entre aproximadamente 0° y alrededor de 150° C. Como disolvente pueden emplearse líquidos orgánicos inertes, tales como benceno,  
25 tolueno, dioxano y piridina. Es además posible trabajar en presencia de amida sódica, empleando benceno como disolvente, así como en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado.



Ejemplo 1º

N-[6-metil-piridil-(2)]-N'-metil-urea

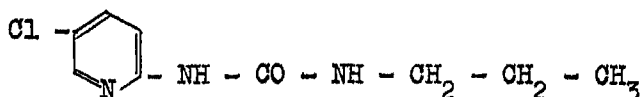


8 g de 6-metil-2-amino-piridina se disuelven en 25 ml de benceno y se mezclan con 4,2 g de isocianato de metilo. Después de dejar reposar durante la noche, se escurre por succión. Una vez recristalizada en alcohol, se obtienen 4,5 g con un punto de fusión de 166º C.

Ejemplo 2º

N-[5-cloro-piridil-(2)]-N'-propil-urea

15

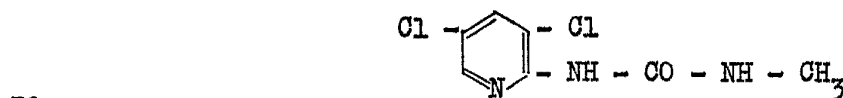


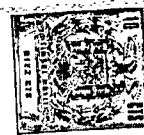
25,7 g de 5-cloro-2-amino-piridina se disuelven en 70 ml de dioxano y se mezclan con 17 g de isocianato de propilo. Después de dejar reposar durante 2 días se separa la mitad del disolvente mediante destilación. Al enfriar, cristaliza la urea; se recristaliza en alcohol: 18 g con un punto de fusión de 102 a 103º C.

25

Ejemplo 3º

N-[3,5-dicloro-piridil-(2)]-N'-metil-urea



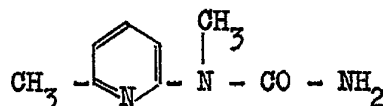


47 g de 3,5-dicloro-2-carbetoxiamino-piridina, junto con 600 ml de una solución al 40 % de metilamina, se calientan durante 4 horas a 100° C en un autoclave. Después de enfriar, se escurre la urea mediante succión, se hierve con bencina y se 5 recristaliza en alcohol: 30 g de un punto de fusión de 159 a 160° C.

Ejemplo 4º

N-[6-metil-piridil-(2)]-N-metil-urea

10

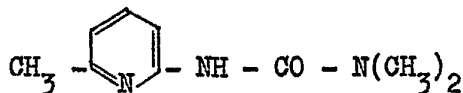


15 108 g de 6-metil-2-amino-piridina, junto con 74 g de N-metil-urea, se calientan durante 2 horas a 170 - 175° C, y después durante 4 horas a 175 - 180° C. Después de enfriar, se re- cristaliza en agua. Punto de fusión: 160 a 161° C.

20 Ejemplo 5º

N-[6-metil-piridil-(2)]-N',N'-dimetil-urea

25



A una solución de 10,8 g de 6-metil-2-amino-piridina en 100 ml de cloroformo seco, se le agregan 10,1 g de trietilamina, añadiéndose después a gotas una solución de 10,8 g de cloruro dimetilcarbámico en 30 ml de cloroformo, y se hierve durante 30 5 horas a reflujo. Se deseca, se trata el residuo con agua, y

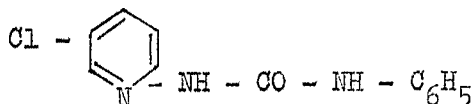


se recristaliza en alcohol. Punto de fusión: 192 a 193°C.

Ejemplo 6º

N-[5-cloro-piridil-(2)]-N'-fenil-urea

5



La solución de 25,7 g de 5-cloro-2-amino-piridina en 70 ml  
 10 de dioxano, se mezcla con una solución de 23,8 g de isocianato  
 de fenilo en 20 ml de dioxano. Al cabo de 24 horas de reposo, se  
 calienta durante 1 hora al baño maría, y seguidamente se enfría.  
 La urea se extrae mediante absorción y se recristaliza en dioxano:  
 31 g con un punto de fusión de 206°C.

15

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República  
 Federal Alemana, el día 29 de Agosto de 1964, bajo el Nº  
 D45.304 IV/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del  
 vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

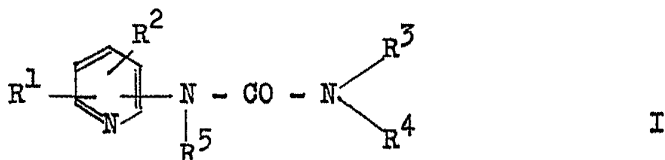
- N O T A -

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

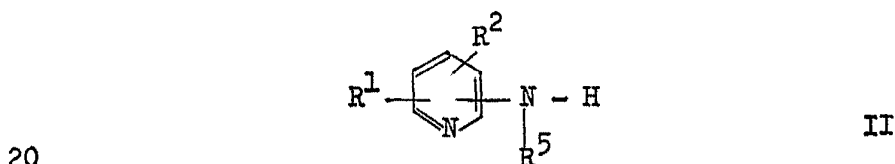
1.- Un procedimiento para la obtención de compuestos farmacéuticos de piridilureas sustituidas de la fórmula general

30

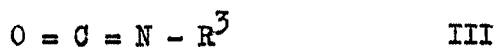
316536



5 en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son iguales o diferentes y representan un átomo de halógeno o grupos cianuro, sulfocianuro, alcoholo, mercapto, alcoholitio, aciltio, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, nitro, amino, acilamino, carboxi, carbalcoxi, aciltio, alcoholamino, sulfonamido, ácido sulfónico o carbamino, pudiendo  $\text{R}^2$   
10 ser además un átomo de hidrógeno, mientras que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son iguales o distintos y representan hidrógeno o grupos alcoholo saturados o sin saturar, de 1 a 6 átomos de C, grupos sustituidos por fenilo, hidroxilo, alcoxi o acilo, y  $\text{R}^5$ , hidrógeno o grupos alcoholo con 1 a 6 átomos de C o grupos fenilo sustituidos,  
15 dos, caracterizado porque de la manera en sí conocida se hace reaccionar, a) un compuesto de la fórmula general



bien sea, 1<sup>a</sup>) con un isocianato de la fórmula general

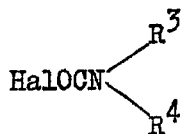


25

en cantidades molares en presencia de un disolvente y a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0<sup>o</sup> y alrededor de 100<sup>o</sup> C, o bien, 2<sup>a</sup>) con un halogenuro del ácido carbámico de la fórmula general

30

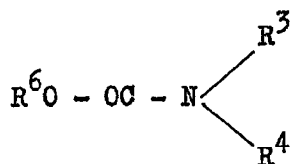
316536



IV

5 en cantidades molares en presencia de un agente fijador de ácidos, o empleando 2 moles del compuesto II por cada mol del compuesto IV en presencia de un disolvente y a una temperatura de entre aproximadamente 0° y alrededor de 180° C, o bien, 3°) con un éster del ácido carbámico de la fórmula general

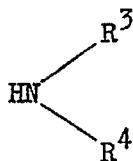
10



V

15 en la que R<sup>6</sup> significa un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de C ó un radical fenilo o benzilo, eventualmente en presencia de un disolvente, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0° y alrededor de 200° C, o bien, 4°) con cantidades molares de fosgeno y amina de la fórmula general VI, en presencia  
20 de 2 moles de un agente fijador de ácidos por cada mol de fosgeno, a una temperatura de entre aproximadamente -20° y alrededor de 100° C, eventualmente en presencia de un disolvente, o bien, 5°) con un éster del ácido carbónico y una amina de la fórmula general

25

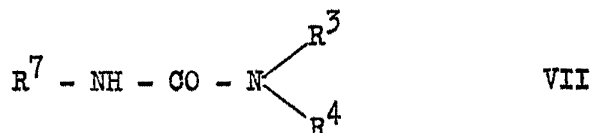


VI

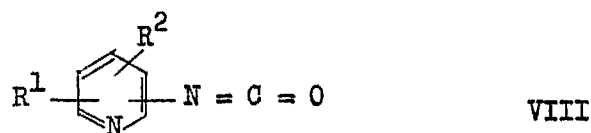
30 observando cantidades molares, eventualmente en presencia de un



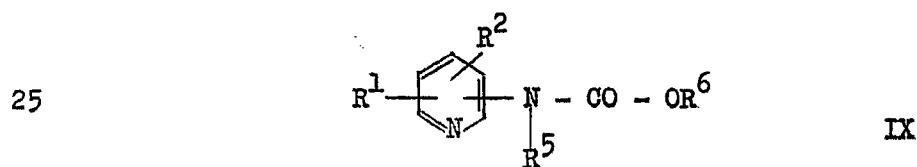
disolvente, a una temperatura de entre aproximadamente 0° y 250° C, o bien, 6°) con N,N-dimetilnitroso-urea en cantidades molares, a una temperatura de entre aproximadamente 0° y 100° C y en presencia de un disolvente, o bien, 7°) con un compuesto 5 de la fórmula general



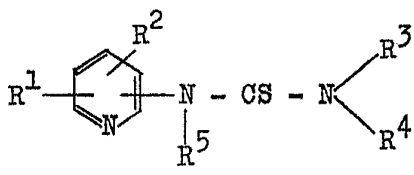
10 en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno o un grupo acilo, preferentemente acetilo, o un grupo NO<sub>2</sub>, en cantidades molares o con cantidades en exceso del compuesto VII, eventualmente en presencia de un disolvente y convenientemente a una temperatura de entre aproximadamente 0° y alrededor de 200° C, o bien también, 15 b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



20 con una amina de la fórmula general VI en las condiciones del procedimiento a1), o bien, c) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



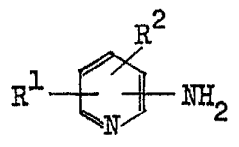
con una amina de la fórmula general VI en las condiciones del procedimiento a3), o bien, d) sustituyendo en un compuesto de 30 la fórmula general



X

5

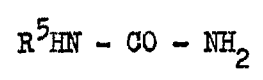
el átomo de azufre por un átomo de oxígeno, o bien, e) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



XI

10

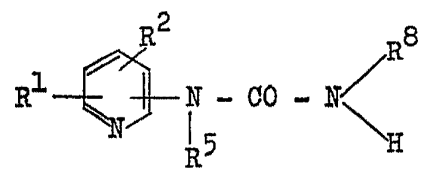
con cantidades en exceso de un compuesto de la fórmula general



XII

15

en la que R<sup>5</sup> es un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de C, a una temperatura de entre aproximadamente 0° y 200° C, eventualmente en presencia de un disolvente inerte, o bien, f) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



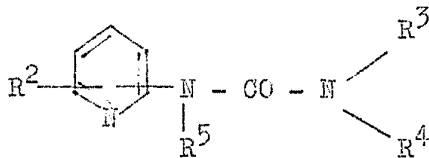
XIII

20

25 en la que R<sup>8</sup> es hidrógeno o un grupo acilo, preferentemente un grupo acetilo, con una amina de la fórmula general VI en las condiciones del procedimiento a7), o bien, g) clorando o bromando un compuesto de la fórmula general

30

316536

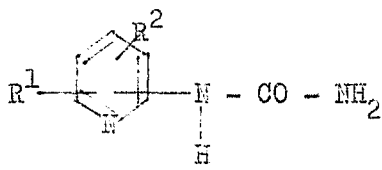


XIII

5

preferentemente en presencia de un disolvente y convenientemente a una temperatura de aproximadamente 0° a alrededor de 100° C, o bien, h) alcohilando un compuesto de la fórmula general

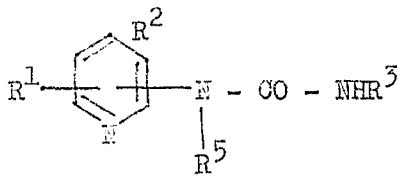
10



XIV

o bien, i) acilando un compuesto de la fórmula general

15



20

2.- Un procedimiento para la obtención de compuestos farmacéuticos de piridilureas sustituidas.

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

25

Esta Memoria consta de diez y siete hojas escritas a máqui-

316536



na por una sola cara.

Madrid,

17. AGO 1965  
I.A.

Alfonso de Elzabara  
Por Poder

316536

A.F.A.

*M. G.*