

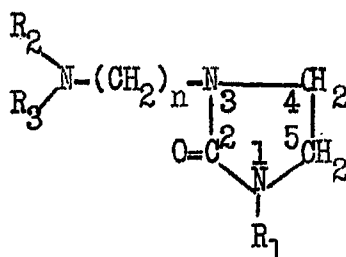
319079



MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
ASTA-WERKE AKTIENGESELLSCHAFT CHEMISCHE  
FABRIK, de nacionalidad alemana, domici-  
liada en BRACKWEDE/WESTF. (Alemania); por:  
"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UREAS CI-  
CLICAS BASICAMENTE SUSTITUIDAS Y DE SUS SA-  
LES".

-----ooo000ooo-----

El presente invento se refiere a ureas cíclicas básica-  
mente sustituidas de la fórmula general I



I

en la que R<sub>1</sub> es un resto de hidrocarburo saturado o no



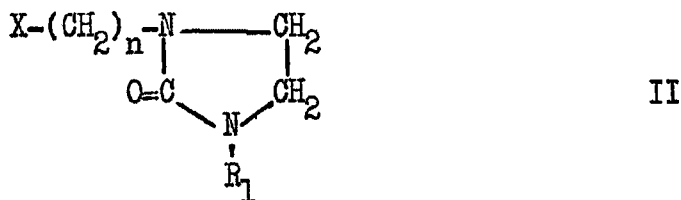
saturado alifático con 12 a 18 átomos de carbono y n el número 2 ó 3, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan restos alquilo inferiores o juntamente con el átomo de nitrógeno, con el cual están combinados, grupos piperidino, morfolino o pirrolidino,

5

y a sus sales con ácidos atóxicos.

Las nuevas ureas cíclicas básicamente sustituidas de la fórmula general I pueden prepararse como de costumbre haciendo reaccionar una urea cíclica de la fórmula general II

10



15

en la que X es un átomo de halógeno, de preferencia cloro, y R<sub>1</sub> y n tienen el mismo significado que en la fórmula I,

con una amina secundaria de la fórmula general III

20



en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que en la fórmula general I,

a alta temperatura en presencia de un compuesto enlazador de ácidos, y traspasando eventualmente la urea cíclica básicamente sustituida obtenida de esta manera al estado de una sal con ácido

25



atóxico.

Como compuesto enlazador de ácidos pueden emplearse en el procedimiento sugerido por el invento bases orgánicas tales como, por ejemplo, aminas terciarias como trietilamina o piridina, o la propia amina secundaria utilizada de la fórmula general III, o bases inorgánicas tales como, por ejemplo, un carbonato o bicarbonato alcalino como carbonato o bicarbonato sódico o potásico. De preferencia se emplea en exceso la amina secundaria de la fórmula general III.

El procedimiento se aplica ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo dioxano o benzol, y se trabaja a la temperatura de ebullición del disolvente empleado o en un autoclave a unos 120°C. Sin embargo la reacción puede hacerse también sin disolvente.

En la fórmula general I,  $R_2$  y  $R_3$  son de preferencia grupos etilo.

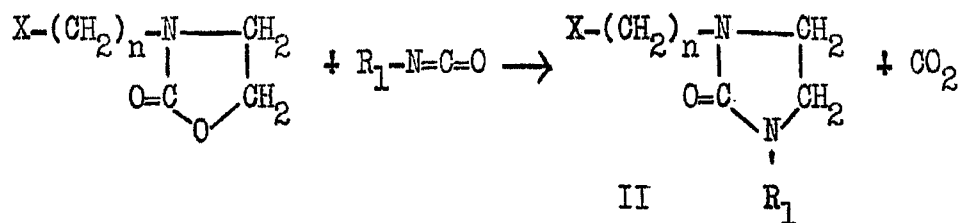
Como sal se da preferencia al clorhidrato. Otros ácidos apropiados para la formación de la sal son, por ejemplo, ácido glucónico, ácido láctico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido embónico.

Las ureas cíclicas de la fórmula general II utilizadas como productos de partida en el procedimiento sugerido por el invento pueden obtenerse por el procedimiento que se describe en la memoria de patente alemana (solicitud A 44 018 IVd/12p).

En él los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse a partir



de oxazolidonas e isocianatos de acuerdo con la siguiente reacción:



5

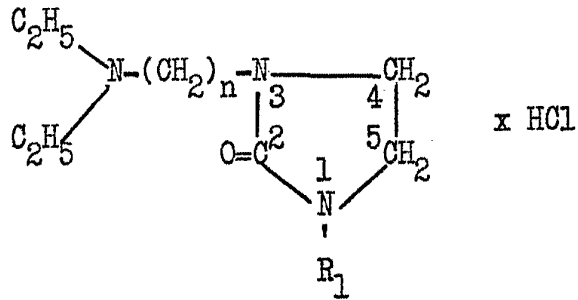
Las ureas de la fórmula I cíclicas básicamente sustituidas sugeridas por el invento ejercen una acción inhibitoria in vivo e in vitro sobre una serie de hongos tales como, por ejemplo, sobre el grupo Trichophyton y el Candida albicans, tal como se desprende en el cuadro siguiente.

10

Además no sólo inhiben el crecimiento de los hongos sino que también destruyen las formas vegetativas y las esporas.



CUADRO



5

10

15

R <sub>1</sub>	n	Inhibición completa del crecimiento en el test de dilución en tubito (µg/ml)	
		Trichophyton mentagrophytes	Candida albicans
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	2	>50	>50
n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -	3	8	32
n-C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> -	2	2,1	8,4
n-C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> -	2	2,3	9
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	2	2,5	>50
n-C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> -	2	18,8	>50



Seguidamente se explica el procedimiento sugerido por el invento con unos ejemplos, sin que el mismo esté limitado a éstos.

5 Explicación de la preparación de los productos de partida:

1-n-tetradecil-3-(β-cloroetil)-imidazolidona-(2)

0,9 moles (215,5 g) de n-tetradecilisocianato y 0,9 moles (134,6 g) de N-β-cloroetil-oxazolidona-(2) se calientan con 0,2 moles (8,5 g) de cloruro de litio hasta 160 a 180°C. Al ca-  
10 bo de 8 horas termina el desprendimiento de CO<sub>2</sub>. La mezcla reaccionante fría se recoge en 500 ml de cloruro de metileno, la solución se lava varias veces con agua y se seca a través de sulfato sódico calcinado. El residuo que queda después de extraer el di-  
solvente es recristalizado a partir de 400 ml de éter de petróleo.  
15 Se obtiene 1-n-tetradecil-3-(β-cloroetil)-imidazolidona-(2) del punto de fusión de 34-37°C. Rendimiento 222 g (71,5%).

Las cloroalquilimidazolidonas empleadas además se prepararon de forma análoga.

EJEMPLO 1:  
-----

20 1-n-tetradecil-3-(β-dietilamino-etil)-imidazolidona-(2)

En un matraz redondo con refrigerador intensivo de reflujo se disuelven 1,1 moles (379,5 g) de 1-n-tetradecil-3-(β-cloroetil)-imidazolidona-(2) en 500 ml de dioxano, se mezclan con



2,5 moles (182,9 g) de dietilamina (en exceso) y se calientan a ebullición durante 6 horas al reflujo. La mezcla reaccionante enfriada se echa en 1,5 litros de agua y se extrae una vez con 600 ml y otra vez con 400 ml de cloruro de metileno; eventualmente hay que hacer aquí un centrifugado para la mejor separación de las fases. Los extractos de cloruro de metileno reunidos se lavan 3 veces con 1,5 litros de agua cada vez y se secan a través de sulfato de sodio recocido. Después de extraer el disolvente se obtienen 404 g de la base bruta de 1-n-tetradecil-3-( $\beta$ -dietilamino-etil)-imidazolidona-(2).

El clorhidrato de la 1-n-tetradecil-3-( $\beta$ -dietilamino-etil)-imidazolidona-(2) se obtienen mezclando a gotas, aunque sólo hasta que se produzca una reacción ácida, una solución de 404,5 g (1,06 moles) de la base en bruto en 1600 ml de éter absoluto con la cantidad calculada de éter-HCl. El clorhidrato que se precipita de ahí es recristalizado a partir de acetato de etilo.

Punto de fusión: 79°C (Kofler-Heizbank). Rendimiento: 302 g (68,1 % del teórico).

EJEMPLO 2:

1-lauril-3-( $\gamma$ -dietilaminopropil)-imidazolidona-(2)

33,1 g (0,1 moles) de 1-lauril-3-( $\gamma$ -cloropropil)-imidazolidona-(2) se calientan a ebullición bajo reflujo durante 8 horas con 16,1 g (0,22 moles) de dietilamina en 100 ml de dioxano. Al



mezclar la mezcla reaccionante fría con agua se produce una precipitación oleosa. Se extrae con éter, se lava la solución etérea con agua y se seca a través de potasa.

Después de extraer el disolvente se obtienen 34 g de  
5 1-lauril-3-( $\gamma$ -dietilaminopropil)-imidazolidona-(2) base en bruto.

El clorhidrato de 1-lauril-3-( $\gamma$ -dietilaminopropil)-imidazolidona-(2) se obtiene disolviendo 20 g de la base en bruto en éter absoluto y tratándolo, bajo enfriamiento simultáneo con una solución saturada de HCl en éter anhidro. El clorhidrato precipitado es recristalizado a partir de una mezcla de acetato de etilo/éter absoluto. Punto de fusión: 90°C (Kofler-Heizbank).  
10

EJEMPLO 3:

1-n-hexadecil-3-( $\beta$ -dietilaminoetil)-imidazolidona-(2)

Esta base se obtiene análogamente al ejemplo 1 a partir de 37,3 g (0,1 moles) de 1-n-hexadecil-3-( $\beta$ -cloroetil)-imidazolidona-(2) y 16,1 g (0,22 moles) de dietilamina. Rendimiento: 38 g de base en bruto.  
15

El clorhidrato de 1-n-hexadecil-3-( $\beta$ -dietilaminoetil)-imidazolidona-(2) se prepara a partir de la base en bruto análogamente al ejemplo 1. Punto de fusión 64°C (Kofler-Heizbank).  
20

EJEMPLO 4:

1-n-octadecil-3-( $\beta$ -dietilaminoetil)-imidazolidona-(2)



Esta base se prepara análogamente al ejemplo 1, a partir de 16 g (0,04 moles) de 1-n-octadecil-3-( $\beta$ -cloroetil)-imidazolidona-(2) y 6,6 g (0,09 moles) de dietilamina. Rendimiento: 13 g de base en bruto.

5 A partir de la base en bruto se prepara el clorhidrato correspondiente análogamente al ejemplo 1. Punto de fusión: 67°C (Kofler-Heizbank).

EJEMPLO 5:

1-oleil-3-( $\beta$ -dietilaminoetil)-imidazolidona-(2)

10 Esta base se prepara análogamente al ejemplo 1, a partir de 31,9 g (0,08 moles) de 1-oleil-3-( $\beta$ -cloroetil)-imidazolidona-(2) y 14,6 g (0,2 moles) de dietilamina en 100 ml de dioxano. Rendimiento: 34 g de base en bruto.

15 El clorhidrato correspondiente de la base anterior se obtiene por tratamiento de la base en bruto con éter clorhídrico análogamente al ejemplo 1. Punto de fusión: 84°C (Kofler-Heizbank).

EJEMPLO 6:

1-n-tetradecil-3-( $\beta$ -piperidino-etil)-imidazolidona-(2)

20 Esta base se prepara análogamente al ejemplo 2, a partir de 34,5 g (0,1 moles) de 1-n-tetradecil-3-( $\beta$ -cloroetil)-imidazolidona-(2) y 21,3 g (0,25 moles) de piperidina en 100 ml de dioxano. Rendimiento: 36 g de base en bruto.



Se obtiene el clorhidrato correspondiente por tratamiento de la base en bruto con éter clorhídrico. Recristalizado a partir de acetato de etilo, tiene un punto de fusión de 143°C (Kofler-Heizbank).

5 EJEMPLO 7:  
-----

1-n-tetradecil-3-(β-pirrolidino-etil)-imidazolidona-(2)

Esta base se obtiene análogamente al ejemplo 2, a partir de 34,5 g (0,1 moles) de 1-n-tetradecil-3-(β-cloroetil)-imidazolidona-(2) y 17,8 g (0,24 moles) de pirrolidina en 100 ml de dioxano. Rendimiento 35 g de base en bruto.

El clorhidrato correspondiente puede obtenerse por tratamiento de la base en bruto con éter clorhídrico. Recristalizado a partir de acetato de etilo tiene un punto de fusión de 129°C (Kofler-Heizbank).

15 El citrato correspondiente se obtiene mezclando 11,4 g (0,03 moles) de la base anterior en 20 ml de acetona y 5,8 g (0,03 moles) de ácido anhidrocítrico en 60 ml de acetona a temperatura ambiente. Se recristaliza a partir de acetona y tiene un punto de fusión de 106°C (Kofler-Heizbank).

20 EJEMPLO 8:  
-----

1-n-tetradecil-3-(β-morfolino-etil)-imidazolidona-(2)



Se obtiene esta base análogamente al ejemplo 2, a partir de 34,5 g (0,1 moles) de 1-n-tetradecil-3-(β-cloroetil)-imidazolidona-(2) y 21,8 g (0,25 moles) de morfolina en 100 ml de dioxano. Rendimiento: 36 g de base en bruto.

5 El clorhidrato correspondiente puede obtenerse por tratamiento de la base en bruto con éter clorhídrico. Recristalizado a partir de acetato de etilo tiene un punto de fusión de 143°C (Kofler-Heizbank).

Para la preparación del embonato se hace lo siguiente:  
10 11,9 g (0,03 moles) de la base anterior y 5,8 g (0,015 moles) de ácido embónico se calientan en 120 ml de acetona durante 1 hora aproximadamente bajo reflujo simultáneo hasta obtener una solución clara. Acto seguido se separa la acetona al vacío y se ralla el residuo con éter de petróleo. Punto de fusión: 62°C (Kofler-Heizbank)

15 EJEMPLO 9:

1-n-tetradecil-3-(β-dietilamino-etil)-imidazolidona-(2)

69,0 g (0,2 moles) de 1-n-tetradecil-3-(β-cloroetil)-imidazolidona-(2), 73,1 g (1,0 moles) de dietilamina y 50 ml de benzol se calientan en un autoclave de 500 ml durante 5 horas hasta 120°C. La mezcla reaccionante enfriada se deslie con otros 150 ml de benzol y se lava varias veces con agua. La fase benzólica se seca a través de sulfato sódico, se filtra y el benzol se extrae al vacío. Rendimiento: 69 g de base en bruto.



La base en bruto puede ser transformada en el clorhidrato correspondiente análogamente al ejemplo 1.

EJEMPLO 10:

1-n-hexadecil-3-(β-piperidino-etil)-imidazolidona-(2)

5                    37,3 g (0,1 moles) de 1-n-hexadecil-3-(β-cloroetil)-imidazolidona-(2) se calientan a ebullición durante 8 horas bajo reflujo con 8,5 g (0,1 moles) de piperidina y 6,9 g (0,05 moles) de carbonato potásico en 80 ml de dioxano. Cuando se deslía la mezcla reaccionante ya fría en agua se produce una precipitación oleosa.

10 Se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava varias veces con agua y se seca a través de sulfato sódico. Después de extraer el disolvente se obtienen 42 g de base en bruto de 1-n-hexadecil-3-(β-piperidino-etil)-imidazolidona-(2).

15                    El citrato de la base anterior se obtiene disolviendo 35,8 g (0,085 moles) de la base en bruto en 100 ml de acetona al estado de una solución de 16,3 g (0,085 moles) de ácido anhidro-cítrico en 150 ml de acetona a temperatura ambiente. La sal que se precipita al cabo de poco tiempo es recristalizada a partir de acetona. Punto de fusión: 107°C (Kofler-Heizbank).

20 EJEMPLO 11:

Receta para pomadas

1. Crema W/O: clorhidrato de 1-n-tetradecil-3-(β-dietyl-



amino-etil)-imidazolidona-(2)	0,25
aqua demin.	49,75
base de absorción de lanolina	50,00

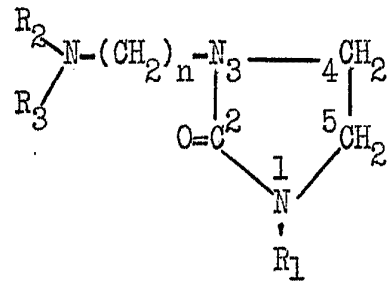
2. Crema O/W: clorhidrato de l-n-tetradecil-3-(β-dietil-

5	amino-etil)-imidazolina-(2)	0,25
	polietilglicolcetilesteariléter	12,00
	adeps lanae anhydricus	2,00
	isopropilmiristato	3,00
	sorbita al 70 %	10,00
10	metilparaben	0,20
	aqua dest.	78,55

-----N O T A:-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

15 1.- Procedimiento de fabricación de ureas cíclicas básicamente sustituidas y de sus sales de la fórmula general I

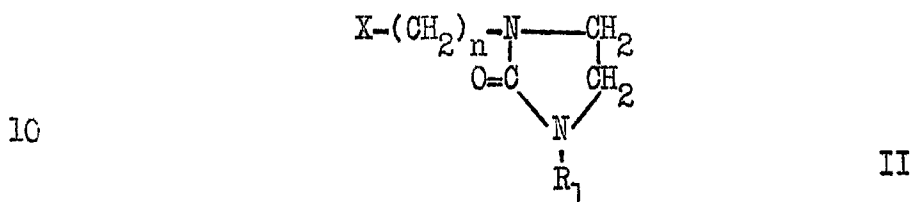


I

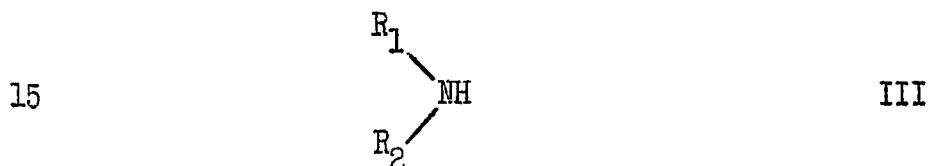


5 en la que  $R_1$  es un resto de hidrocarburo saturado o no saturado alifático con 12 a 18 átomos de carbono y n el número 2 ó 3, y  $R_2$  y  $R_3$  representan restos alquilo inferiores ó juntamente con el átomo de nitrógeno, con el cual están combinados, grupos piperidino, morfolino o pirrolidino,

caracterizado porque se hace reaccionar una urea cíclica de la fórmula general II



en la que X es un átomo de halógeno, y  $R_1$  y n tienen el mismo significado que en la fórmula I, con una amina secundaria de la fórmula general III



en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado que en la fórmula I,

20 a alta temperatura en presencia de un compuesto enlazador de ácidos, y la urea cíclica básicamente sustituida obtenida es traspasada eventualmente al estado de sales.



2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque 1 mol de la urea cíclica de la fórmula general II se hace reaccionar con 2 moles de la amina secundaria de la fórmula general III.

5           3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1 ó 2, caracterizado porque la reacción en dioxano como disolvente se hace a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccionante.

4.- PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UREAS CICLICAS BASICAMENTE SUSTITUIDAS Y DE SUS SALIAS.

10           Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 de Octubre de 1.965