

333484



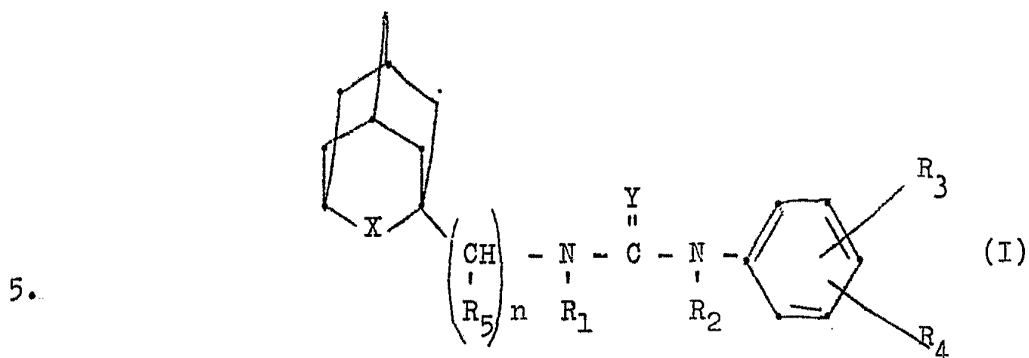
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE UREA SUSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de urea con propiedades valiosas farmacéuticamente.

Se ha hallado, que los derivados de urea hasta
5. ahora no conocidos de la fórmula general I,



en la que

- X significa el grupo metilénico o etilénico, oxígeno, el grupo imino o un grupo alquilimino o alcanoilimino inferior,
10. Y significa oxígeno o azufre,
- R_1 , R_2 y R_5 significan hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
- R_3 y R_4 significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluorometílicos o grupos alquílicos, alcoxi o alcanoilos inferiores, y
15. n significa 0 o 1,



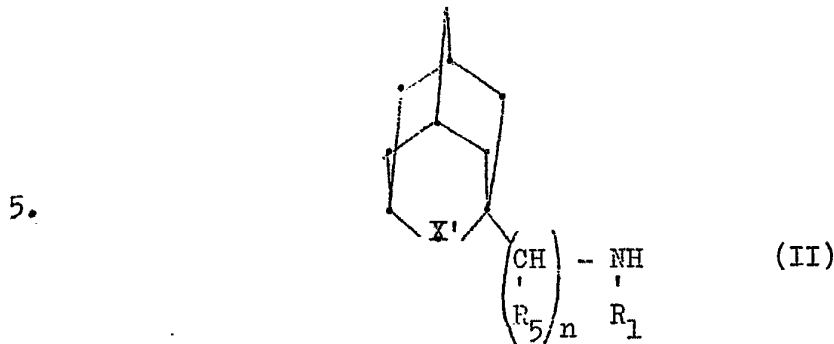
poseen actividad sobresaliente antibacteriana, en especial tuberculoestática. Las propiedades biológicas caracterizan a los compuestos de la fórmula general I como materias activas de desinfección así como de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis y la lepra.

- 5.
- En los compuestos de la fórmula general I, los grupos alquílicos inferiores R_1 , R_2 y R_5 son en especial grupos metílicos, etílicos, n-propílicos, n-butílicos o isobutílicos. Los grupos alquílicos, alcoxi y alcanoilino inferiores R_3 y R_4 son, por ejemplo, los grupos metílicos, etílicos, n-propílicos, isopropílicos, isobutílicos, n-butílicos o tercibutílicos, o bien grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o isobutoxi, bien los grupos acetílicos. Como grupos alcanoilimino o alquilimino inferiores, es X, por ejemplo, el grupo formilimino, acetilimino, metilimino o etilimino.
- 10.
- 15.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la

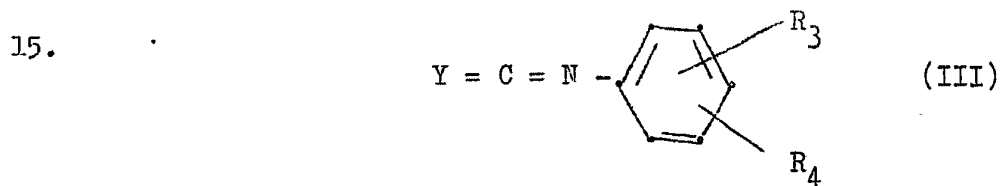


fórmula general I, se hace reacción con una amina de la fórmula general II,

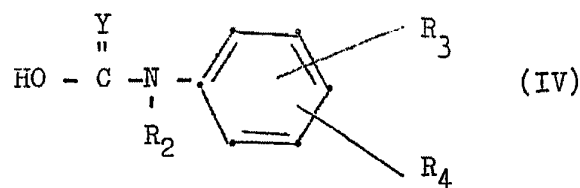


10. en la que X' tiene la significación indicada en la fórmula I para X, con excepción del grupo imino, y R₁, R₅ y n tienen la misma significación ya indicada,

con un isocianato fenílico o isotiocianato fenílico de la fórmula general III



20. o con un derivado funcional apto para reacción de un ácido carbanílico o ácido tiocarbanílico de la fórmula general IV





en la que Y, R₂, R₃ y R₄ tienen la misma significación indicada en la fórmula I,

y, en caso deseado, se desdobra un radical alcanóilo situado en X mediante hidrólisis, por ejemplo mediante ebullición en ácido clorhídrico acuoso-alcanólico.

5.

Como derivados funcionales de la fórmula general IV, son apropiados, por ejemplo, sus ésteres alquílicos, ésteres fenólicos inferiores, amidas, n-nitro-amidas, n-acetil-amidas, N,N-difenilamidas o, en especial, cuando R₂ se presenta como radical alquílico inferior, también sus cloruros.

10.

La realización de la reacción se fija según los materiales de partida utilizados. Las reacciones con isocianatos o isotiocianatos fenólicos de la fórmula general III se realizan por ejemplo, a temperatura entre 0° y 100°. En lugar de isocianatos o isotiocianatos pueden utilizarse también compuestos que se conviertan en éstos bajo las condiciones de reacción tal como ya es sabido, como por ejemplo las 1,3,3-trifenilureas, cuyo radical fenílico en posición 1, correspondiente a la definición R₃ y R₄, está en caso deseado substituido.

15.

En este caso pueden asimismo entrar en consideración temperaturas de reacción de hasta aproximadamente 250°. Los componentes reaccionales pueden utilizarse en proporciones de dosis estequiométricas o puede elegirse un exceso en un componente. La sucesión de la adición es cualquiera, sin embargo

20.



de preferencia el isocianato conduce a la amina presente. Como disolventes o diluentes pueden utilizarse para ambos componentes reaccionales de acuerdo con cada una de las temperaturas reaccionales necesarias, por ejemplo benceno, tolueno, xileno, 5. clorobenceno, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano o/y éter dimetílico de dietilonglicol, y para las aminas asimismo alcanoles inferiores.

- Las reacciones con ésteres alquílicos o ésteres fenólicos inferiores de ácidos carbanílicos o ácidos tiocarbanílicos de la fórmula general IV pueden realizarse a temperaturas entre 10. 0° y 250° en ausencia de disolventes o en uno de los disolventes arriba citados. Las reacciones con N-nitroamidas, es decir 1-fenil-3-nitro-ureas correspondientes eventualmente substituidas de la definición R₂, R₃ y R₄, se efectúan, por ejemplo, en 15. agua o en un medio acuoso-orgánico, como el dioxano/agua, a su temperatura de ebullición, y los de éstos con las amidas a temperaturas de hasta unos 200° en presencia o ausencia de disolventes, como por ejemplo el ácido acético glacial o fenol. Para las reacciones de aminas de la fórmula general II con cloruros de ácido carbanílico o cloruros de ácido tiocarbanílico 20. substituidos según la definición, puede entrar en consideración la zona de temperatura comprendida entre 0° y 150°, en donde puede hallar utilización como agente ligador de ácido un exceso de amina reaccionante o una base orgánica terciaria, como la 25. trietilamina, dimetilalanilina o la piridina, o finalmente una



base orgánica como el hidróxido sódico, el carbonato sódico o el carbonato potásico, y como disolvente por ejemplo uno de los anteriormente citados.

5. De las materias de partida de la fórmula general II son conocidas la 1-adamantanamina y la triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-3-amina (homoadamantan-1-amina).

10. La 2-oxaadamantan-1-amina es obtenible a partir de la biciclo[3.3.1]nonan-3,7-diona conocida mediante reacción con bencilamina para llegar al 3-bencilamino-2-oxaadamantan-1-ol, reducción del mismo con hidruro de litio y aluminio, con lo que se origina sorprendentemente la N-bencil-2-oxaadamantan-1-amina, e hidrogenólisis de la última. Si se hace reaccionar en lugar de bencilamina una alquilamina inferior con la dicetona citada y se reduce el producto reaccional con hidruro de litio y aluminio, se obtiene análogamente las N-alquil-2-oxaadamantan-1-aminas correspondientes. La 2-azaadamantan-1-amina se origina sorprendentemente al hidrogenar dióxido de la biciclo[3.3.1]nonan-3,7-diona conocida en ácido clorhídrico etanólico, aproximadamente 1-n, en presencia de óxido de platino. La amina citada se deja acilar parcialmente en posición 2, por ejemplo para llegar a la 2-acetil-2-azaadamantan-1-amina, un material de partida inmediato de la fórmula general II. Si se reduce ésta u otra 2-alcancoil-2-azaadamantan-1-amina inferior mediante hidruro de litio y aluminio se obtiene 2-alquil-2-azaadamantan-1-aminas inferiores como otras materias de partida de esta fórmula general.
- 15.
- 20.
- 25.



- La administración de los nuevos derivados de urea substituidos de la fórmula general I para la terapia de enfermedades tuberculosas así como ^{de} la lepra, puede efectuarse en las formas unitarias de dosificación usuales tanto oral como parentéricamente. Formas de aplicación apropiadas para la administración peroral son, por ejemplo: tabletas, grageas, y cápsulas de gelatina. Para la aplicación parentérica pueden entrar en consideración, por ejemplo, las soluciones o dispersiones en mezcla de agua con mediadores de solución y/o emulsionantes apropiados, y en especial para aplicación intramuscular, así como soluciones en aceites grasos apropiados. De especial significación son los compuestos de la fórmula general I en la terapia local de las citadas enfermedades, en donde pueden también entrar en consideración formas de aplicación no dosificadas unitariamente, como pomadas, polvos y aerosoles.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los ejemplos que siguen dilucidan la preparación de los nuevos derivados de urea substituidos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora desconocidos; sin embargo, no limitan en modo alguno el ámbito de la invención. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.
- 20.



EJEMPLO 1

5,5 g (36,5 milimoles) de 1-adamantanamina en 100 cc de benceno absoluto y 6,25 g (33,3 milimoles) de isocianato 3,4-diclorofenílico en 100 cc de igual disolvente, se mezclan con lo cual se ocasiona calentamiento y cristalización. Se calienta la mezcla durante una hora a 80°, se enfría y se filtra. El género del filtro se agita durante una hora en 100 cc de ácido clorhídrico 1-n, se filtra, se lava hasta neutralidad con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo, tras lo cual se obtiene la 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-urea, de punto de fusión 220-221°.

Bajo utilización de los isocianatos fenílicos substituidos correspondientes y 1-adamantanamina o bien N-metil-1-adamantanamina, o bien triciclo[4.3.1.1^{3.8}]undecan-3-amina, se obtienen análogamente las ureas siguientes:

- a) la 1-(1-adamantil)-3-(p-tolil)-urea, de punto de fusión 252-256°;
- b) la 1-(1-adamantil)-3-(p-clorofenil)-urea, de punto de fusión 242-243°;
20. c) la 1-(1-adamantil)-3-(2,4-diclorofenil)-urea, de punto de fusión 221-22°;
- d) la 1-(1-adamantil)-3-(6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-urea, de punto de fusión 233-234°;
- e) la 1-(1-adamantil)-3-(o-metoxifenil)-urea, de punto de fusión 234-236°;
- 25.



- f) la 1-(1-adamantil)-3-(p-metoxifenil)-urea, de punto de fusión 235-238°;
- g) la 1-(1-adamantil)-3-(2,5-dimetoxifenil)-urea, de punto de fusión 240-242°;
5. h) la 1-(1-adamantil)-3-(m-acetilfenil)-urea, de punto de fusión 200-204°;
- i) la 1-(1-adamantil)-1-metil-3-(3,4-diclorofenil)-urea, de punto de fusión 193-195°; y
- j) la 1-(triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-3-il)-3-(3,4-diclorofenil)-urea, de punto de fusión 233-236°.
- 10.

EJEMPLO 2

- 5,0 g (33 milimoles) de 1-adamantanamina en 50 cc de tolueno absoluto se adicionan a 5,70 g (28 milimoles) de isotiocianato 3,4-diclorofenílico en 50 cc de tolueno absoluto, con lo que se ocasiona calentamiento y cristalización. Se calienta durante una hora al baño de vapor, se enfría, se filtra y el precipitado se lava con éter. La fase sólida se agita luego en 100 cc de ácido clorhídrico 1-n y 20 cc de metanol, se filtra, se lava hasta neutralidad con agua y a continuación recrystaliza en dioxano/etanol: 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-2-tiourea de punto de fusión 193-195°.
- 15.
- 20.

Se preparan análogamente, por ejemplo bajo utilización de los isotiocianatos fenílicos substituidos correspondientes y 1-adamantanamina, las 2-tioureas siguientes:



- a) la 1-(1-adamantil)-3-(p-clorofenil)-2-tiourea, de punto de fusión 172-173°;
- b) la 1-(1-adamantil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-tiourea, de punto de fusión 181-183°;
5. c) la 1-(1-adamantil)-3-(4-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-2-tiourea, de punto de fusión 169-171°.

EJEMPLO 3

De manera similar al Ejemplo 1 se obtiene, partiendo de 5,1 g (33 milimoles) de 2-oxadamantan-1-amina y 5,65 g (30 milimoles) de isocianato 3,4-diclorofenílico, la 1-(2-oxadamantan-1-il)-3-(3,4-diclorofenil)-urea, de punto de fusión 208-210°

La 2-oxadamantan-1-amina necesaria como materia de partida, se prepara por ejemplo como sigue:

15. a) 7,60 g (50 milimoles) de biciclo[3.3.1]nonan-3,7-diona (preparada según H. Stetter y colaboradores, Chem. Ber. 96, 694-698 -1963-) y 5,35 g (50 milimoles) de bencilamina se calientan a reflujo en 300 cc de tetrahidrofurano absoluto durante 30 minutos. Tras el enfriado se gotea esta mezcla, que contiene el 3-bencilamino-2-oxadamantan-1-ol, bajo fuerte agitación, a 3,80 g (100 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en 100 de éter absoluto. A continuación se agita todavía durante 6 horas a una temperatura de baño de 40° y luego se
- 20.



- deja instilar, bajo refrigeración con hielo y lentamente, 19 cc de lejía de sosa l-n. El precipitado así obtenido se filtra por el hiflo. Se evapora el filtrado claro, se disuelve el residuo en 500 cc de acetona y se adicionan 5 cc de ácido clorhídrico concentrado, con lo que el clorhidrato cristaliza en el acto. Se filtra el clorhidrato, se lava con acetona fría, se seca a 12 Torr durante 6 horas y se obtiene el clorhidrato de N-bencil-2-oxadamantan-1-amina, de punto de fusión 242-245°;
5. b) 9,30 g (33 milimoles) de clorhidrato de N-bencil-2-oxadamantan-1-amina se mantienen en 100 cc de etanol en presencia de 2,0 g de paladio/carbono al 5%, a 100° durante 2 horas, bajo una presión de hidrógeno de 50 atmósferas. Tras el enfriado, se filtra del catalizador; el filtrado se concentra, se trata el residuo con 25 cc de lejía de sosa concentrada y se extrae con 200 cc de éter. La solución etérea se seca sobre carbonato potásico y se concentra, y el residuo se sublima a 0,1 Torr y 60°, con lo que se obtiene la 2-oxadamantan-1-amina, de punto de fusión 148-154°. El clorhidrato funde a 280°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4

20. Una solución de 2,4 g (10 milomoles) de N-metil-N--(3,4-diclorofenil)-amida del ácido clorofórmico en 50 cc de benceno absoluto se adiciona, a gotas, a una solución de 3,32 g (22 milimoles) de 1-adamantanamina en 50 cc de benceno absoluto.



La mezcla reaccional se calienta a temperatura de reflujo, con lo que se inicia la precipitación del clorhidrato de 1-adamantanamina. Tras 8 horas de ebullición a reflujo se enfría y el precipitado se filtra. El filtrado se sacude dos veces con

5. 50 cc cada vez de ácido clorhídrico 1-n. Luego dos veces con 50 cc de agua cada vez. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El residuo da, tras recristalización en ciclohexano/hexano, la 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-metilurea, de punto de fusión 180-182°.

10. EJEMPLO 5

Una solución de 1,13 g (6 milimoles) de isocianato 3,4-diclorofenílico en 10 cc de tolueno absoluto, se trata con una solución de 0,99 g (6 milimoles) de 1-adamantanmetilamina. Después de 2 horas de calentamiento, al baño de vapor, se enfría,

15. con lo que precipitan cristales. Estos se filtran, se lavan con tolueno y recristalizan en etanol. La 1-(1-adamantanmetil)-3-(3,4-diclorofenil)-urea así obtenida funde a 189-191°.

EJEMPLO 6

20. 810 miligramos (4,5 milimoles) de alfa-metil-adamantanmetilamina en 7,5 cc de tolueno absoluto se adicionan a una solución de 850 mg (4,5 milimoles) de isocianato 3,4-diclorofe-



- 14 -

nílico en 7,5 cc de tolueno absoluto. La mezcla se calienta durante 2 horas al baño de vapor y luego se libera del disolvente. El residuo se fija en metanol caliente; al enfriar, cristaliza la 1-(alfa-metil-1-adamantanmetil)-3-(3,4-dicloro-
5. fenil)-urea, de punto de fusión 195-198°. El producto contiene 1/2 mol de metanol por mol de derivado de urea.

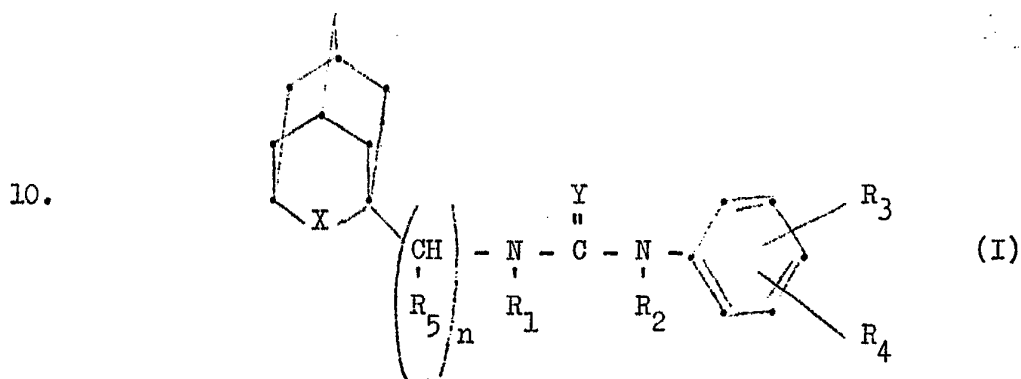
- . . -



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 15 909/65 del 18 de Noviembre 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de urea sustituidos, de la fórmula general



15. en la que
- X significa el grupo metilénico o etilénico, oxígeno, el grupo imino o un grupo alquilimino o alcanoilimino inferior,
- Y significa oxígeno o azufre,



R_1 , R_2 y R_5 significan hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

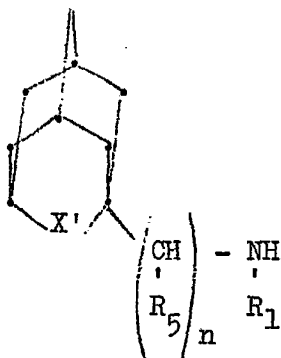
R_3 y R_4 significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluorometí-

5. licos o grupos alquílicos, alcoxi, o alcanolílicos inferiores, y

n significa 0 o 1,

caracterizado porque se hace reaccionar una amina de la fórmula general II

10.



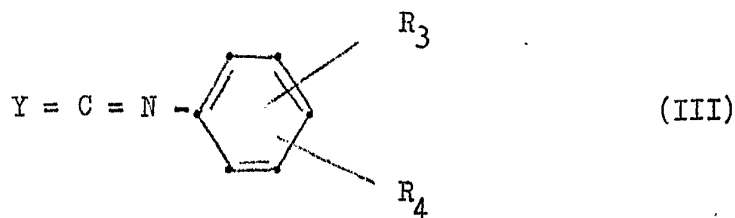
(II)

15. en la que

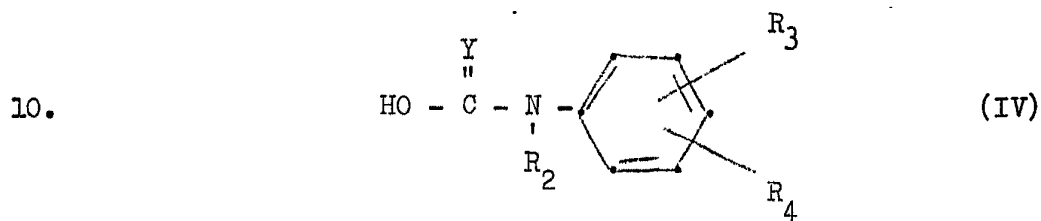
X' tiene la significación indicada bajo la fórmula I para X con exclusión del grupo imino, y

R_1 , R_5 y n tienen las significaciones ya indicadas,

20. con un isocianato o isotiocianato fenílico de la fórmula general III



5. o con un derivado funcional apto para reacción de un ácido carbanílico o tiocarbanílico de la fórmula general IV



en las que

15. Y, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,
y en caso deseado un radical alcancilo inferior que se encuentra en X' se desdobla mediante hidrólisis.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos
20. derivados de urea sustituidos.



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 Noviembre 1966

J.R. GEIGY, A.G.

P.a.

JAIMÉ ISERÉN
A. P.

Enteado: LUIS REY PADILLA