



Case E 2292 B

333486

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).

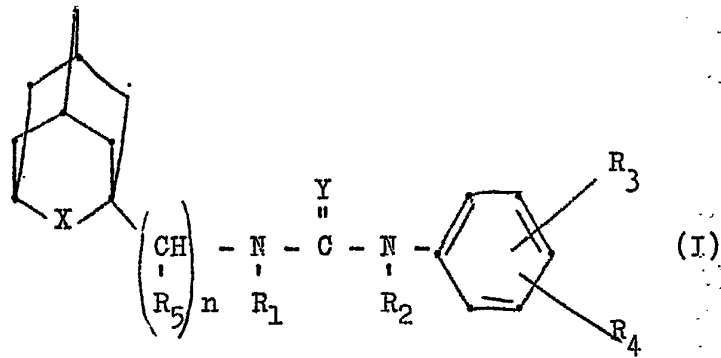
= . =

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,



5.



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 trifluorometílicos o grupos alquílicos, alcoxi o alcanoilo inferiores, y
- \underline{n} significa 0 o 1,



poseen actividad sobresaliente antibacterica, en especial tuberculoestática. Las propiedades biológicas caracterizan a los compuestos de la fórmula general I como materias activas de desinfección asi 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 alcancilo 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 alcancilimino o alquilimino inferiores, es X, por ejemplo, el grupo formilimino, acetilimino, metilimino o etilimino.

10.

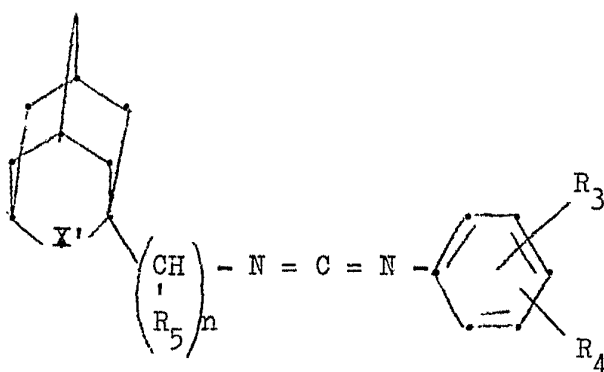
15.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la



fórmula general I, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que X' tiene la significación indicada en la fórmula I para X, con excepción del grupo imino, y R₃, R₄, R₅ y n tienen la misma significación ya indicada en la fórmula I

15. con un compuesto de la fórmula general III,



en la que

Y tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

5. y, en caso deseado, se desdobla un radical alcanilo situado en X' mediante hidrólisis.

- La adición de agua o bien de ácido sulfúrico se efectúa fácilmente mediante tratamiento con agua, ácidos minerales diluidos o una mezcla de agua o bien de ácidos minerales diluidos y un disolvente orgánico miscible con agua, como tetrahidrofurano o dioxano, o bien mediante paso de ácido sulfúrico en una solución, que contiene compuestos de la fórmula general II en un disolvente orgánico, como por ejemplo dioxano, o mediante tratamiento de una de tales soluciones con un reactivo que cede iones de sulfhidrato, como sulfhidrato sódico o sulfuro sódico.
- 10.
- 15.

- La reacción precitada se efectúa a temperaturas entre 0° y 150°, según la facilidad de reacción de los reactivos utilizados y el punto de ebullición del disolvente o diluyente utilizado.
- 20.



- 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 parenté-
ricamente. 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
5. 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
10. unitariamente, como pomadas, polvos y aerosoles.
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
20. invención. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.



EJEMPLO 1

- 1,77 g (milimoles) de 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-ourea se disuelven, a 30°, en 180 cc de dioxano purificado; luego se adicionan 18 cc de agua y por último 9 g de óxido de plomo (PbO) (40 milimoles). Primeramente se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y luego durante 3 horas a temperatura de reflujo. La mezcla reaccional se filtra en caliente mediante el Hiflo. El filtrado caliente se trata con agua (220 cc) hasta turbidez permanente. Al enfriar precipitan cristales; tras recristalización en etanol funde la 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-urea a 215-220°.

EJEMPLO 2

- 200 mg (0,62 milimoles) de 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-carbodiimida, 15 cc de dioxano y 5 cc de ácido clorhídrico 0,1-n, se hierven juntos durante 1 hora a reflujo. Tras el enfriado, se adiciona un poco de agua y los cristales precipitados se filtran. La recristalización en etanol de la 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-urea, de punto de fusión 220-224°.
20. La 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-carbodiimida necesaria para la reacción antes descrita, se prepara como sigue:



- 5,32 g (15 milimoles) de 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-tiourea se disuelven a temperatura ambiente en 600 cc de dioxano absoluto. Se adicionan luego 6 g (50 milimoles) de sulfato magnésico exento de agua y por último 26,8 g
5. (120 milimoles) de óxido de plomo (PbO). Se agita la totalidad durante 15 horas a 60°; luego se enfria y se filtra por el Hiflo. El filtrado incoloro, claro, se concentra en vacio hasta sequedad. El residuo oleoso se fija en 300 cc de pentano. La solución turbia se clarifica mediante filtración
10. por carbón activado y se concentra, con lo que se separa por cristalización la 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-carbodiimida bruta. Tras recristalización en pentano a -15° se obtiene el producto puro, de punto de fusión 60-61°.

EJEMPLO 3

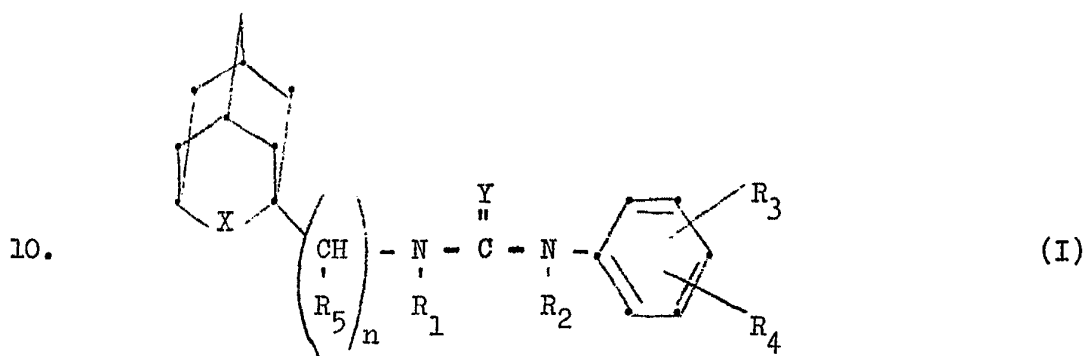
- En la solución hirviente de 321 miligramos (1 milimol)
15. de 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-carbodiimida en 10 cc de dioxano absoluto, se hace pasar durante 3 horas ácido sulfhídrico. La solución reaccional amarilla se concentra hasta sequedad. El residuo amarillo se lava dos veces con 5 cc de etanol cada vez, después de los cual la parte insoluble, la 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-tiourea, cristaliza, punto de fusión
20. 189-192°.



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 núm. 15 909/65 del 18 de Noviembre de 1965.

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



en la que

15. 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,

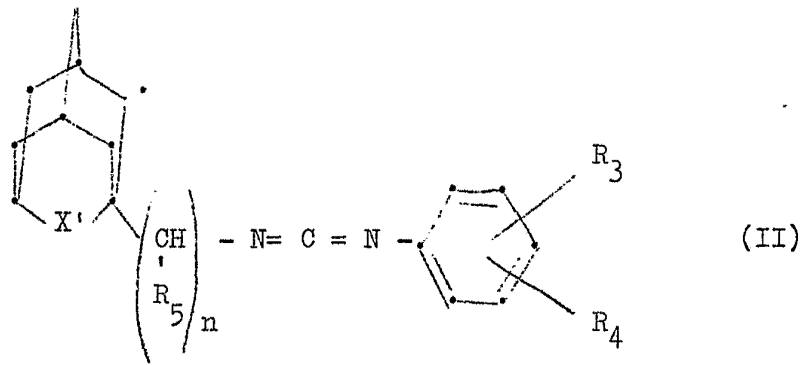
R_3 y R_4 significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluorometílicos o grupos alquílicos, alcoxi, o alcanóilicos inferiores, y

5.

n significa 0 o 1,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

10.



15. en la que

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

R_3 , R_4 , R_5 y n tienen la significación indicada,



con un compuesto de la fórmula general III



en la que

- Y tiene la significación indicada bajo la
5. fórmula I

y en caso deseado un radical alcanoilo inferior que se encuentra en X' se desdobra mediante hidrólisis.


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

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 17 de Noviembre 1966

J.R. GEIGY, A.G.

p.a.

JAIME ISERN
A. P.


Firmado: LUIS REY PADILLA