



Case E 2292 C

333487

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).

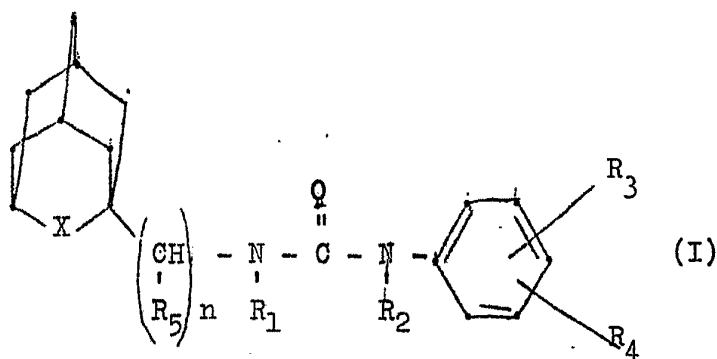
= . =

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,

10.

$R_1$ ,  $R_2$  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 antibacterica, en especial tuberculoestatica. Las propiedades biologicas 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.

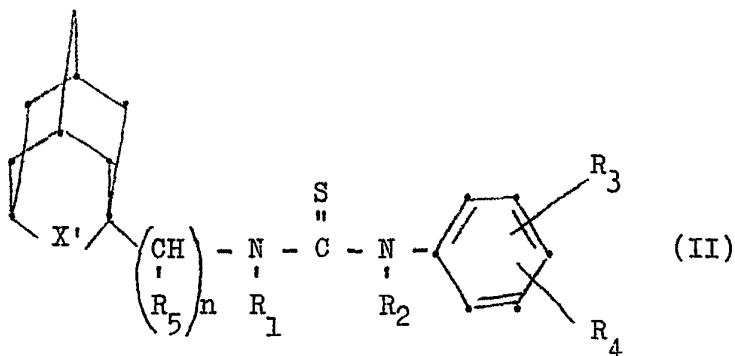
- 5.
- En los compuestos de la fórmula general I, los grupos alquílicos inferiores  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  son en especial grupos metílicos, etílicos, n-propílicos, n-butílicos o isobutílicos. Los grupos alquílicos, alcoxi y alcanoilino inferiores  $R_3$  y  $R_4$  son, por ejemplo, los grupos metílicos, etílicos, n-propílicos, isopropílicos, isobutílicos, n-butílicos o terciobutílicos, 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 reaccionar las tioureas correspondientes de la fórmula general II,

5.



10. con un compuesto de la fórmula general I.

15. Para la realización de este procedimiento son apropiados agentes de oxidación, como por ejemplo peróxido de hidrógeno en disolventes miscibles con agua, peróxido sódico en solución alcalino-acuosa, ferricianuro potásico, cloruro férrico, permanganato potásico, hipoclorito sódico o potásico en medio acuoso o acuoso-orgánico.



- 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, asimismo 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.

El ejemplo que sigue dilucida la preparación de los nuevos derivados de urea substituidos de la fórmula general I; sin embargo, no limita en modo alguno el ámbito de la invención. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.



EJEMPLO

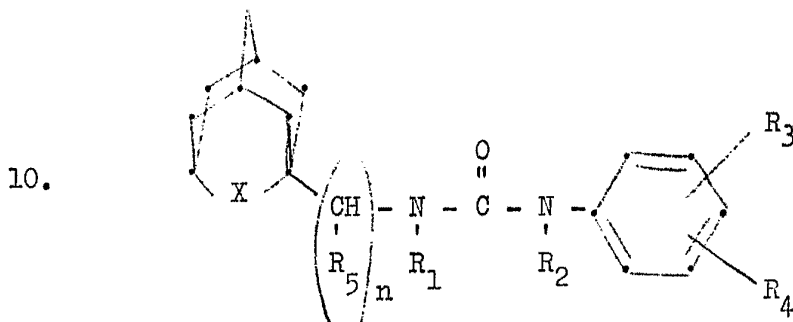
- A la suspensión de 710 miligramos de 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-urea en 10 cc de metanol se adicionan 680 miligramos de peróxido de hidrógeno al 30%, disuelto en
5. 10 cc de metanol. Se calienta la mezcla a reflujo, con lo que transcurridos 30 minutos se origina una solución clara. Tras otros 30 minutos se adiciona, a gotas, 10 cc de agua a la solución caliente. El producto precipitado, la 1-(1-adamantil)-3-(3,4-diclorofenil)-urea, se filtra en caliente y recristaliza en metanol al 80%; punto de fusión, 218-221°.
- 10.



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 Noviembre 1965.

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



15. en la que

X significa el grupo metílico o etilénico, oxígeno, el grupo imino o un grupo alquilimino o alcancoilimino inferior,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> significan hidrógeno o un grupo al-



quílico inferior,

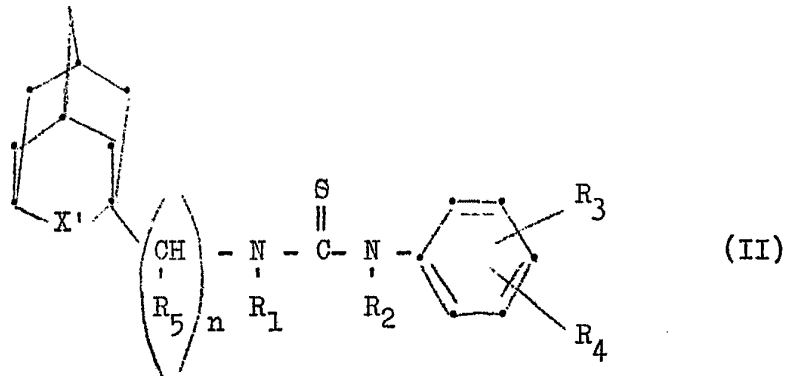
$R_3$  y  $R_4$  significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos trifluorometílicos o grupos alquílicos, alcoxi, o alcanoílicos inferiores, y

5.

$n$  significa 0 o 1,

caracterizado porque las tioureas correspondientes de la fórmula general II

10.



15. se transforman en compuestos de la fórmula general I.

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

Según se describe y reivindica en la presente memo-



ria descriptiva que consta de 9 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 de Noviembre de 1966

J.R. CEIGY, A.G.

p.a.

**JAMIE ISERN**  
*[Handwritten signature]*  
Inmóvil JOSÉ RODRIGUEZ