



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ A I
	21	436.647	
	⑫	FECHA DE PRESENTACION	
		16-4-75	

PATENTE DE INVENCION

⑤① PRIORIDADES:	⑤② FECHA	⑤③ PAIS
⑤① NUMERO		
461.697	17-4-74	Estados Unidos
525.445	20-11-74	Estados Unidos
555.308	11-3-75	Estados Unidos

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

④④ TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS CICLOHEXENILO.

④⑤ SOLICITANTE (S)

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

WILMINGTON, Delaware, Estados Unidos

④⑥ INVENTOR (ES)

Paul Edward Aldrich; Gilbert Harvey Berezin; Bruce Ivor Dittmar de nacionalidad estadounidense los cuales han cedido sus derechos a la compañía solicitante.

④⑦ TITULAR (ES)

④⑧ REPRESENTANTE

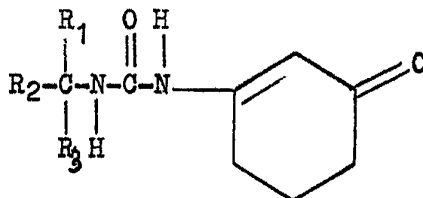
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

COMPENDIO DE LA INVENCION

De acuerdo con esta invención, se proporcionan com-
puestos representados por la fórmula:

5



donde

10

R₁, R₂ y R₃ son alquilo C₁-C₃ o alquenilo C₂-C₃, con las
condiciones de que el número total de átomos de carbono
de R₁ más R₂ más R₃ no es superior a 5 y que dos de los
radicales R₁, R₂ y R₃ pueden estar unidos para formar un
grupo cicloalquilo o cicloalquenilo, o sales farmacéuti-
cas adecuadas de estos compuestos tales como las de so-
dio, potasio y calcio.

15

Esta invención también comprende las composiciones
farmacéuticas que contienen estos compuestos y los métodos
de utilización de las mismas.

DESCRIPCION DETALLADA

20

Compuestos preferidos

Los compuestos antihipertensores más preferidos de-
bido a su alto nivel de actividad antihipertensora son:
1-terc-butil-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea
1-terc-amil-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea
1-(1-metilciclopentil)-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea.

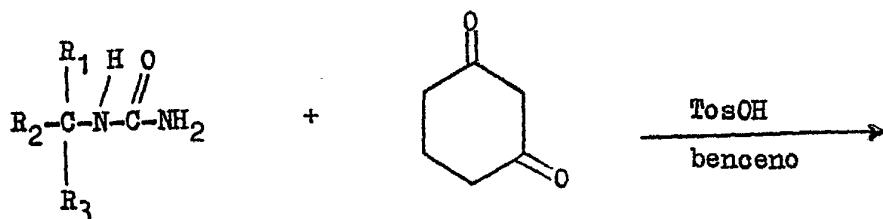
25

1

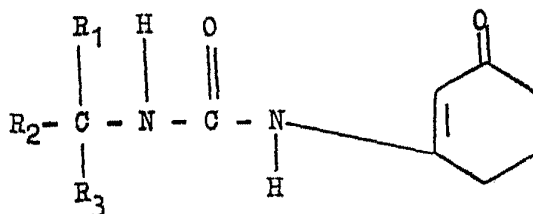
SINTESIS

Los compuestos de esta invención se preparan fácilmente de acuerdo con la reacción representada por la siguiente ecuación:

5



10



15

Las sustancias reaccionantes se calientan a reflujo en benceno, catalizado con ácido p-toluensulfónico. Separando el agua durante el proceso de reflujo se obtiene el producto deseado.

20

Las sales de los compuestos de esta invención pueden prepararse tratando el compuesto con una solución alcohólica o acuosa de una cantidad equimolecular del hidróxido alcalino respectivo y evaporando a sequedad. En general, como las sales de estos compuestos se hidrolizan fácilmente, son menos interesantes que los compuestos propiamente dichos para uso en la formulación de composiciones farmacéuticas de la

25

1 invención.

EJEMPLO 1

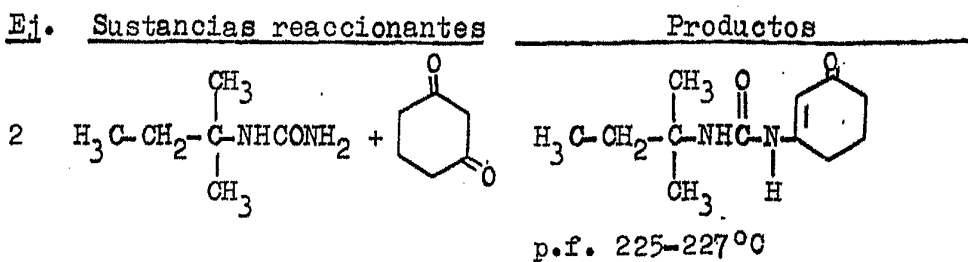
1-Terc-butil-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea

5 A una solución de 11,2 g de 1,3-ciclohexanodiona en
250 ml de benceno se añaden 11,6 g de tero-butilurea y 100
mg de ácido p-toluensulfónico. La solución se calienta a re-
flujo bajo nitrógeno, con separación del agua, durante 3 ho-
ras. Transcurrido este periodo de tiempo, se enfría la solu-
ción y el producto precipitado se separa por filtración. El
10 precipitado se recristaliza en acetonitrilo para dar 14 g
de 1-terc-butil-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea, p.f. 223-
225°C.

Los espectros infrarrojo y RMN concuerdan con la es-
15 tructura atribuída.

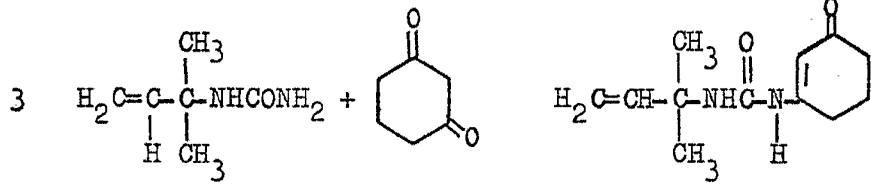
EJEMPLOS 2-9

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo
1, la sustancias reaccionantes indicadas en la columna 1
dan lugar a los productos respectivos indicados en la co-
luma 2.



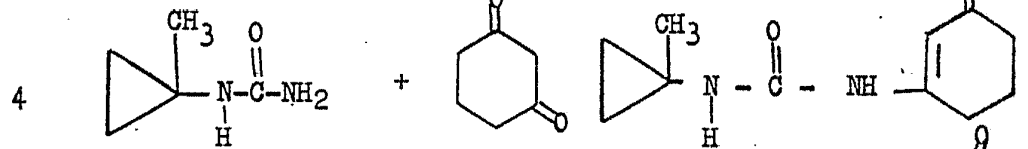
25

1

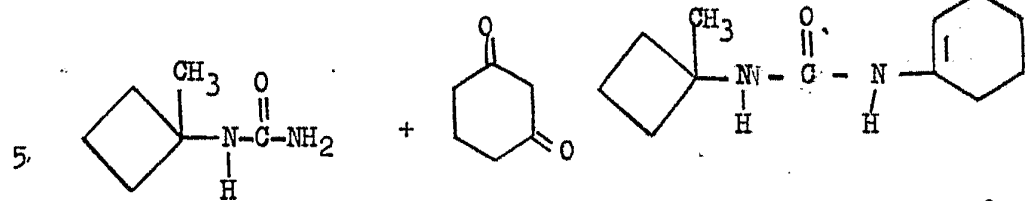
Ej. Sustancias reaccionantesProductos

5

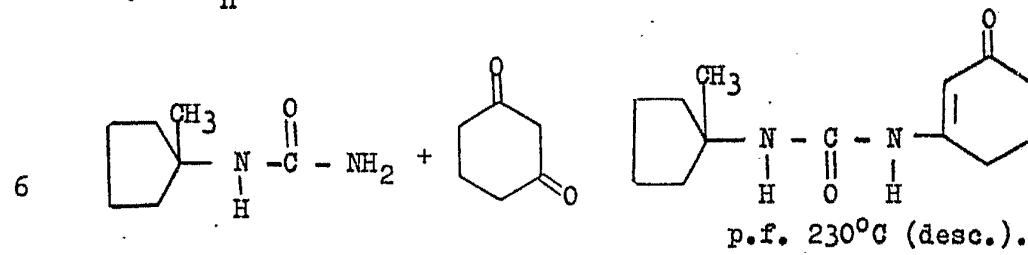
p.f. 220°C (desc.).



10

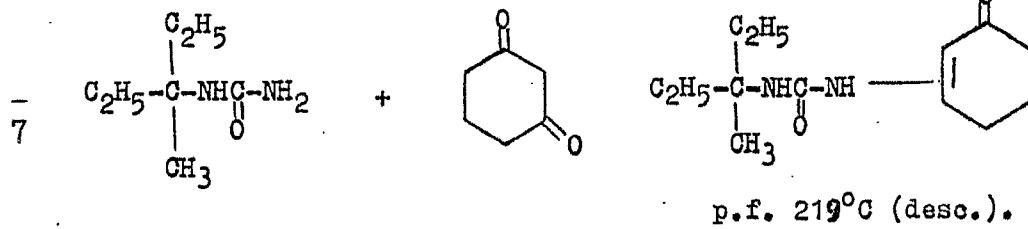


15



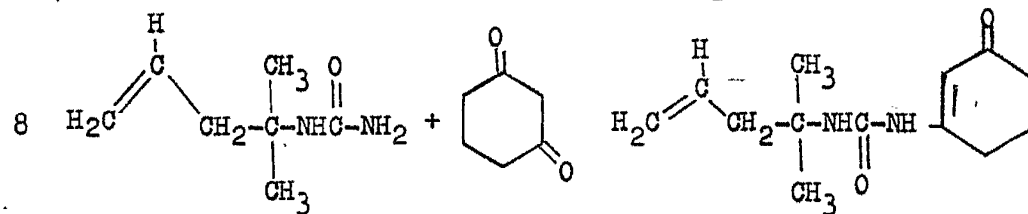
p.f. 230°C (desc.).

20



p.f. 219°C (desc.).

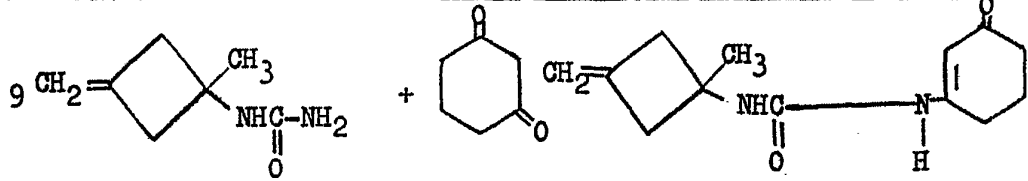
25



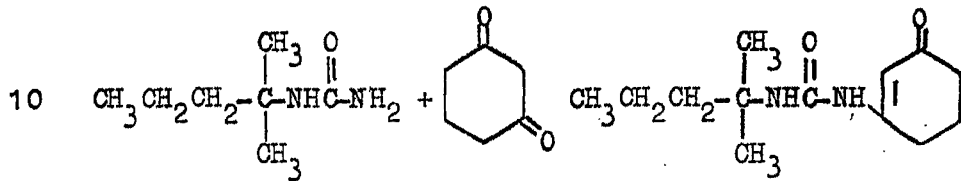
1

Ej. Sustancias reaccionantes

Productos



5



p.f. 184-185°

10

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en el tratamiento de la hipertensión por cualquier medio que establezca el contacto del ingrediente activo con el centro de acción en el organismo de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administración puede ser parenteral, es decir, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal; alternativa o simultáneamente, la administración puede realizarse por vía oral.

15

Para los fines de esta memoria, un animal de sangre caliente es un miembro del reino animal que posee un mecanismo homeostático e incluye las aves y los mamíferos.

20

La dosis administrada depende de la edad, estado de salud y peso del paciente, el grado de la enfermedad, el tipo de tratamiento simultáneo, la frecuencia de tratamiento y el efecto deseado. Habitualmente, una dosis dia-

25

1 ria de ingrediente activo puede ser alrededor de 0,1 a
50 mg por kg de peso corporal. Normalmente, de 0,5 a 40
y preferiblemente de 1,0 a 20 mg por kg por día, administra
dos en una o más dosis diarias, resultan eficaces para obte
5 ner los resultados deseados. Para los compuestos más poten
tes de esta invención, v.g. 1-(1-metilciclopentil)-3-(3-oxo-
1-ciclohexen-1-il)urea, 1-terc-butil-3-(3-oxo-1-ciclohexen-
1-il)urea y 1-terc-amil-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea,
la dosis diaria oscila entre 0,1 y 20 mg/kg aproximadamen
10 te, de preferencia entre 0,5 y 15 mg/kg y todavía mejor
entre 1,0 y 10 mg/kg.

 La actividad antihipertensora de los compuestos de
esta invención se pone en evidencia mediante ensayos reali
zados en ratas hipertensas y mediante otros ensayos que in
15 dican un efecto reductor de la presión sanguínea en perros
normotensos.

 En estos ensayos, las ratas se vuelven hipertensas
mediante inyecciones repetidas de acetato de desoxicorticoste
rona (DOCA) y dándoles de beber solución salina, esencial
20 mente de acuerdo con el método descrito por Stanton y White
[Arch. Intern. Pharmacodyn., 154, 351 (1965)]. Se administran
niveles de dosis graduales de cada compuesto, por vía oral,
a grupos de 8 ratas hipertensas. El compuesto se prepara en
un vehículo acuoso de alcohol polivinílico/goma arábica y
25 se administra a una relación de volumen a peso corporal de

1 5,0 ml/kg. Diez y seis ratas hipertensas que reciben el
vehículo acuoso por la misma vía sirven como controles pa-
ra cada ensayo. A diversos intervalos de tiempo después
del tratamiento, habitualmente 90 minutos, se determina
5 la presión sanguínea arterial sistólica de cada rata me-
diante una modificación de la técnica del micrófono-manó-
metro [Friedman, M. y Freed, S.C., Proc.Soc.Exp.Biol.and
Med., 70, 670 (1959)]. Después se determina la dosis de
compuesto que produce una reducción de 30 mm de mercurio
10 (mm Hg) en la presión sanguínea cuando se compara con la
presión sanguínea arterial sistólica media de los animales
de control (Dosis Efectiva 30). Por ejemplo, se obtiene
una DE₃₀ de 15 mg/kg por vía oral con la 1-terc-butil-3-
(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea; una DE₃₀ de 8,5 mg/kg, por
15 vía oral, con la 1-(1-metilciclopentil)-3-(3-oxo-1-ciclo-
hexen-1-il)urea.

 En un ensayo en el que se utilizan perros, estos
compuestos se administran por vía intravenosa (i.v.) a 8
20 perros normotensos anestesiados, de acuerdo con un progra-
ma de dosificación acumulativa. La presión sanguínea arte-
rial se registra directamente a través de una cánula arte-
rial y un polígrafo mediante el cual se determina que el
compuesto presenta una reducción de la presión sanguínea
estadísticamente significativa en comparación con el valor
25 de control previo a la dosis y con el efecto del vehículo

1 sobre los animales de control.

Los compuestos de esta invención pueden ser empleados en composiciones farmacéuticas útiles en formas de dosificación como tabletas, cápsulas, bolsitas de polvos, 5 soluciones líquidas, suspensiones o elixires para administración oral; líquidos para uso parenteral y, en ciertos casos, suspensiones para uso parenteral. En estas composiciones, el ingrediente activo se encontrará presente normalmente en una proporción del 0,5 % en peso como mínimo, 10 calculado sobre el peso total de la composición y no superior al 95 % en peso.

Además del ingrediente activo de esta invención, la composición antihipertensora puede contener un vehículo farmacéutico sólido o líquido, no tóxico, para el ingrediente 15 activo.

Las cápsulas, tabletas y polvos generalmente contienen alrededor del 1 al 95 % y preferiblemente alrededor del 5 al 90 % en peso de ingrediente activo. Estas formas de dosificación preferiblemente contienen alrededor de 5 20 a 500 mg de ingrediente activo, siendo la cantidad más preferida alrededor de 7 a 250 mg.

El vehículo farmacéutico puede ser un líquido estéril como agua o un aceite adecuado, comprendidos los de petróleo y de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo 25 aceite de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral,

1 aceite de sésamo y similares. En general, los vehículos
líquidos preferidos, especialmente para soluciones inyec-
tables, son el agua, la solución salina, la dextrosa acu-
5 sa (glucosa) y soluciones de azúcares similares y glicoles
como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones
inyectables estériles normalmente contienen alrededor de
0,5 a 25 % y preferiblemente alrededor de 1 a 10 % en pe-
so de ingrediente activo.

10 La administración oral puede realizarse en una sus-
pensión o jarabe adecuados, en los que el ingrediente acti-
vo normalmente constituye alrededor de 0,7 a 10 % y prefe-
riblemente alrededor de 1 a 5 % en peso. El vehículo far-
macéutico en la composición puede ser un vehículo acuoso
15 tal como agua aromatizada, un jarabe o un mucílago farma-
céutico.

Los vehículos farmacéuticos adecuados están descri-
tos en la obra "Remington's Pharmaceutical Sciences" por
E.W. Martin, texto de referencia muy conocido en este
20 campo.

Los siguientes ejemplos ilustrarán mejor la prepa-
ración de las composiciones farmacéuticas de la inven-
ción.

EJEMPLO A

25 Se prepara un gran número de cápsulas unitarias
llenando unas cápsulas de gelatina dura de dos piezas,

1 corrientes, cada una con 250 mg de 1-terc-butyl-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea en polvo, 110 mg de lactosa, 32 mg de talco y 8 mg de estearato.

EJEMPLO B

5 Se prepara una mezcla de 1-(1-metilciclopentil)-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea en aceite de soja y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 35 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan en
10 éter de petróleo y se secan.

EJEMPLO C

Se prepara un gran número de tabletas por procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria contiene 100 mg de ingrediente activo, 7 mg de etilcelulosa, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 7 mg de estearato
15 magnésico, 11 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón de maíz y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos apropiados para mejorar el sabor o retardar la absorción.

20

EJEMPLO D

Se prepara una composición parenteral adecuada para ser administrada por inyección agitando 1,5 % en peso de 1-terc-butyl-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea en 10 %
25 en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza por filtración.

1

EJEMPLO E

5

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5 ml contienen 50 mg de 1-tercero-butyl-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea finamente dividida, 500 mg de goma arábica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, Farmacopea de Estados Unidos, 5 mg de sacarina sódica y 0,025 ml de tintura de vainilla.

EJEMPLO F

10

Se prepara una composición parenteral adecuada para su administración por inyección, disolviendo 1 % en peso de 1-tercero-amil-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea en solución de cloruro sódico para inyección, Farmacopea de Estados Unidos XV y ajustando el pH de la solución entre 6 y 7. La solución se esteriliza por filtración.

15

Puede prepararse una amplia variedad de composiciones incluídas dentro de esta invención empleando otros compuestos de la misma en lugar de los compuestos específicos citados en los Ejemplos A-F y utilizando otros vehículos farmacéuticos adecuados como los descritos en la obra "Remington's Pharmaceutical Sciences".

20

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

25

1

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_1 , R_2 y R_3 son alquilo C_1-C_3 .

5

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto es 1-terc-butil-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea.

10

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto es 1-terc-amil-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto es 1-(1-metilciclopentil)-3-(3-oxo-1-ciclohexen-1-il)urea.

15

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS CICLOHEXENILO.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Abril de 1975
BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

ME