

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



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

14 ENE. 1977  
**PATENTE DE INVENCIÓN**

30 PRIORIDADES:	22 FECHA:	33 PAIS:
31 NUMERO:		
461.700	17-4-74	ESTADOS UNIDOS
555.309	11-3-75	ESTADOS UNIDOS
461.698	17-4-74	ESTADOS UNIDOS
555.309	11-3-75	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A01N	

64 TITULO DE LA INVENCIÓN

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO FURILO.

71 SOLICITANTE (S)

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

WILMINGTON, Delaware, Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

BRUCE IVOR DITTMAR; WILLIAM ALRICH PRICE, JR. ambos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

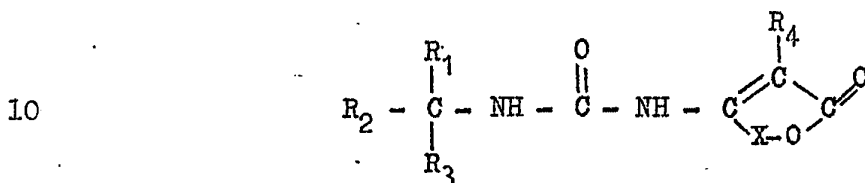
**POOR  
QUALITY**



1 tes antihipertensores actualmente conocidos. El compuesto  
representativo, 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)-  
urea presenta además actividad herbicida como retardante  
del crecimiento de ciertas plantas.

5 COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a (a) compuestos represen-  
tados por la fórmula



donde

15  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son alquilo  $C_1-C_4$ , alquenido  $C_2-C_4$  o alqui-  
nilo  $C_2-C_4$ , con las condiciones de que el número total  
de átomos de carbono de  $R_1$  más  $R_2$  más  $R_3$  no es supe-  
rior a 6, no más de uno de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$   
es alquinilo y dos de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  pue-  
den estar unidos para formar un grupo cicloalquilo o  
cicloalquenido;

20  $X$  es  $-CH_2-$ , metil-metileno, etil-metileno, propil-meti-  
leno o butil-metileno y

$R_4$  es hidrógeno o metilo, con la condición de que, cuan-  
do  $R_4$  es metilo,  $X$  es metileno; y

25 (b) las sales de sodio, potasio o calcio de los com-  
puestos (a) donde  $X$  es metileno, metil-metileno o etil-meti-

1 leno.

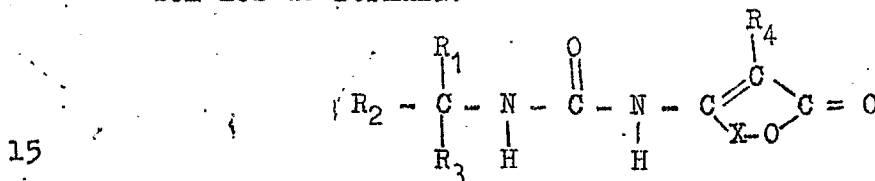
Los compuestos preferidos dentro de la definición anterior son aquellos donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son alquilo  $C_1-C_4$  y X es  $-CH_2-$  o  $-CH(CH_3)-$ .

5 Los compuestos de esta invención son útiles como agentes antihipertensores cuando se administran a los animales de sangre caliente. Además, el compuesto 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea posee actividad retardante del crecimiento de las plantas.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se ha indicado, los compuestos de la invención son los de fórmula:

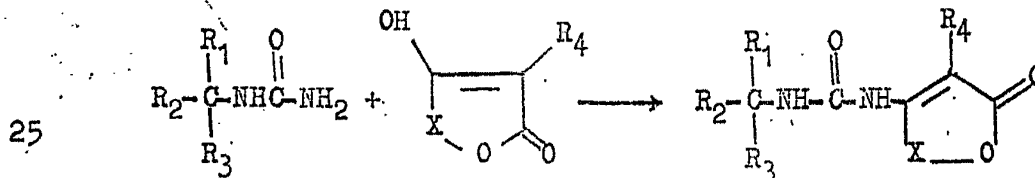


donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X son los definidos anteriormente.

También se sobreentiende que ciertas sales metálicas de los compuestos antes definidos están incluidas dentro de los límites de esta invención. Son ilustrativos de estos metales el sodio, potasio y calcio.

20

Los compuestos de esta invención se preparan fácilmente de acuerdo con las siguientes ecuaciones:



1 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X son los definidos anteriormente.

5 Los compuestos se preparan calentando cantidades equimoleculares de la tero-alkil-urea deseada y la 2,4-furandiona apropiada en benceno, previendo los medios para separar el agua, por ejemplo un separador de agua Dean-Stark. En muchos casos, no es necesario separar el agua. Habitualmente se añade una cantidad catalítica de un ácido fuerte (v.g. ácido p-toluensulfónico) para acelerar la reacción. Aunque el disolvente preferido es benceno, pueden emplearse otros disolventes, por ejemplo el tolueno. Se continúa refluendo hasta que ya no se condensa más agua en el separador Dean-Stark. Con frecuencia el producto precipita durante el transcurso de la reacción y puede ser posteriormente separado por filtración. Si no es así, se aísla por cromatografía y/o cristalización.

15 Alternativamente, muchas de las furanilureas de esta invención pueden ser preparadas calentando cantidades equimoleculares de la tero-alkil-urea deseada y el éster de ácido 4-haloalcanoilacético apropiado (v.g. 4-bromoacetato de etilo) con una cantidad catalítica de ácido, en benceno a reflujo y con un separador de agua, siguiendo el procedimiento antes indicado.

#### EJEMPLO 1a

#### 1-Terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea

25 Una mezcla agitada de 4,65 g (0,04 moles) de tero-

1 butilurea y 4,0 g (0,04 moles) de 2,4-furandiona (ácido te-  
trónico) en 60 ml de benceno se calienta a reflujo en un  
matraz provisto de un separador de agua Dean-Stark. Ini-  
cialmente se forma una solución transparente; a medida que  
5 transcurre la reacción, precipita un sólido denso. Cuando  
ya no se forma más agua en el separador, se deja enfriar el  
matraz a la temperatura ambiente. El sólido se recoge por  
filtración, se lava con éter o benceno y se seca para dar  
6,7 g de un sólido, p.f. 175-177°C (desc.). Por recristali-  
zación en agua/etanol (60:40) se obtiene 1-terc-butil-3-  
10 (2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea, p.f. 197-198°C.

Análisis:

Calculado : C, 54,53; H, 7,12; N, 14,13

Encontrado: C, 54,30; H, 7,63; N, 14,09

15 53,99 7,43 14,00

EJEMPLO 1b

1-Terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea

Una mezcla agitada de 20,9 g (0,1 moles) de 4-bro-  
moacetoacetato de etilo y 11,6 g (0,1 moles) de terc-butil-  
20 urea en 200 ml de benceno se calienta a reflujo en un ma-  
traz equipado con un separador de agua Dean-Stark hasta  
que ya no se separa más agua. Se deja enfriar el matraz a  
la temperatura ambiente. El sólido se recoge por filtración,  
se lava con éter o benceno y se seca para dar 6,9 g (35 %)  
25 de cristales, p.f. 189-192°C. Mediante dos o tres recrista-

1 lizaciones en agua/alcohol como en el Ejemplo 1a, se obtie-  
nen 3,9 g (20 %) de 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-  
furil)urea, p.f. 196-197°C. El espectro infrarrojo es  
idéntico al del Ejemplo 1a y el punto de fusión de la mez-  
5 ola no es deprimido. El espectro RMN concuerda con la es-  
tructura atribuida.

#### EJEMPLO 2

##### 1-Terc-amil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea

10 A una solución de 3 g de 2,4-furandiona en 100 ml  
de benceno se añaden 4 g de terc-amilurea. La solución se  
calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 3 horas, con se-  
paración del agua. Transcurrido este tiempo, la solución  
se enfría y concentra. La materia residual se recristali-  
za en acetonitrilo para dar 2,5 g de 1-terc-amil-3-(2,5-di-  
15 hidro-5-oxo-3-furil)urea, p.f. 169-171°C. Los espectros  
infrarrojo y RMN concuerdan con la estructura atribuida.

#### EJEMPLO 3

##### 1-(1-Metilciclopentil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea

20 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo  
2, empleando 3 g de 2,4-furandiona y 4 g de 1-metilciclo-  
pentilurea, se obtienen 3 g de 1-(1-metilciclopentil)-3-  
(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea, p.f. 170°C (desc.).

#### EJEMPLO 4

##### 1-(1-Metilciclohexil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea

25 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejem-

1        plo 2, empleando 5 g de 2,4-furandiona y 6 g de 1-metilciclohexilurea, se obtienen 3,5 g de 1-(1-metilciclohexil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea, p.f. 183°C (desc.).

EJEMPLO 5

5        1-(1,1-Dimetilpropargil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea

10        A una solución de 5 g de 2,4-furandiona en 100 ml de benceno se añaden 6 g de 1,1-dimetilpropargilurea. La solución se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas, con separación del agua. Transcurrido este tiempo, la solución se enfría y concentra. El material residual se disuelve en 25 ml de acetato de etilo y se filtra. El filtrado se cromatografía sobre 150 g de ácido silícico. Por elución con una solución de benceno (60 %), acetato de etilo (30 %) y metanol (10 %) se obtiene un producto cristalino. Por recristalización de este material en acetonitrilo se obtienen 2,5 g de 1-(1,1-dimetilpropargil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea, p.f. 178°C (desc.).

EJEMPLO 6

20        1-(1,1-Dimetilbutil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea

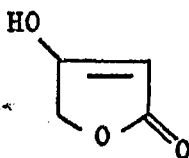
25        A una solución de 22 g de 4-bromoacetato de metilo en 200 ml de benceno se añaden 14,4 g de 1,1-dimetilbutilurea y 100 mg de ácido p-toluensulfónico. La solución se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas, con separación del agua. Transcurrido este tiempo, la solución se enfría y concentra. El material residual se cromatografía

1 sobre 400 g de ácido silícico. Eluyendo con una solución  
 de benceno (60 %), acetato de etilo (30 %) y metanol (10 %)  
 se obtiene un producto cristalino. Por recristalización de  
 este material en acetato de etilo se obtienen 1,8 g de 1-  
 5 (1,1-dimetilbutil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea, p.f.  
 130-132°C.

EJEMPLOS 7-15

Empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5,  
 haciendo reaccionar el compuesto

10

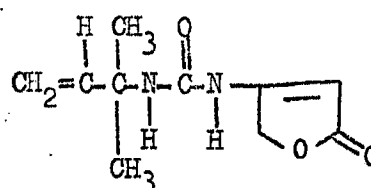
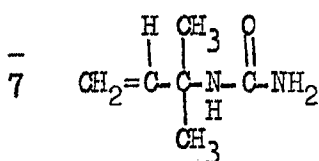


con las sustancias reaccionantes respectivas indicadas en  
 la columna 1 dada a continuación, empleando trazas de ácido  
 15 p-toluensulfónico si así se desea, se obtienen los respecti-  
 vos compuestos de esta invención indicados en la columna 2.

Ej. Sustancia reaccionante

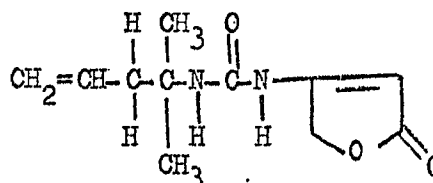
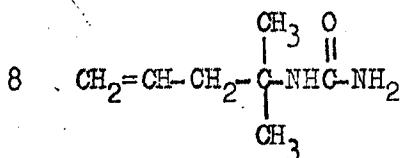
Producto

20



p.f. 167°C (desc.)

25

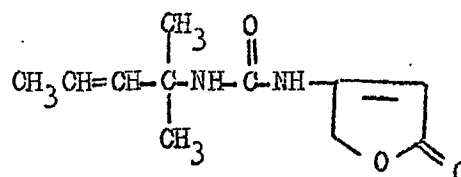
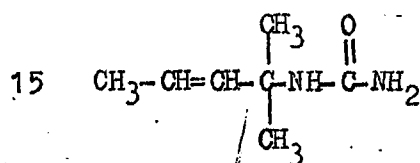




1

Ej. Sustancia reaccionante

Producto

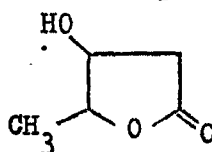


5

EJEMPLOS 16-20.

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, haciendo reaccionar el compuesto

10

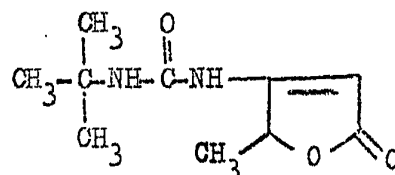
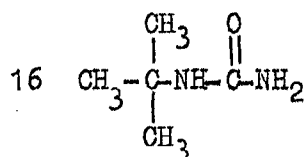


con las sustancias reaccionantes respectivas indicadas en la columna 1 dada a continuación, empleando trazas de ácido p-toluensulfónico si se desea, se obtienen los compuestos respectivos de esta invención indicados en la columna 2.

15

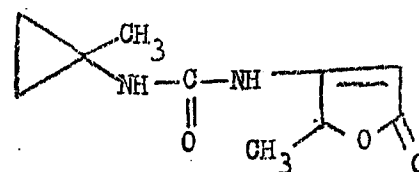
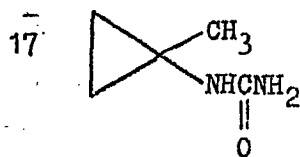
Ej. Sustancia reaccionante

Producto

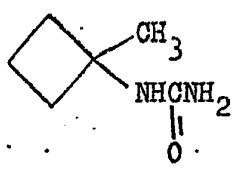
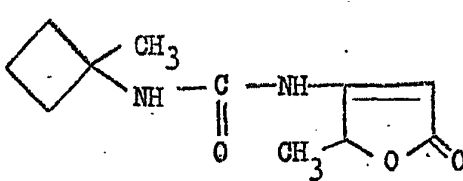
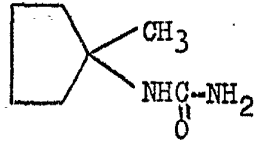
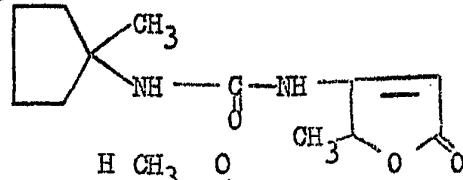
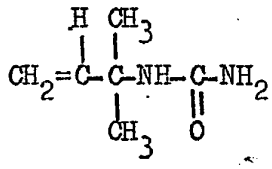
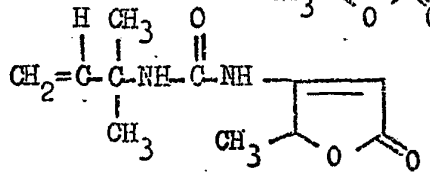


20

p.f. 204-205°C (desc.)

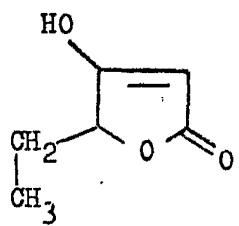


25

1	Ej. Sustancia reaccionante	Producto
18		
5		
10		

EJEMPLOS 21-23

15 Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, haciendo reaccionar el compuesto



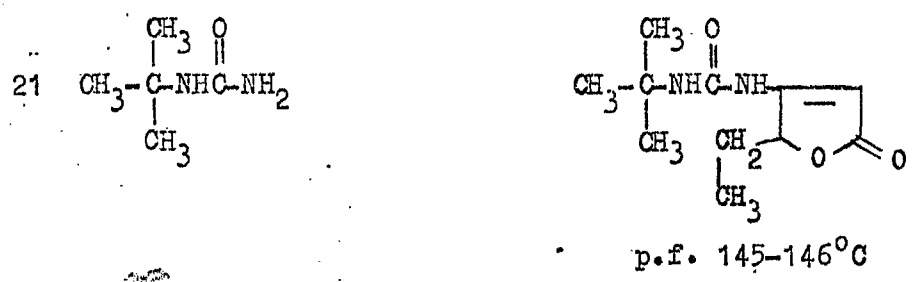
20 con las sustancias reaccionantes respectivas indicadas en la columna 1, dada más adelante, empleando trazas de ácido p-toluensulfónico si así se desea, se obtienen los respectivos compuestos de esta invención indicados en la columna 2.

25

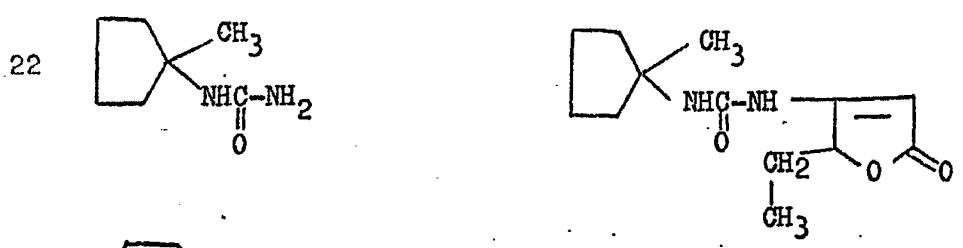
1

Ej.	Sustancia reaccionante	Producto
-----	------------------------	----------

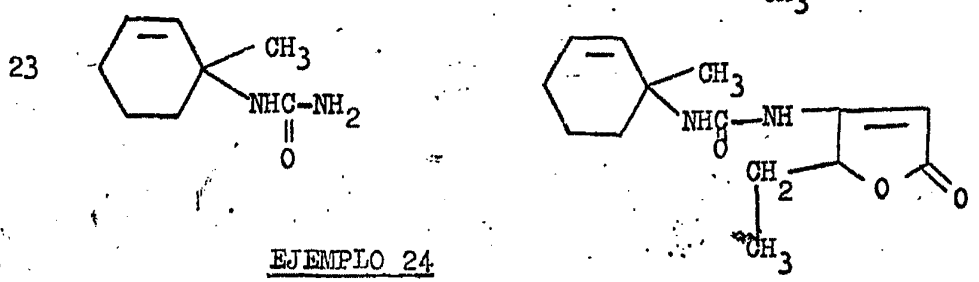
5



10



15



EJEMPLO 24

1-Tero-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-2-(n-propil)-3-furil)urea

20

Se calienta a reflujo en benceno, durante 8 horas, una mezcla de 7,1 g de 5-n-propil-2,4-furandiona [Conrad y Gast, Chem.Ber.31, 2726 (1896)], 6,0 g de tero-butilurea y 0,2 g de ácido p-toluensulfónico. Se enfría la mezcla y el benceno se separa por evaporación. El residuo se tritura con una solución diluida de hidróxido sódico y éter. El sólido se separa por filtración y se identifica como tero-butilurea inalterada. La solución etérea se seca y evapora.

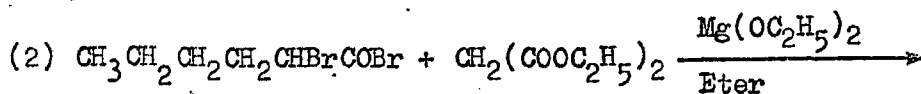
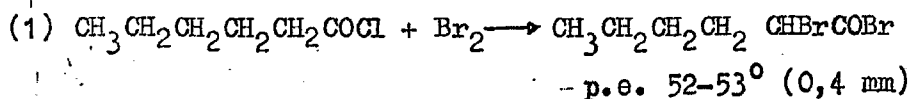
25

1 El residuo se cromatografía sobre ácido silícico con una  
mezcla 60:40 de tolueno y acetato de etilo, respectivamen-  
te, para dar 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-2-n-propil)-  
3-furil)urea. La estructura se confirma por los espectros  
5 infrarrojo y RMN y análisis elemental.

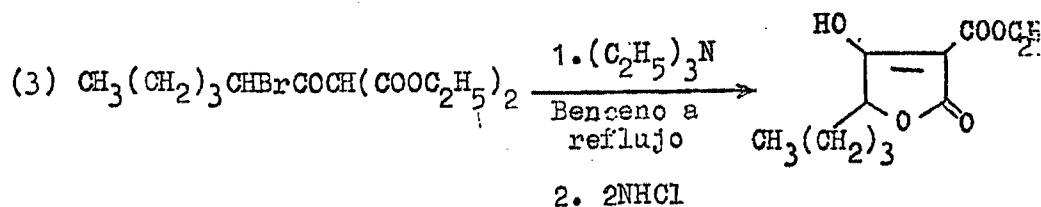
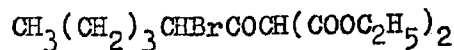
EJEMPLO 25

1-Terc-butil-3-(2-n-butil-2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea

Se prepara 5-n-butil-2,4-furandiona por el método  
de Benary para la preparación de 2,4-furandiones sustituidas  
10 [Chem.Ber. 40, 1079 (1907)], como sigue:



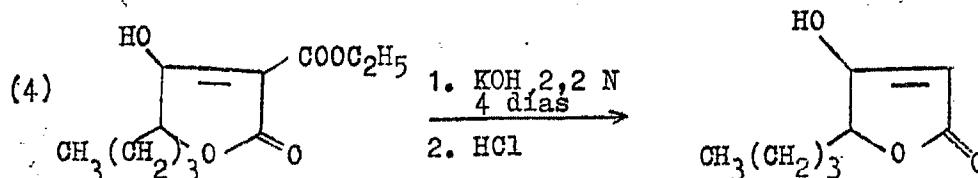
15



20

p.f. 72-73°

25



1           Se sigue el procedimiento del Ejemplo 24 empleando  
5-n-butil-2,4-furandiona en lugar de 5-n-propil-2,4-furan-  
diona. La 1-terc-butil-3-(2-n-butil-2,5-dihidro-5-oxo-3-fu-  
5           ril)urea así formada funde a 125-126° (sinterización pre-  
via). La estructura es confirmada por los espectros infra-  
rojo y RMN y por análisis elemental.

#### EJEMPLO 26

##### 1-Terc-butil-3-(2,5-dihidro-4-metil-3-furil)urea

10           Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de  
30,4 g de 3-metilfurandiona [preparada en la forma descrita  
por Svendsen y Boll, Tetrahedron 29, 4251 (1973)] en 200 ml  
de benceno. Se enfría la mezcla y el benceno se separa por  
evaporación. El residuo se tritura con solución diluída de  
15           bicarbonato potásico. Se filtra el sólido y se tritura con  
50 ml de solución de hidróxido sódico al 10 %. Se separa el  
sólido por filtración y el filtrado se acidula a pH inferior  
a 1 con HCl 6N. Enfriando y dejando en reposo la solución  
se depositan unos cristales. Los cristales, p.f. 253-254°  
20           (desc.), son identificados como 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-  
4-metil-3-furil)urea por los espectros infrarrojo y RMN y  
por análisis elemental.

#### EJEMPLO 27

##### Sal sódica de 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea

25           A una solución de 0,8 g de hidróxido sódico en 150 ml  
de metanol se añaden 4,0 g de 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-

1        oxo-3-furil)urea. La mezcla se agita hasta que es homogénea  
y después se evapora dejando un residuo vítreo de la sal  
sódica. La estructura se confirma por los espectros infra-  
rojo y RMN. Por ejemplo, el pico del NH ácido en el espec-  
5        tro RMN de la 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea  
se encuentra a 9,2 ppm pero en la sal sódica está ausente.

      La 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea es  
útil como retardante del crecimiento de las plantas. Puede  
ser utilizada para retrasar el crecimiento de los arbustos  
10        bajo el tendido eléctrico y a lo largo de las servidumbres  
de paso. Las proporciones utilizadas varían entre 1 y 50 kg/  
Ha, según la especie que ha de ser tratada, la duración del  
retraso deseado, el clima y otros factores ambientales. El  
experto en esta técnica podrá seleccionar la proporción que  
15        ha de ser utilizada sin dificultad.

      También puede utilizarse para retrasar el crecimen-  
to del algodón a finales de la temporada, facilitando así  
la recolección. Las proporciones utilizadas son del orden de  
1-10 kg/Ha, según el clima, la variedad de algodón y la dura-  
20        ción del retraso deseado. El experto en la técnica podrá se-  
leccionar la proporción a utilizar.

      Los siguientes ensayos ponen de manifiesto la utili-  
dad de este compuesto como retardante del crecimiento.

#### EJEMPLO A

25        Un ligustro (*Ligustrum* sp.), de 40 cm de altura apro-

1 ximadamente, se trata con una pulverización foliar del produc-  
 to químico de ensayo disuelto en un disolvente no fitotóxico.  
 Las plantas tratadas y unos controles similares se mantienen  
 en un invernadero durante 8 semanas y después se establecen  
 5 las clasificaciones visuales del crecimiento indicadas a con-  
 tinuación.

<u>Proporción,</u> <u>kg/Ha</u>	<u>Respuesta de</u> <u>la planta</u>
0	0
1,1	3G
4,4	4G
0	0

10

G = retraso del crecimiento

0 = sin respuesta; 10 = respuesta máxima

EJEMPLO B

15

El follaje de un algodón de 5 semanas de edad y con  
 5 hojas se trata con el producto químico de ensayo en un di-  
 solvente no fitotóxico. Las plantas tratadas y los controles  
 se colocan en un invernadero durante 16 días y después se ob-  
 servan y se clasifica su respuesta. La tabla siguiente con-  
 tiene los resultados:

20

<u>Proporción,</u> <u>kg/Ha</u>	<u>Respuesta de</u> <u>la planta</u>
0	0
1,1	5G, 10
5,5	8G, 10

25

1 G = retraso del crecimiento; C = clorosis, necrosis  
0 = sin respuesta; 10 = respuesta máxima.

5 Los compuestos de esta invención pueden ser administra-  
dos en el tratamiento de la hipertensión de acuerdo con la  
invención por cualquier medio que produzca el contacto de  
ingrediente activo con el centro de acción en el organismo  
de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administra-  
ción puede ser parenteral, es decir subcutánea, intravenosa,  
intramuscular o intraperitoneal. Alternativa o simultáneamen-  
te, la administración puede realizarse por vía oral.

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

15 La dosis administrada dependerá de la edad, salud y  
peso del paciente, del grado de la enfermedad, del tipo de  
tratamiento simultáneo si hay alguno, de la frecuencia del  
tratamiento y de la naturaleza del efecto deseado. Habitual-  
mente, una dosis diaria de ingrediente activo estará compren-  
dida aproximadamente entre 0,1 y 50 mg por kg de peso corporal.  
20 Normalmente, de 0,5 a 40 y preferiblemente de 1,0 a 20 mg por  
kg y día, en una o más aplicaciones diarias, es eficaz para  
obtener los resultados deseados. Para los compuestos más po-  
tentes de esta invención, v.g. la 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-  
5-oxo-3-furil)urea, la dosis diaria oscila aproximadamente  
25 entre 0,1 y 20 mg/kg, preferiblemente entre 0,5 y 15 mg/kg

1 . . 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 realizados en ratas hipertensas y mediante otros ensayos que indican un efecto reductor de la presión sanguínea en perros normotensos.

En estos ensayos, las ratas se vuelven hipertensas mediante inyecciones repetidas de acetato de desoxicortico-  
terona (DOCA) y dando a beber a las ratas una solución salina,  
esencialmente de acuerdo con el método descrito por Stanton  
y White [Arch.Intern.Pharmacodyn., 154, 351 (1965)]. Se admini-  
stran por vía oral unos niveles graduales de dosis de cada  
compuesto a grupos de 8 ratas hipertensas. El compuesto se  
prepara en un vehículo acuoso de alcohol polivinílico/goma  
arábica y se administra a una relación de volumen a peso  
corporal de 5,0 ml/kg. Diez y seis ratas hipertensas que reci-  
ben el vehículo acuoso por la misma vía sirven como contro-  
les para cada ensayo. A diversos intervalos de tiempo después  
del tratamiento, habitualmente 90 minutos, se determina la  
presión sanguínea arterial sistólica de cada rata mediante  
una modificación de la técnica del micrófono-manómetro  
[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 (mm Hg) en  
la presión sanguínea cuando se compara con la presión sangui-

1 nea arterial sistólica media de los animales de control (Do-  
sis Efectiva 30). Por ejemplo, se obtiene una DE<sub>30</sub> de 2,5 mg/  
kg por vía oral con la 1-terc-butyl-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-  
furyl)urea. Se obtiene una DE<sub>30</sub> de 4,2, 4,9, 2,0 y 2,5 con  
5 la 1-(1-metilciclopentil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furyl)urea,  
1-(1,1-dimetilpropargil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furyl)urea,  
1-terc-amil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furyl)urea y 1-(1,1-dime-  
tilbutil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furyl)urea, respectivamente.

En un ensayo con perros, estos compuestos se adminis-  
10 tran intravenosamente (i.v.) a 8 perros normotensos anestesia-  
dos de acuerdo con un programa de dosis acumulativa. La pre-  
sión sanguínea arterial se registra directamente a través de  
una cánula arterial y un polígrafo mediante el cual se deter-  
mina que el compuesto presenta una reducción de la presión  
15 sanguínea estadísticamente significativa en comparación con  
el valor de control anterior a la dosis y con el efecto del  
vehículo sobre los animales de control.

Los compuestos de esta invención pueden ser emplea-  
dos en composiciones farmacéuticas útiles de acuerdo con la  
20 invención en formas de dosificación como tabletas, cápsulas,  
bolsitas de polvo o soluciones, suspensiones o elixires lí-  
quidos, para su administración oral o en forma líquida para  
uso parenteral y, en ciertos casos, suspensiones para uso pa-  
renteral (excepto inyecciones intravenosas). En estas compo-  
25 siciones, el ingrediente activo normalmente está siempre pre-

1           sente en una proporción del 0,5 % en peso como mínimo, calculado sobre el peso total de la composición y no superior al 95 % en peso.

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

10           En una realización de una composición farmacéutica de esta invención, el vehículo sólido es una cápsula que puede ser del tipo ordinario de gelatina. En las cápsulas habrá alrededor de 5 a 90 % en peso de un compuesto de la invención y 95 a 10 % de un vehículo. En otra realización, el ingrediente activo se forma en tabletas con o sin coadyuvantes. Todavía en otra realización, el ingrediente activo se coloca en bolsitas de polvo y se emplea. Estas cápsulas, tabletas y polvos generalmente contienen alrededor del 1 al 95 % y preferiblemente del 5 al 90 % en peso de ingrediente activo. Estas formas de dosificación contienen preferiblemente alrededor de 5 a 500 mg de ingrediente activo, siendo la cantidad más preferida de 7 a 250 mg aproximadamente.

20           Como ya se ha indicado, el vehículo farmacéutico puede ser un líquido estéril tal como agua y aceite, incluidos los aceites de petróleo y de origen animal, vegetal y sintético, por ejemplo aceite de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. En general, los vehícu-

25

1 los líquidos preferidos son el agua, solución salina, dex-  
trosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares similares  
y glicoles como propilenglicol o polietilenglicol, especial-  
mente para las soluciones inyectables. Las soluciones inyec-  
5 tables estériles, como las de solución salina, normalmente  
contienen alrededor de 0,5 a 25 % y preferiblemente alrede-  
dor de 1 a 10 % en peso del ingrediente activo.

Como ya se ha dicho, la administración oral puede  
realizarse con una suspensión o jarabe adecuados, donde el  
10 ingrediente activo normalmente constituye alrededor de 0,7  
a 10 % y preferiblemente alrededor de 1 a 5 % en peso. El vehí-  
culo farmacéutico en esta composición puede ser un vehículo  
acuoso tal como agua aromatizada, un jarabe o un mucílago far-  
macéutico.

15 Los vehículos farmacéuticos adecuados están descritos  
en la obra "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W.  
Martin, conocido texto de referencia en este campo.

Los siguientes ejemplos ilustrarán mejor la prepara-  
ción de las composiciones farmacéuticas de esta invención.

20

#### EJEMPLO C

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias lle-  
nando cápsulas de gelatina dura de dos piezas, corrientes,  
cada una con 250 mg de 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-  
25 furil)urea en polvo, 110 mg de lactosa, 32 mg de talco y  
8 mg de estearato magnésico.

1

EJEMPLO D

Se prepara una mezcla de 1-terc-amil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)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 éter de petróleo y se secan.

5

EJEMPLO E

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 magnésico, 11 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón de maíz y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados para mejorar el sabor o retrasar la absorción.

10

15

EJEMPLO F

Se prepara una composición parenteral adecuada para ser administrada por inyección agitando 1,5% en peso de 1-(1-metilciclopentil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea en propilenglicol al 10% en volumen en agua. La solución se esteriliza por filtración.

20

EJEMPLO G

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5 ml contienen 50 mg de 1-terc-butil-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)urea finamente dividida, 500 mg

25

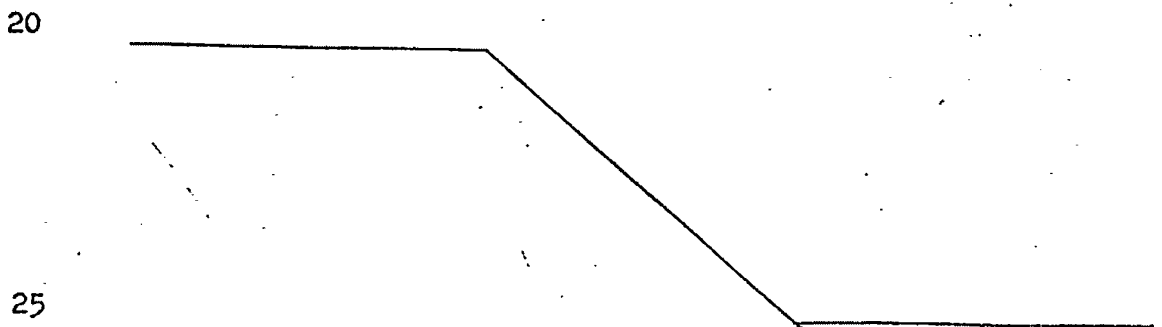
1 de goma arábica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, Farmacopea de Estados Unidos, 5 mg de sacarina sódica y 0,025 ml de tintura de vainilla.

EJEMPLO H

5 Se prepara una composición parenteral adecuada para ser administrada por inyección disolviendo un 1 % en peso de 1-(terc-butil)-3-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furil)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.

10 Puede prepararse una amplia variedad de composiciones dentro de esta invención empleando otros compuestos de la misma, incluyendo específicamente aunque sin limitarse a ellos, los compuestos antes citados en lugar de los compuestos citados en los Ejemplos G-H anteriores y utilizando otros vehículos farmacéuticos adecuados muy conocidos y descritos en el texto de Martin antes mencionado.

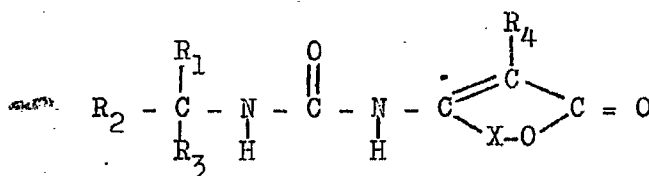
15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto furilo seleccionado entre

(a) compuestos de fórmula.



donde

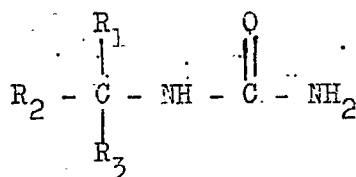
10  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son alquilo  $C_1-C_4$ , alqueniilo  $C_2-C_4$  o alqui-  
nilo  $C_2-C_4$ , con las condiciones de que el número to-  
tal de átomos de carbono de  $R_1$  más  $R_2$  más  $R_3$  no de-  
be ser superior a 6, no más de uno de los radicales  
 $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es alquiniilo y dos de los radicales  $R_1$ ,  
15  $R_2$  y  $R_3$  pueden estar unidos para formar un grupo ci-  
cloalquilo o cicloalqueniilo;

X es  $-CH_2-$ , metil-metileno, etil-metileno, propil-metil-  
eno o butil-metileno y

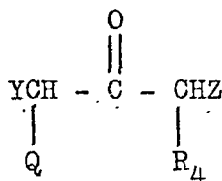
$R_4$  es hidrógeno o metilo, con la condición de que, cuan-  
do  $R_4$  es metilo, X es metileno; y

20 (b) sales de sodio, potasio o calcio de los compues-  
tos de (a) donde X es metileno, metil-metileno o etil-metil-  
eno caracterizado porque comprende hacer reaccionar un com-  
puesto de fórmula:

25



5 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son tal y como se definen anteriormente con un compuesto de fórmula:



10 donde Q es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo e Y es halógeno y Z es un grupo éster - COOR; Y y Z tomados juntos son un éster interno - O (o) C - y donde  $R_4$  es hidrógeno o metilo, con la condición de que cuando  $R_4$  es metilo, Q es hidrógeno y cuando Q es metilo, etilo, propilo o butilo,  $R_4$  es hidrógeno.

20 2. 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 UN COMPUESTO FURILIO.

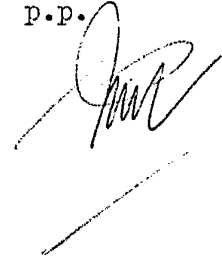
---

1

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

5

Madrid 16 de abril de 1975  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.



10

15

20

25