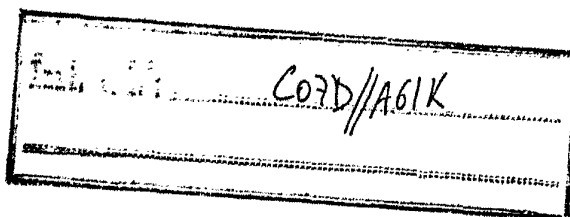


440,379



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INTRODUCCION

Solicitante: McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED.

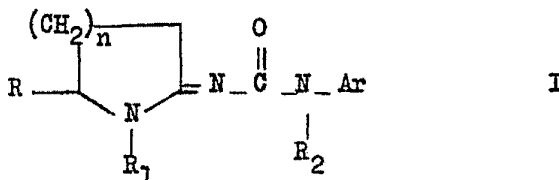
Domicilio: Camp Hill Road, FORT WASHINGTON,  
Pennsylvania, Estados Unidos.

Enunciado: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRROLIDILI  
DENUREAS, PIPERIDILIDENUREAS Y  
HEXAHIDROAZEPINILIDENUREAS.

---

1 La presente invención se refiere a pirrolidilidenureas,  
piperidilidenureas y hexahidroazepinilidenureas que ejercen  
un efecto depresor sobre el sistema nervioso central. La so-  
licitud de patente suiza No. 11.853/68 y la patente de los  
5 Estados Unidos de América No. 3.564.010, que son las que más  
tienen que ver con la presente invención, describen unas pi-  
rrolidilidenureas que llevan dos sustituyentes cíclicos que  
ocupan la posición 3 del ciclo de pirrolidina cuyo átomo de  
nitrógeno no está sustituido. Por el contrario, las pirro-  
10 lidilidenureas de la invención no llevan sustituyente en la  
posición 3 del ciclo de pirrolidina y, además, el átomo de  
nitrógeno de éste ciclo lleva un radical alquilo inferior o  
bencilo.

15 Las nuevas pirrolidilidenureas, piperidilidenureas y  
hexahidroazepinilidenureas de la invención responden a la  
fórmula:



20

donde n tiene un valor de 1, 2 o 3, R representa el átomo de  
hidrógeno o un radical alquilo inferior y preferentemente el  
radical metilo, R<sub>1</sub> representa un radical alquilo inferior o  
bencilo, R<sub>2</sub> representa el átomo de hidrógeno o un radical  
25 alquilo inferior y preferentemente metilo y Ar representa

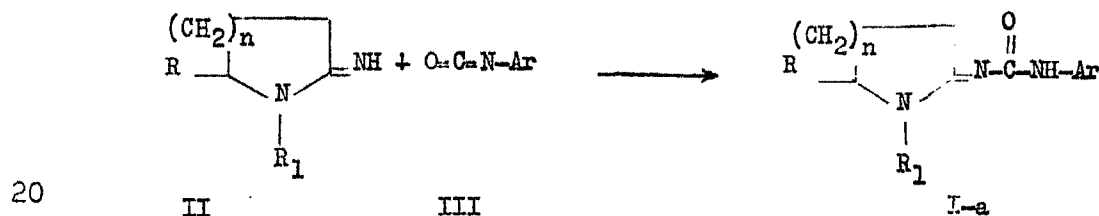
1 un radical fenilo, naftilo, monohalogenofenilo, dihalofeno-  
fenilo, trihalogenofenilo, mono(alquilo inferior)fenilo, di  
(alquilo inferior)fenilo, tri(alquilo inferior)fenilo, mono  
5 (alcoxi inferior)fenilo, di(alcoxi inferior)fenilo, tri(al-  
coxi inferior)fenilo, mono(trifluormetilo)fenilo, di(trifluor-  
metilo)fenilo, nitrofenilo, cianofenilo, metiltiofenilo, (al-  
quilo inferior)carbonilfenilo, benziloxifenilo, (alquilo infe-  
rior)halogenofenilo, (alcoxi inferior)halogenofenilo, benzil-  
oxihalogenofenilo, trifluormetilhalogenofenilo o nitrohalo-  
10 genofenilo, entendiéndose que, cuando n tiene un valor de 2  
o 3, R representa el átomo de hidrógeno y R<sub>1</sub> representa un  
radical alquilo inferior.

Las sales de adición de ácidos terapéuticamente acti-  
vos de los compuestos de fórmula I anteriormente mencionada  
15 son objeto igualmente de la presente invención.

Para los fines de la invención, se califica como "in-  
feriores" los radicales alquilo y alcoxi de cadena recta o  
ramificada con aproximadamente 1 a 5 átomos de carbono, como  
sucede, por ejemplo, con los radicales metilo, etilo, propilo,  
20 isopropilo, butilo, pentilo y otros radicales alquilo corres-  
pondientes y, respectivamente, los radicales alcoxi co-  
rrespondientes tales como metoxi, etoxi, etc. Por "átomos  
de halógeno", se entienden los átomos de bromo, flúor, yo-  
do y cloro.

25 Las pirrolidilidenureas, piperidilidenureas y hexahi-

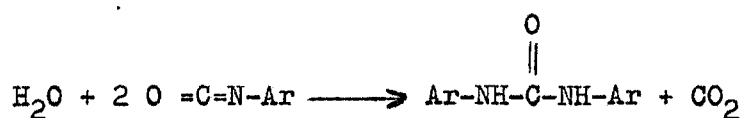
1 droazepinilidenureas de fórmula I donde  $R_2$  representa el  
átomo de hidrógeno se obtienen fácilmente por reacción de  
una 2-iminopirrolidina, 2-iminopiperidina o 2-iminohexahidro-  
azepina adecuada de fórmula II, denominada igualmente 2-imi-  
5 notetrametilenimina, 2-iminopentametilenimina o 2-iminohexa-  
metilenimina, respectivamente, con un fenilisocianato o naf-  
tilisocianato adecuado de fórmula III, tomando preferente-  
mente cantidades equimoleculares en un disolvente no hidroxila-  
do, como un hidrocarburo aromático tal como el benceno,  
10 tolueno y xileno, entre otros, un éter tal como el dioxano,  
el éter dietílico o el tetrahidrofurano, entre otros, o un  
hidrocarburo halogenado tal como el cloruro de metileno o  
el cloroformo, entre otros. Por lo general, no es necesario  
aplicar un calentamiento externo para mejorar la velocidad  
15 de reacción. La reacción descrita anteriormente puede ilus-  
trarse por el esquema dado a continuación:



Los compuestos de la invención de fórmula I donde  $R_2$  repre-  
senta el radical alquilo inferior se pueden preparar por aci-  
lación de un compuesto de fórmula II con un halogenuro de  
carbamoilo adecuado de fórmula IV, preferentemente con 2  
25 equivalentes molares del compuesto de fórmula II con rela-



1 donde HX representa un ácido típico tal como el  
cloruro de hidrógeno, el bromuro de hidrógeno, el ácido  
fluobórico y así sucesivamente. Un modo operacional típico  
para la preparación de las sales de fórmula V se proporció  
5 na en el ejemplo 45. La sal se convierte fácilmente en la  
base mediante tratamiento con un alcali adecuado tal como  
un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo,  
entre otros, pero es preferible tomar un akali fuerte tal  
como el hidróxido de sodio al 10-50% en un disolvente apró-  
10 tico tal como el benceno o el éter, entre otros. Por lo ge-  
neral, se recurre igualmente a una cantidad muy pequeña de  
agua. La base libre resultante de fórmula II permanece en  
solución en el disolvente aprótico y esta solución orgánica  
se utiliza tal cual para las operaciones descritas anterior-  
15 mente. Sin embargo, antes de la utilización de la solución  
orgánica ésta se trata por medio de un agente desecante tal  
como el carbonato de potasio para la eliminación del agua  
subsistente eventualmente la cual podría perturbar la reac-  
ción ulterior con los isocianatos de fórmula III según el es-  
20 quema que se da a continuación:

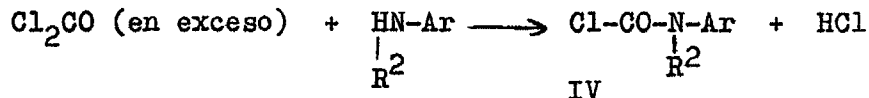


III

25 Muchos de los fenilisocianatos de fórmula III son conocidos

1 y, si no, pueden prepararse de acuerdo con las técnicas  
descritas previamente en la literatura, por ejemplo según  
K. Inukai y Y.Maki, Kogyo Kagaku Zasshi, 67 (6), 807 -809  
(1964) y Kogyo Kagaku Zasshi, 70 (4), 491-494 (1967), o  
5 bien según J.G. Lombardino y C.F. Gerber, J. Med. Chem.,  
7, 101 (1964). Así, de acuerdo con estas técnicas, se pueden  
obtener fenilisocyanatos tales como el 2,6-dibromofenilisoc-  
cianato, que funde a 68-70° C, el 3,5-diclorofenilisocianato,  
que funde a 84-88°C., el 2,6-dimetoxifenilisocianato, que  
10 funde a 32-35°C, el 3,4-dimetoxifenilisocianato, el 3,4,5-  
trimetoxifenilisocianato y el 3-trifluormetilisocianato,  
entre otros, al igual que otros derivados similares a los  
fenilisocyanatos que responden a la fórmula III.

Los cloruros de carbamoilo de fórmula IV se pueden  
15 preparar de acuerdo con la técnica de la Patente de los Es-  
tados Unidos de America nº 2.449.440. De acuerdo con esta téc-  
nica, se hace reaccionar una anilina adecuada de fórmula (R<sub>2</sub>)  
HN-Ar, donde Ar tiene el significado que le ha sido dado ante-  
riormente y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo inferior, con un  
20 exceso de fosgeno para obtener el cloruro de carbamoilo corres-  
pondiente de fórmula IV de acuerdo con el esquema dado a continuación



Los compuestos de la invención que responden a la  
25 fórmula I muestran tener unas propiedades farmacológicas

1       útiles, como se desprende de uno o varios de los ensayos dados  
a continuación de la actividad depresora en el sistema ner-  
vioso central en animales de laboratorio.

Ensayo A

5               El ensayo de la actividad ansiolítica descrito por I.  
Geller en Psychosomatic Medicine, eds. J.H. Nadine y J.H.  
Moyer (Lealt Febiger, Philadelphie) página 267 (1962), se  
realiza de acuerdo con la variante descrita por D.L. Matgules  
y L. Stein en Psychopharmacologia (Berlin), 13, páginas 74 a  
10       80 (1968). Se estudia la actividad ansiolítica del compuesto  
ensayado en la rata estudiando esta cada día, durante 5 días,  
después de la inyección por vía intraperitoneal del compuesto  
a unas dosis que varían por lo general de 10 a 25 mg por kg  
de peso del cuerpo y observando el efecto del compuesto por  
15       la frecuencia con la cual el animal empuja un pedal cuando  
recibe un alimento como recompensa. La técnica consiste en  
determinar el efecto de un compuesto ensayado, sobre la base  
de respuestas asociadas con un castigo o con una recompensa.  
Se adiestran ratas hambrientas a empujar un pedal recibiendo  
20       como recompensa alimento, es decir que la rata recibe una  
cuchara llena de leche por término medio cada dos minutos  
(escala de intervalos variables: I.V. II). Al cabo de 12 mi-  
nutos de este régimen, se mantiene durante 3 minutos una  
señal que avisa la recompensa y el castigo simultáneos de  
25       cada presión del pedal (una cuchara llena de leche se pre-

1       senta y va acompañada por un choque eléctrico comunicado  
por el suelo enrejillado, por cada presión del pedal). La  
duración del choque es de 0,2 milésimas de segundo y su in-  
tensidad varia de 0,5 a 3,5 miliamperios. Cada rata se somete  
5       de 4 a 6 series alternas de periodos sin castigo, durante las  
cuales solo se administra la leche, y periodos con castigo,  
durante los cuales el choque se dá con la leche. Las respues-  
tas testigo se determinan para cada rata después de la in-  
yección por via intraperitoneal de una solución fisiológica,  
10       diaria durante 5 días. Cada rata se observa en el mismo mo-  
mento de la jornada y en la misma cámara de ensayo. Se re-  
gistran las respuestas mientras que las recompensas (leche)  
y los castigos (choque) son accionados por medio de un dis-  
positivo automático apropiado.

15       Ensayo B

Se estudia el efecto de relajación en los músculos  
ejercido por el compuesto ensayado sobre la contracción in-  
ducida por la estriknina de la forma descrita por M.J. Orloff  
y colaboradores en Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 70, 254  
20       (1949) con la variante descrita por G. Ohen y B. Bohner en  
J. Pharmacol. and Expt. Therap., 117, 142 (1956). Se obser-  
va la actividad antagonista de la estriknina en el ratón  
para dosis orales de aproximadamente 25 a 500 mg por kg. de  
peso del cuerpo determinando el efecto del compuesto sobre  
25       el umbral de la contracción inducida por la estriknina.

1     Ensayo C

          Se realiza el ensayo de la actividad anticonvulsiva, el cual se trata de un ensayo de contracción por electrochoque superior al máximo, como se ha descrito por E.A. Swinyard y colaboradores en J. Pharmacol. Expt. Therap., 106, 319 (1952). Para este ensayo, se administra por via oral el compuesto ensayado en ratones, a razón generalmente de 25 a 500 mg por Kg. de peso del cuerpo, y se observa el efecto de bloqueo del compuesto sobre la contracción del músculo extensor tónico después de haber sometido al animal al efecto de una corriente superior al máximo.

10     Ensayo D

          Se realiza el ensayo sobre el comportamiento del ratón de la forma descrita por S. Irwin en la Conferencia de Gordon Research sobre Química Medicinal, 1959, página 133. Para este ensayo, se observan síntomas tales como la ataxia, la disminución de la actividad motriz y la pérdida del reflejo de enderezamiento después de la administración por via intraperitoneal al ratón del compuesto ensayado a razón de 10 a 300 mg por kg de peso del cuerpo.

20             La tabla dada a continuación indica el efecto sobre el sistema nervioso central de algunos compuestos de la invención en función de su respuesta relativa positiva en uno u otro de los ensayos anteriormente mencionados. Conviene  
25     notar que los compuestos reseñados en esta tabla solo se dan

1 a título ilustrativo para mostrar las propiedades útiles de todos los compuestos de fórmula I.

	Compuesto del Ejemplo No.	Actividad en el ensayo	Compuesto del Ejemplo No.	Actividad en el ensayo
5	1	A	3.e	B - D
	2	D	3.f	B - D
	2.a	B - D	3.g	C
	3	A	9	B - D
	3.a	B - D	9.a	B - D
10	2.b	A	9.b	B - D
	2.c	D	9.c	C
	2.d	B - D	9.c	C
	2.c	A	8	C
	3.b	B - D	3.h	B - D
15	2.f	B - D	3.i	B - D
	3.d	C	3.j	B - D
	2.g	C	3.k	A
	2.h	B - D	3.l	C
	3.c	B - D	10	A
20	2.i	A	3.m	A
	2.j	B - D	11	C
	2.k	B - D	12	C
	2.l	B - D	13	B - D
	2.m	C	18	C
25	3.d	D	19.a	D

1	Compuesto del Ejemplo No.	Actividad en el ensayo	Compuesto del Ejemplo No.	Actividad en el ensayo
	5	C	2.n	C
	6	A	3.n	B - D
5	7	C	23	B - D
			25	B - D
			29a	C
			29c	C

10           Es posible convertir los compuestos de fórmula I de la invención, en forma de base libre, en las sales de adición de ácidos terapéuticamente activos y farmacéuticamente aceptables correspondientes, mediante reacción con un ácido inorgánico adecuado tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o un ácido similar, o con un ácido orgánico adecuado tal como el ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, tartrico, cítrico, sulfámico, o ascórbico o un ácido similar. Resulta igualmente posible convertir las sales de adición de ácidos en la base libre correspondiente de la forma habitual por medio de un

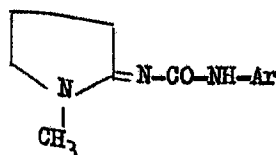
15

20           alcali apropiado.

          Unos ejemplos típicos de compuestos de fórmula I, donde n tiene un valor de 1, R representa el átomo de hidrógeno y R<sub>1</sub> representa el radical metilo, que pueden prepararse de acuerdo con la presente invención, se dan a continuación.

25

1



Radical Ar	Forma del compuesto	Punto de fusión, °C
o-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Base	91- 93
m-I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Base	144-145
2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Sulfato	243-245
o-iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Clorhidrato	163-165
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Base	147-148
2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Base	108-110
4-Cl-2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Base	134-135,5
2,4-diCl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Base	153-155
5-Cl-2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Base	161-163

15

La invención se ilustra sin limitarse por los ejemplos siguientes, en los cuales las partes se dan sobre la base ponderal, salvo indicación contraria.

EJEMPLO 1

1-(1-Metil-2-pirrolidiliden)-3-fenilurea.

20

Se disuelven 4,9 g (0,05 moles) de 2-imino-1-metil-pirrolidina en benceno anhidro, luego se añaden gota a gota bajo agitación 5,96 g (0,05 moles) de fenilisocianato, lo cual provoca un desprendimiento de calor. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. Se recoge la 1-(1-metil-2-pirrolidiliden)-3-fenilurea sólida resultante, que funde a

25

1 140 - 144°C, que se recristaliza en metanol para obtener el compuesto puro que funde a 146 - 147,5°C.

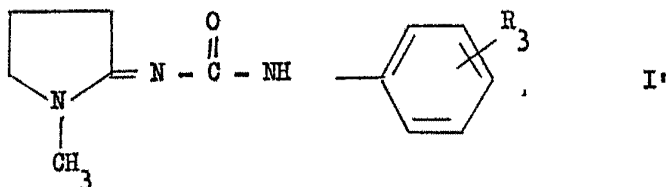
EJEMPLO 2.

1-(1-Metil-2-pirrolidiliden)-3-(3,4-dimetoxifenil)urea.

5 Se disuelven 5,4 g (0,055 moles) de 2-imino-1-metil-pirrolidina en benceno seco, luego se añaden gota a gota 9,85 g (0,055 moles) de 3,4-dimetoxifenilisocianato (preparado de acuerdo con J.G. Lombardino y G.T. Gerber, J. Med. Chem., 7, Enero 1964, página 101) en solución en benceno  
10 seco. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente hasta el día siguiente, a saber durante aproximadamente 16 horas. Se evapora el disolvente a vacío y se tritura el residuo, que se solidifica al producirse el enfriamiento, en presencia de metanol anhidro. Por recristalizaciones repeti-  
15 das en metanol, se obtiene la 1-(1-metil-2-pirrolidiliden)-3-(3,4-dimetoxifenil)urea pura, que funde a 118 - 120°C.

Repetiendo el modo operatorio anteriormente mencionado, pero substituyendo el 3,4-dimetoxifenilisocianato por una cantidad equivalente del fenilisocianato apropiado de  
20 fórmula III, se obtienen los compuestos de fórmula I' indicados en la tabla dada a continuación.

1



5

No. del compuesto	R <sub>3</sub>	P.F., °C
2.a	p-Cl	142-144
2.b	m-Cl	137-138
2.c	p-Br	136-138
10 2.e	p-CF <sub>3</sub>	130-132
2.f	4-Cl-3-CF <sub>3</sub>	175
2.g	3,5-di-CF <sub>3</sub>	165-166,5
2.h	2,6-di-CH <sub>3</sub>	119-120
2.i	m-CH <sub>3</sub>	149-151
15 2.j	m-OCH <sub>3</sub>	128-129,5
2.k	2-Cl-6-CH <sub>3</sub>	103-105,5
2.l	m-CF <sub>3</sub>	155-156,5
2.m	4-o-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	140-142
2.n	o-CH <sub>3</sub>	91- 93
20 2.o	3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub>	

EJEMPLO 3.

1-(1-Metil-2-pirrolidiliden)-3-p-nitrofenilurea

25 A una suspensión de 6,73 g (0,05 moles) de clorhidrato de 1-metil-2-iminopirrolidina en 100 ml de benceno, se añaden 2 ml de agua, luego 5 ml de hidróxido de sodio al 50%. Des-

1       pués de 5 minutos de agitación, se separa la fase bencénica  
por decantación y se añade a la misma un exceso de carbonato  
de potasio anhidro. Se repiten las operaciones en dos tomas  
5       con fracciones de 75 ml de benceno fresco. Se separa rápida-  
mente por filtración el agente desecante de los extractos  
combinados (con envuelta del producto vendido bajo el nombre  
de Dicalite y bajo vacío). Se añade al filtrado, en una vez,  
bajo agitación 8,21 g (0,05 moles) de p-nitrofenilisocianato  
10       en una solución en benceno, filtrándose antes de su utiliza-  
ción la solución de isocianato. Después de una hora de agita-  
ción, se recoge la 1-(1-metil-2-pirrolidiliden)-3-p-nitrofe-  
nilurea sólida que se seca para obtener el producto que fun-  
de a 180 - 182°C. Por recristalización en una mezcla de ace-  
tona y metanol, se obtiene el producto puro que funde a 182 -  
15       183°C.

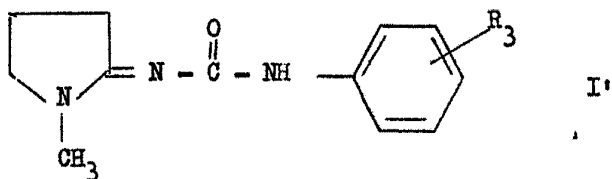
Se repite el modo operatorio general del ejemplo 3  
sustituyendo el p-nitrofenilisocianato por una cantidad equi-  
valente de fenilisocianato adecuada de fórmula III para ob-  
tener los compuestos de fórmula I' indicados en la tabla dada  
20       a continuación:

---

25

---

1



5

No. del compuesto	R <sub>3</sub>	P.F., °C
3.a	p-CH <sub>3</sub>	136-137
3.b	2,6-di-Cl	134-136
3.c	2,5-di-Cl	148-150,5
3.d	p-SCH <sub>3</sub>	141-144
10 3.e	2,6-di-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	71- 73
3.f	2,6-di-Br	115-117
3.g	2,6-di-OCH <sub>3</sub>	114-117
3.h	3,5-di-Cl	157-159
3.i	2,4,6-tri-Br	165-167,5
15 3.j	2,4,6-tri-Cl	160-162
3.k	3-Br	138-140
3.l.	2,4,6-tri-CH <sub>3</sub>	121-123
3.m	m-F	142-143
3.n	3,4-di-Cl	160-161
20 3.o	m-CN	145-147

EJEMPLO 4.

1-Metil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-fenilurea

25 Se convirtieron en la base libre 13,46 g (0,1 moles) de clorhidrato de 2-imino-1-metilpirrolidina mediante adición de 10 ml de hidróxido sódico al 50% y extracción en ben-

1 ceno. Después de secarlo sobre carbonato potásico, se agita  
la fase bencénica a la temperatura ambiente y se le añade  
gota a gota una solución de 8,48 g (0,05 moles) de cloruro  
de N-metilfenilcarbamoilo (preparado de acuerdo con la téc-  
5 nica descrita en la patente de los Estados Unidos de América  
No. 2.449.440), en benceno anhidro. La solución se turbia y  
luego se separa un sólido de la solución por precipitación.  
La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta el día  
siguiente y luego se filtra. Se lleva el filtrado a sequedad  
10 bajo vacío para obtener un residuo aceitoso que se disuelve  
en hexano caliente, y luego se filtra la solución en caliente.  
El filtrado se enfría y se induce la cristalización por ras-  
padura para obtener cristales que se recogen y que se recrís-  
talizan en hexano con el fin de aislar la 1-metil-3-(1-metil-  
15 2-pirrolidiliden)-1-fenilurea pura, que funde a 27,5 - 30°C.

EJEMPLO 5

1-(1-n-Butil-2-pirrolidiliden)-3-(2,6-dimetilfenil)urea.

Se convierten 15,97 g (0,05 moles) de la sal del ácido  
ciclohexilsulfámico de la 1-n-butil-2-iminopirrolidina de la  
20 forma habitual para obtener 7,01 g (0,05 moles) de la base  
libre. Después del secado sobre carbonato potásico, se filtra  
la solución bencénica a través de la tierra de diatomeas y  
se le añade 7,36 g (0,05 moles) de 2,6-dimetilfenilisocianato.  
Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente  
25 durante 3 horas y 30 minutos y luego se evapora a sequedad

1       bajo vacio para obtener un residuo aceitoso el cual se cris-  
taliza por enfriamiento. Por recrystalización en acetato de  
etilo, se obtiene la 1-(1-n-butyl-2-pyrrolidylidene)-3-(2,6-  
dimethylphenyl)urea pura, que funde a 93-95°C.

5       EJEMPLO 6

1-(1-n-Butyl-2-pyrrolidylidene)-3-(m-chlorophenyl)urea

Se convirtieron 15,97 g (0,05 moles) de la sal del  
ácido ciclohexylsulfámico de la 1-n-butyl-2-iminopyrrolidina  
en la base libre, que se obtiene a razón de 7,01 g (0,05  
10       moles) del modo habitual. La solución bencénica se seca sobre  
carbonato potásico y se filtra sobre tierra de diatomeas, y  
luego se añaden 7,68 g (0,05 moles) de m-clorofenylisocianato.  
La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 150 minu-  
tos, se lleva a sequedad bajo vacio para obtener la 1-(1-n-  
15       butyl-2-pyrrolidylidene)-3-(m-chlorophenyl)urea en forma de un  
residuo sólido. Por recrystalización en acetato de etilo, se  
obtiene el producto puro que funde a 94 - 96°C.

EJEMPLO 7

20       Clorhidrato de 1-(1-n-butyl-2-pyrrolidylidene)-3-(2-chloro-5-  
trifluoromethylphenyl)urea.

Se convirtieron 7,99 g (0,025 moles) de la sal del  
ácido ciclohexylsulfámico de la 1-n-butyl-2-iminopyrrolidina  
en la base libre, que se obtiene a razón de 3,5 g (0,025 moles)  
del modo habitual. Después del secado sobre carbonato potási-  
25       co, se filtra la solución bencénica sobre tierra de diatomeas

1 y se le añaden 5,54 g (0,025 moles) de 2-cloro-5-trifluorme-  
tilfenilisocianato. Se agita la mezcla de reacción a la tem-  
peratura ambiente durante 3 horas y luego se evapora a seque-  
5 liza al producirse el enfriamiento para dar la 1-(1-n-butil-  
2-pirrolidiliden)-3-(2-cloro-5-trifluormetilfenil)urea, que  
funde a 40 - 45°C. Por conversión en clorhidrato, se obtiene  
un sólido blanco que funde a 178-180°C. Por recristalización  
del clorhidrato en metanol, se obtiene la sal pura que funde  
10 a 177-179°C.

EJEMPLO 8

Clorhidrato de 1-(1-n-butil-2-pirrolidiliden)-3-(3-cloro-2-  
metilfenil)urea hidratado.

Se convirtieron 7,99 g (0,025 moles) de la sal del  
15 ácido ciclohexilsulfámico de la 1-n-butil-2-iminopirrolidina  
en la base libre que se obtiene a razón de 3,5 g (0,025 moles)  
por adición de 2,5 ml de hidróxido sódico al 50% a una sus-  
pensión acuosa de la sal, y luego extracción con benceno.  
Después del secado sobre carbonato potásico, se filtra la  
20 solución bencénica sobre tierra de diatomeas y se le añaden  
4,19 g (0,025 moles) de 3-cloro-2-metilfenilisocianato. Se  
agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante  
3 horas y luego se lleva a sequedad bajo vacío para obtener  
un residuo aceitoso de 1-(1-n-butil-2-pirrolidiliden)-3-(3-  
25 cloro-2-metilfenil)urea que se disuelve en éter y que se

1 convierte entonces en el clorhidrato. Por recristalización  
en una mezcla de éter y metanol, se obtiene el clorhidrato  
de 1-(1-n-butil-2-pirrolidiliden)-3-(3-cloro-2-metilfenil)  
urea hidratado, que funde a 126-128°C.

5 EJEMPLO 9.

1-(1-Bencil-2-pirrolidiliden)-3-(m-clorofenil)urea

Se convirtieron 6,55 g (0,025 moles) de fluoborato  
de la 1-bencil-2-iminopirrolidina en la base libre, obtenida  
a razón de 4,36 g (0,025 moles, o sea una conversión del 100%)  
10 mediante adición de 5 ml de hidróxido sódico al 50% a una sus-  
pensión acuosa de la sal, y a continuación extracción con  
benceno. Después del secado del carbonato potásico, se fil-  
tra la solución bencénica sobre tierra de diatomeas y se aña-  
de al filtrado 3,84 g (0,025 moles) de m-clorofenilisocia-  
15 nato en solución en benceno anhidro. La mezcla de reac-  
ción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, y  
luego se lleva a sequedad bajo vacío para obtener un residuo  
aceitoso que cristaliza finalmente. Por recristalizaciones  
en una mezcla de acetona y éter de petróleo, se obtiene la  
20 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-(m-clorofenil)urea pura, que  
funde a 91-93°C.

Aplicando el modo operatorio general del ejemplo 9  
y substituyendo el m-clorofenilisocianato por una cantidad  
equivalente del fenilisocianato adecuado, se obtienen las  
25 pirrolidilidenureas de fórmula I dadas a continuación:

1            la 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-(3-cloro-4-fluoro-  
fenil)urea, que funde a 131-132°C (compuesto 9.a)

            la 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-(4-metiltiofenil)-  
urea, que funde a 113-115°C (compuesto 9.b)

5            el clorhidrato de 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-  
(m-trifluormetilfenil)urea, que funde a 164-165°C (compues-  
to 9.c).

            el clorhidrato de 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-  
(2,6-dimetilfenil)urea, que funde a 185-195°C (compuesto 9.d).

10    EJEMPLO 10.

1-m-Clorofenil-3-(1-etil-2-pirrolidiliden)urea.

            Se convirtieron 7,43 g (0,05 moles) del clorhidrato  
de 1-etil-2-iminopirrolidina en la base libre, obtenida a  
razón de 5,6 g (0,05 moles), por adición de 7 ml de hidróxido  
15    sódico al 50% a una suspensión acuosa de la sal que contiene  
la cantidad mínima de agua, y luego extracción con benceno.  
Después del secado sobre carbonato potásico, la solución ben-  
cénica se agita a temperatura ambiente y se añaden 7,68 g  
(0,05 moles) de m-clorofenilisocianato en solución en ben-  
20    ceno anhidro. La mezcla se agita durante 1 hora y 45 minutos,  
y luego se evapora el disolvente a vacío para obtener la 1-  
m-clorofenil-3-(1-etil-2-pirrolidiliden)urea bajo la forma  
de un residuo sólido. Por recristalizaciones en acetato de  
etilo, se obtiene el producto puro, que funde a 122-124°C.

25

1 EJEMPLO 11

1-(2,6-Dimetilfenil)-3-(1-etil-2-pirrolidiliden)urea

Se convirtieron 7,43 g (0,05 moles) del clorhidrato de 1-etil-2-iminopirrolidina en base libre que se obtiene a razón de 5,6 g (0,05 moles) en benceno del modo habitual. Se añaden entonces 7,35 g (0,05 moles) de 2,6-dimetilfenilisocianato en solución en benceno anhidro. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y 45 minutos, luego se evapora el disolvente a sequedad bajo vacio para obtener un residuo aceitoso. Se tritura este en presencia de acetato de etilo y se enfría la mezcla para obtener la 1-(2,6-dimetilfenil)-3-(1-etil-2-pirrolidiliden)urea sólida, que funde a 120-122°C. Por recristalización en acetona, se obtiene el compuesto puro, que funde a 121-123°C.

15 EJEMPLO 12

1-(2,6-Dimetilfenil)-3-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)urea

Se convirtieron 6,75 g (0,0337 moles) de la sal del ácido fluobórico de la 1,5-dimetil-2-iminopirrolidina en base libre en benceno del modo habitual. Se añaden entonces 4,96 g (0,0337 moles) de 2,6-dimetilfenilisocianato en solución en benceno anhidro. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y luego se evapora el disolvente a vacio para obtener un residuo aceitoso que cristaliza finalmente. Por recristalización en acetato de etilo, se obtiene la 1-(2,6-dimetilfenil)-3-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)urea, que fun-

1 de a 120-122°C.

EJEMPLO 13

1-m-Clorofenil-3-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)urea

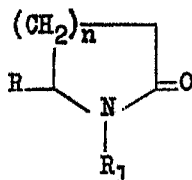
5 Se convirtieron 6,75 g (0,0337 moles) de la sal del ácido fluobórico de la 1,5-dimetil-2-iminopirrolidina en la base libre en benceno del modo habitual. Se añaden entonces 5,16g (0,0337 moles) de m-clorofenilisocianato en solución en benceno anhidro. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas, y luego se evapora el disolvente a vacío para obtener  
10 la 1-m-clorofenil-3-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)urea en forma de un residuo sólido, que funde a 129- 130°C. Después de recristalización en acetato de etilo, el punto de fusión es siempre de 129-130°C.

EJEMPLO 14

15 Este ejemplo describe un modo operatorio general para producir las sales de adición de ácidos de fórmula V. Primeramente, se prepara el fluoborato a partir del cual es posible obtener fácilmente las demás sales de adición de ácidos.

20 El fluoborato de trietiloxonio se prepara a razón de 0,6 moles a partir de 113,55 g (0,80 moles) de eterato de trifluoruro de boro y de 55,52 g (0,60 moles) de epiclorhidrina en éter anhidro según la técnica de Meerwein y colaboradores, Ann. 641, 1 (1961). Después de que se han lavado los cristales aceitosos mediante éter anhidro fresco por decanta-  
25 ción, se añaden 0,60 moles de la 2-pirrolidona o 2-piperidona

1 adecuada de fórmula:



donde n, R y R<sub>1</sub> tienen los significados dados anteriormente, a una solución de la sal de oxonio en cloruro de metileno anhidro. Después de la agitación durante aproximadamente 2 a 17 horas de acuerdo con el comportamiento particular de la reacción, se hace barbotear amoníaco anhidro en la mezcla de reacción a un regimen adecuado para asegurar el reflujo motivado por el calor de reacción después de la adición de amoníaco. Cuando la reacción inicial se atenúa, una nueva adición de amoníaco enfria la mezcla de reacción, que se agita entonces a la temperatura ambiente hasta el término de la reacción. La eliminación ulterior del amoníaco en exceso así como del disolvente, a vacío, proporciona un residuo de fluoborato de la 2-iminopirrolidina o 2-iminopiperidina, respectivamente, que se aísla y que se purifica mediante recristalizaciones clásicas a partir de disolventes adecuados. Se convirtió el fluoborato en la base libre correspondiente mediante reacción con un alcali fuerte, tal como el hidróxido de sodio del 10-50%, y extracción en un disolvente orgánico tal como el éter, el benceno o el cloruro de metileno, entre otros, y entonces es posible obtener otras sales de ácidos minerales u orgáni-

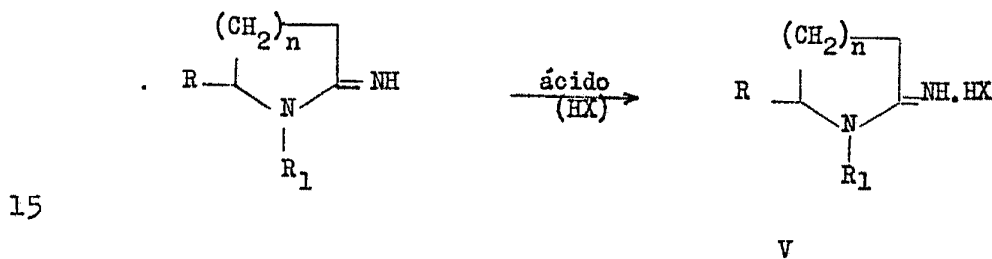
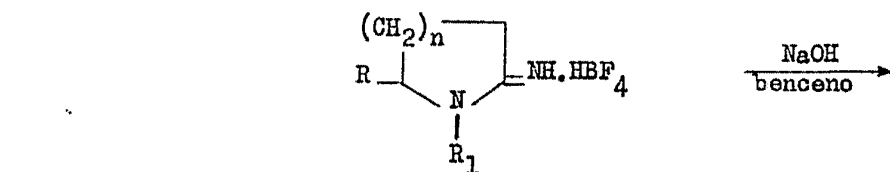
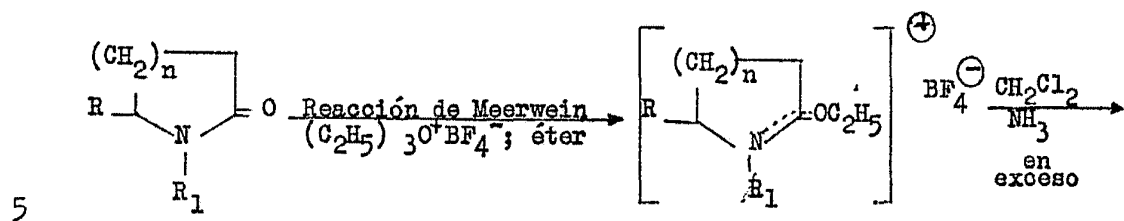
10

15

20

25

1       cos del modo habitual.




Aplicando el modo operatorio anteriormente mencionado, se pueden obtener sales de fórmula V, cuyos ejemplos se dan a continuación.

20

---

25

---

	M	R	R <sub>1</sub>	HX	Punto de fusión °C
	1	H	CH <sub>3</sub>	HF <sub>4</sub>	109-111
	1	H	CH <sub>3</sub>	HCl	186-189 *
5	1	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl	181-185
	1	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	HO <sub>3</sub> SNH 	110-114,5
	1	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HF <sub>4</sub>	112-114
	1	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl	203-204 *
10	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HF <sub>4</sub>	100-102
	2	H	CH <sub>3</sub>	HCl	**

\* - descrito por R. Kwok y colaboradores en J. Org. Chem.,  
32, 738 (1967).

\*\* - descrito por J. Renault en Ann. Chim. (Paris), 10, 135  
(1955).

EJEMPLO 15.

Se puede aplicar la técnica de adición de la anilina sobre el cloruro de carbamilo descrita en la patente de los Estados Unidos de América No. 2.449.440 para preparar los cloruros de N-(alquilo inferior) (fenil sustituido) carbamilo de fórmula IV dada a continuación, a partir de las anilinas adecuadamente sustituidas:

- el cloruro de N-etilfenilcarbamoilo,
- el cloruro de N-metil-(4-bromofenil)carbamoilo,
- el cloruro de N-n-butyl-(2-clorofenil)carbamoilo,

- 1 el cloruro de N-t-butil-(4-clorofenil)carbamoilo,  
el cloruro de N-etil-(2-cloro-4-nitrofenil)carbamoilo,  
el cloruro de N-isopropil-(4-clorofenil)carbamoilo,  
el cloruro de N-metil-(2,5-diclorofenil)carbamoilo,  
5 el cloruro de N-etil-(2-etilfenil) carbamoilo,  
el cloruro de N-metil-(2,5-dimetoxifenil) carbamoilo,  
el cloruro de N-metil-(3-trifluormetilfenil)carbamoilo, y  
el cloruro de N-metil-(3-metil-4-etilfenil)carbamoilo.

EJEMPLO 16.

- 10 Se repiten las operaciones del ejemplo 4, pero to-  
mando una cantidad equivalente de cada uno de los cloruros  
de N-(alquilo inferior)(fenil sustituido)carbamoilo obteni-  
dos en el ejemplo 15 para preparar respectivamente los pro-  
ductos dados a continuación:

- 15 la 1-etil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-fenilurea,  
la 1-metil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(4-bromofenil)urea,  
la 1-n-butil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(2-clorofenil)urea,  
la 1-t-butil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(4-clorofenil)urea,  
la 1-etil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(2-cloro-4-nitro-fenil  
20 urea,  
la 1-isopropil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(4-clorofenil)-  
urea,  
la 1-metil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(2,5-diclorofenil)-  
urea,  
25 la 1-etil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(2-etilfenil)urea,

1 la 1-metil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(2,5-dimetoxifenil) urea,

la 1-metil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(2-trifluormetil-fenil)urea, y

5 la 1-metil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)-1-(3-metil-4-etil-fenil)urea.

EJEMPLO 17.

Por las operaciones del ejemplo 9 se desprende que los compuestos de la invención de fórmula I, donde R<sub>1</sub> representa el radical bencilo, son fáciles de obtener. Aplicando un modo operacional de este tipo, pero haciendo reaccionar una cantidad equivalente del fenilisocianato adecuado con la 1-bencil-2-iminopirrolidina, se obtienen respectivamente los compuestos dados a continuación:

15 la 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-fenilurea,

la 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-(3,4-dimetoxifenil)urea,

la 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-(4-nitrofenil)urea;

la 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-(2,4,6-triclorofenil)urea,

la 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-(4-benciloxifenil)urea,

20 la 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-(3-trifluormetil-4-clorofenil)urea, y

la 1-(1-bencil-2-pirrolidiliden)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)urea.

EJEMPLO 18.

1-Fenil-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea.

25 Se convirtieron 7,43 g (0,05 moles) del clorhidrato

1 de la 2-imino-1-metilpiperidina en la base libre mediante adición de 5 ml de hidróxido sódico al 50% a una suspensión acuosa de sal que comprende la cantidad mínima de agua, y luego se extracta con benceno. Después del secado sobre carbonato potásico, se agita la solución bencénica a temperatura ambiente y se le añade gota a gota 5,96 g (0,05 moles) de fenilisocianato en solución en benceno anhidro. La solución se pone turbia y por último un sólido precipita la solución. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente hasta el día siguiente, a saber durante aproximadamente 17 horas. Se recoge el sólido que funde a 145-158°C. Se lleva el filtrado a sequedad bajo vacío para obtener un suplemento sólido. Mediante recristalizaciones repetidas en metanol de los sólidos combinados, se obtiene la 1-fenil-3-(1-metil-2-piperidiliden) urea pura, que funde a 160-161°C.

EJEMPLO 19.

Aplicando el modo operatorio del ejemplo 18, pero tomando una cantidad equivalente del fenilisocianato adecuado, se obtienen las piperidilidenureas de fórmula I dadas a continuación:

- 20 la 1-(1-metil-2-piperidiliden)-3-(4-trifluorometilfenil)-urea, que funde a 154-155°C (compuesto 19.a),  
la 1-(4-clorofenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
la 1-(1-metil-2-piperidiliden)-3-(4-nitrofenil)urea,  
25 la 1-(4-benciloxifenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,

- 1 la 1-(2-cloro-6-metilfenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
la 1-(2,4,6-triclorofenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
la 1-(2,6-dibromofenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
la 1-(4-metiltiofenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
5 la 1-(3-metoxifenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
la 1-(2,6-dimetoxifenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
la 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
la 1-(2,6-dimetilfenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
la 1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea,  
10 la 1-(3,5-ditrifluormetilfenil)-3-(1-metil-2-piperidiliden)-  
urea,  
la 1-(2-cloro-3-trifluormetilfenil)-3-(1-metil-3-piperidiliden)-  
urea, y  
la 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3-(1-metil-3-piperidiliden)urea.

15 EJEMPLO 20

1-Metil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-fenilurea

Se convirtieron 14,8 g (0,1 moles) del clorhidrato de la 2-imino-1-metilpiperidina en la base libre mediante adición de 10 ml de hidróxido de sodio al 50% y extracción con benceno.  
20 Después del secado sobre carbonato potásico, se agita la fase bencénica a la temperatura ambiente y se le añade gota a gota 8,84 g (0,05 moles) de cloruro de N-metilfenilcarbamoilo (preparado de acuerdo con la técnica descrita en la patente de los Estados Unidos de América No. 2.449.440) en solución en  
25 benceno anhidro. La mezcla se agita a la temperatura ambiente

1 hasta el día siguiente, a saber durante aproximadamente 17  
horas, y luego se filtra. Se lleva el filtrado a sequedad  
bajo vacío y se disuelve el residuo en hexano con miras a la  
recristalización para obtener la 1-metil-3-(1-metil-2-pipe-  
5 ridiliden)-1-fenilurea.

EJEMPLO 21.

Se repiten las operaciones del ejemplo 20, pero toman-  
do una cantidad equivalente de cada cloruro de N-(alquilo  
inferior)(fenil sustituido)carbamoilo obtenido en el ejemplo  
10 15 para obtener respectivamente los productos dados a con-  
tinuación:

- la 1-etil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-fenilurea,
- la 1-metil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(4-bromofenil)urea,
- la 1-n-butil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(2-clorofenil)urea,
- 15 la 1-t-butil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(4-clorofenil)urea,
- la 1-etil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)  
urea,
- la 1-isopropil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(4-clorofenil)-  
urea,
- 20 la 1-metil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(2,5-diclorofenil)-  
urea,
- la 1-etil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(2-etilfenil)urea,
- la 1-metil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(2,5-dimetoxifenil)-  
urea,
- 25 la 1-metil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(2-trifluorometilfenil)

1 urea, y  
la 1-metil-3-(1-metil-2-piperidiliden)-1-(3-metil-4-etilfenil)  
urea.

EJEMPLO 22.

5 Se repiten las operaciones del ejemplo 12, pero toman-  
do una cantidad equivalente del fenilisocianato adecuada para  
obtener los compuestos dados a continuación:

la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-fenilurea,  
la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-p-trifluormetilfenilurea,  
10 la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-m-metoxifenilurea,  
la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-(4-benciloxifenil)urea,  
la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-(p-metiltiofenil)urea,  
la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-(2,4,6-tribromofenil)-  
urea,  
15 la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-(4-nitrofenil)urea,  
la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-  
urea,  
la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-  
urea,  
20 la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-(3-trifluormetil-4-  
clorofenil)urea, y  
la 1-(1,5-dimetil-2-pirrolidiliden)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)-  
urea,

EJEMPLO 23

25 1-(4-Benciloxi-3-clorofenil)-3-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-

1 urea.

Se agita a reflujo durante 8 horas,, y luego se enfrían hasta la temperatura ambiente 32,0 g (0,11 moles) de 4-benciloxi-3-clorobenzoato de etilo [ver Jones y Robinson en J. Chem. Soc. 3845 (1955)] en 25 ml de metanol y 20 ml de hidrazina al 95%. La mezcla se filtra y se seca el sólido resultante bajo vacío para obtener 29,4 g de hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-clorobenzoico (rendimiento del 96,7%), que funde a 168-171°C.

10 Se ponen 27,6 g (0,1 moles) de la hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-clorobenzoico en suspensión en 500 ml de ácido clorhídrico 1N, luego se enfría la mezcla hasta aproximadamente 0°C. Se añade una solución de 7,0 g de nitrito de sodio en 40 ml de agua a un régimen adecuado para mantener la temperatura a menos de 5°C. La mezcla se agita a 5°C durante 15 45 minutos, después se filtra y el precipitado se seca a vacío para obtener 27,8 g (rendimiento del 96,8%) de la azida del ácido 4-benciloxi-3-clorobenzoico.

20 Se calientan a reflujo 2,87 g (0,01 moles) de la azida del ácido 4-benciloxi-3-clorobenzoico secado adecuadamente a vacío a la temperatura ambiente en 25 ml de tolueno que ha sido secado en un tamiz molecular. Al cabo de 1 hora, la mezcla se homogeneiza y la solución presenta una banda intensa en el infrarrojo de 2300 cm<sup>-1</sup> debido al 4-benciloxi-3-cloro-25 fenilisocianato que tiende a separarse de la solución al pro-

1       ducirse el enfriamiento. Es posible tomar la solución tolué-  
nica recalentada tal cual para la etapa ulterior.

5       Una solución bencénica de 2-imino-1-metilpirrolidina  
obtenida a partir de 8,8 g (0,055 moles) de carbonato se seca  
sobre carbonato potásico, y luego se filtra la solución. Se  
añade al filtrado la solución toluénica caliente anteriormen-  
te mencionada de 4-benciloxi-3-clorofenilisocianato. Se agita  
la mezcla durante 15 minutos, y luego se elimina el disolven-  
te a vacío y se cristaliza el residuo mediante adición de éter.  
10       Por recristalización en una mezcla de etanol y éter, se ob-  
tiene un total de 12,6 g (rendimiento del 70,3%) de 1-(4-ben-  
ciloxi-3-clorofenil)-3-(1-metil-2-pirrolidiniliden)urea, que  
funde a 115-117°C.

EJEMPLO 24

15       1-(m-Acetilfenil)-3-(1-metil-2-pirrolidiniliden)urea

Se disuelven 13,5 g (0,1 moles) de m-aminoacetofenona  
en 50 ml de éter monometílico de dietilenglicol seco y se  
añade la solución a una solución saturada de fosgeno en 100  
ml de éter monometílico de dietilenglicol seco. Se calienta  
20       la mezcla a reflujo, continuado con un barboteo de fosgeno  
durante 4 horas. Se elimina el éter monometílico de dieti-  
lenglicol a vacío y se disuelve el residuo en benceno seco,  
se filtra la solución a través de un auxiliar de filtración  
y se utiliza la solución bencénica resultante de m-acetilfenil-  
isocianato en la etapa siguiente sin otra purificación.  
25

1           Una solución de 2-imino-1-metilpirrolidina obtenida a  
partir de 10,09 g (0,075 moles) de clorhidrato en benceno se  
seca sobre carbonato potásico anhidro, y luego se filtra la  
solución en un matraz provisto de un termómetro. Se filtra  
5           en el matraz la solución bencénica anteriormente citada de  
m-acetilfenilisocianato. La mezcla se calienta de 24 a 43°C  
y se agita a la temperatura ambiente. Se separa por filtra-  
ción el precipitado resultante que se recristaliza en varias  
tomas en acetona para obtener la 1-(m-acetilfenil)-3-(1-metil-  
10          2-pirrolidiniliden)urea en forma de un sólido blanco quebrado,  
que funde a 154-155,5°C.

EJEMPLO 25

1-(1-Metil-2-pirrolidiniliden)-3-(1-naftil)urea.

15           Una solución de 2-imino-1-metilpirrolidina obtenida a  
partir de 6,91 g (0,051 moles) del clorhidrato en benceno se  
seca sobre carbonato potásico y luego se filtra la solución.  
Se añade por filtración una solución de 8,45 g (0,05 moles)  
de 1-naftilisocianato en benceno. Se agita la mezcla durante  
1 hora y 30 minutos a la temperatura ambiente, luego se sepa-  
20          ra el precipitado por filtración. Por recristalización en  
acetona, se obtiene la 1-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-3-(1-  
naftil)urea, que funde a 148-149°C.

EJEMPLO 26.

1-(1-Metil-2-pirrolidiniliden)-3-[m-(metiltiofenil)]urea.

25           Se añaden 27,8 g (0,2 moles) de m-aminotioanisol en

1 100 ml de dimetoxietano seco a una solución saturada de fos-  
geno en 200 ml de dimetoxietano seco. Se hace pasar fosgeno  
por la mezcla hirviendo a reflujo durante 4 horas más, luego  
se calienta la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno durante 21  
5 horas. Se elimina el disolvente a vacío para obtener el m-  
metiltiofenilisocianato en forma de un aceite de color ámbar,  
que se disuelve en benceno para la etapa siguiente.

Se seca una solución bencénica de 2-imino-1-metilpirro-  
lidina obtenida a partir de 26,9 g (0,2 moles) de clorhidrato  
10 sobre carbonato potásico anhidro, luego se filtra la solución  
en un matraz provisto de un termómetro. Se añade por filtra-  
ción una solución bencénica del m-metiltiofenilisocianato  
previamente obtenido y se observa que la mezcla se calienta  
de 21 hasta 42°C. Después de una hora de agitación, se filtra  
15 la mezcla y se elimina el disolvente a vacío. Se recristali-  
za el residuo en acetona para obtener la 1-(1-metil-2-pirroli-  
diniliden)-3-[m-(metiltiofenil)]urea, que funde a 110-111°C.  
Mediante recristalizaciones en el mismo disolvente, se eleva  
el punto de fusión hasta 116-117°C.

20 EJEMPLO 27.

Ciclohexanosulfamato de hexahidro-2-imino-1-metil-1H-azepina

Se añaden rápidamente 12,5 g (0,14 moles) de epiclorhi-  
drina a una solución agitada de 25,7 g (0,18 moles) de etera-  
to de trifluoruro de boro en 90 ml de éter anhidro. Después  
25 de la viva reacción exotérmica inicial, se calienta la mezcla

1 a reflujo durante 3 horas. Se aspira el éter por medio de un  
cartucho filtrante y se lava el residuo sólido en dos tomas  
con éter anhidro. Se añaden 60 ml de cloruro de metileno seco  
al fluoroborato de trietiloxonio, y luego se añaden 17 g  
5 (0,13 moles) de hexahidro-1-metil-1H-azepin-2-ona en 20 ml  
de cloruro de metileno. Se agita la solución resultante hasta  
el día siguiente, a saber durante aproximadamente 15 horas,  
a temperatura ambiente. Se añade un suplemento de cloruro de  
metileno y se hace barbotear amoniaco en la solución. La reac-  
10 ción se hace exotérmica y, después de 30 minutos, la mezcla  
se enfria. Después de 3 horas, se detiene la adición de amo-  
niaco, se añade un suplemento de cloruro de metileno y se  
agita la mezcla hasta el día siguiente a temperatura ambiente.  
Se separa la materia inorgánica por filtración y se evapora  
15 el filtrado para obtener 26 g de un aceite residual que se  
lava con benceno con miras a eliminar la lactama de partida.  
Se separa la fase bencénica por decantación y se seca el acei-  
te residual bajo vacío para obtener 22,5 g de fluoborato en  
forma de un sólido ceroso.

20 El fluoborato se convirtió en la base libre en bence-  
no por medio de 7 ml de hidróxido de sodio al 50%. Se separa  
la fase bencénica por decantación, se la filtra y se seca  
el filtrado sobre carbonato potásico. Por evaporación, se  
obtienen 11,5 g de un aceite que se disuelve en 20 ml de ace-  
25 tona, luego se adiciona la solución con una solución de 16,4 g

1 de ácido ciclohexanosulfámico en 150 ml de acetona caliente.  
Se calienta rápidamente la mezcla resultante en baño de vapor,  
luego se enfría y se filtra para obtener el ciclohexanosul-  
famato de hexahidro-2-imino-1-metil-1H-azepina, que funde a  
5 142-144°C. Después de una recristalización en una mezcla de  
etanol y éter, el punto de fusión es de 143-145°C.

EJEMPLO 28

1- $\int$ 2-(Hexahidro-1-metilazepiniliden) $\int$ -3-fenilurea.

A una mezcla de 1,25 g (0,0041 moles) de ciclohexano-  
10 sulfamato de hexahidro-2-imino-1-metil-1H-azepina en 20 ml  
de benceno, se añade un exceso de hidróxido de sodio al 50%.  
Se agita la mezcla y se separa la fase bencénica por decan-  
tación. Se lava la fase alcalina con varias fracciones de  
benceno. Se secan los extractos bencénicos combinados sobre  
15 carbonato potásico, luego se los evaporá para obtener 0,34 g  
(0,0027 moles, o sea un 66%) de base libre, que se disuelven  
en 2 ml de benceno seco, y luego se añade a esta solución  
0,32 g (0,0027 moles) de fenilisocianato. Después de 15 mi-  
20 nutos, se raspa ligeramente el recipiente que contiene la  
solución para precipitar un sólido. Se enfría la mezcla de  
reacción y se filtra para obtener la 1- $\int$ 2-(hexahidro-1-me-  
tilazepiniliden) $\int$ -3-fenilurea, que funde a 135-136°C. Des-  
pués de recristalización en acetato de etilo, el punto de  
25 fusión es de 136-137°C.

1 EJEMPLO 29.

Aplicando el modo operatorio del ejemplo 28, pero tomando una cantidad equivalente de arilisocianato adecuada para la reacción con hexahidro-2-imino-1-metil-1H-azepina, se obtienen las 1-aril-3-hexahidroazepinilidenureas de fórmula I dadas a continuación:

- 5 la 1-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)-3-(2,6-xilil)urea, que funde a 132-133°C (compuesto 29.a),  
la 1-m-clorofenil-3-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)urea, que funde a 119-121°C (compuesto 29.b),  
10 la 1-(2,6-diclorofenil)-3-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)urea, que funde a 143-144° (compuesto 29,c),  
la 1-hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)-3-(3,4-dimetoxifenil)urea,  
15 la 1-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)-3-(1-naftil)urea,  
la 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)urea,  
la 1-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)-3-(p-nitrofenil)urea,  
la 1-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)-3-(p-tolil)urea,  
20 la 1-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)-3-(p-trifluormetilfenil)urea,  
la 1-(4-benciloxifenil)-3-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)urea,  
la 1-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)-3-(p-metiltiofenil)urea,  
25 urea,

- 1      la 1-(2-cloro-5-trifluormetilfenil)-3-hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)urea,  
la 1-(2,4,6-tribromofenil)-3-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)urea,  
5      la 1-(m-cianofenil)-3-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)urea, y  
la 1-(m-acetilfenil)-3-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)urea.

EJEMPLO 30

1-m-Clorofenil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)urea.

- Realizando la hipótesis de una conversión del 100%,  
10      se liberan 2,94 g (0,03 moles) de 2-imino-1-metilpirrolidina de su clorhidrato por medio de la cantidad calculada de hidróxido de sodio al 50%, a saber 2,4 g (0,03 moles) y con extracción al benceno. La fase bencénica se seca sobre carbonato de potasio. A la solución, se añade gota a gota bajo agitación  
15      4,6 g (0,03 moles) de m-clorofenilisocianato en solución en benceno anhidro. La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se recoge la 1-m-clorofenil-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)urea, que funde a 135-136°C. Se recoge una segunda fracción de cristales a partir de los licores  
20      madres, después de haber llevado estos a sequedad, haberlos triturado en presencia de cloroformo caliente y haberlos filtrado para separar los insolubles. Se combinan las dos fracciones de cristales y se recristalizan en una mezcla de metanol y éter para obtener el producto puro, que  
25      funde a 137-138°C.

1 EJEMPLO 31.

1-(2,6-Dimetilfenil)-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)urea.

5 A una solución agitada de 6,73 g (0,05 moles) de clorhi-  
drato de 1-metil-2-iminopirrolidina en aproximadamente 2 ml  
de agua, se añaden 50 ml aproximadamente de benceno, y luego  
10 ml de hidróxido sódico al 50%. Después de 1 minuto de  
agitación, se separa la fase bencénica por decantación y se  
le añade carbonato potásico anhidro. Se repite la extracción  
en dos tomas. Se separa por filtración el agente de deseca-  
ción de los extractos bencénicos combinados (Dicalita) y se  
aclara cuidadosamente con benceno seco. Al filtrado, se aña-  
de en una vez bajo agitación 7,36 g (0,05 moles) de 2,6-di-  
metilfenilisocianato. Se agita la mezcla de reacción hasta  
15 el día siguiente. Por eliminación del disolvente y recrista-  
lización en una mezcla de acetato de etilo y éter se obtiene  
la 1-(2,6-dimetilfenil)-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)urea en  
forma de cristales blancos, que funden a 119-120°C.

---

20

---

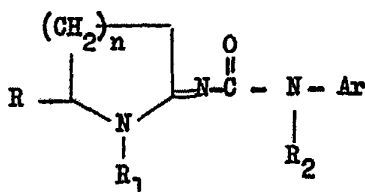
25

---

1 En resumen: la Patente de Introducción que se solici-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

5 REIVINDICACIONES

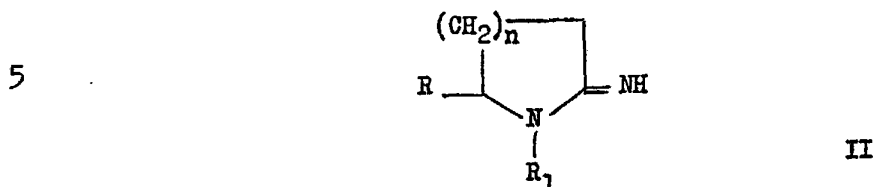
1. Procedimiento para preparar pirrolidilidenureas,  
piperidilidenureas y hexahidroazepinilidenureas de fórmula:



15 donde n tiene un valor de 1, 2 o 3, R representa el átomo  
de hidrógeno o un radical alquilo inferior, R<sub>1</sub> representa un  
radical alquilo inferior o bencilo, R<sub>2</sub> representa el átomo  
de hidrógeno o un radical alquilo inferior y Ar representa  
un radical fenilo, naftilo, monohalogenofenilo, dihalogeno-  
fenilo, trihalogenofenilo, mono(alquilo inferior)fenilo,  
di(alquilo inferior)fenilo, tri(alquilo inferior)fenilo, mono  
(alcoxi inferior)fenilo, di(alcoxi inferior)fenilo, tri(alcoxi  
20 inferior)fenilo, mono(trifluormetil)fenilo, di(trifluormetil)fe  
nilo, nitrofenilo, cianofenilo, metiltiofenilo, (alquilo inferior)  
carbonilfenilo, benciloxifenilo, (alquilo inferior)halogenofeni  
lo, (alcoxi inferior)halogenofenilo, benciloxihalogenofenilo, tri  
25 fluormetilhalogenofenilo o nitrohalogenofenilo, entendiéndose  
que cuando n tiene un valor de 2 ó 3, R representa el átomo de

1 hidrógeno y  $R_1$  representa un radical alquilo inferior, así como sus sales de adición de ácidos, caracterizado porque:

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

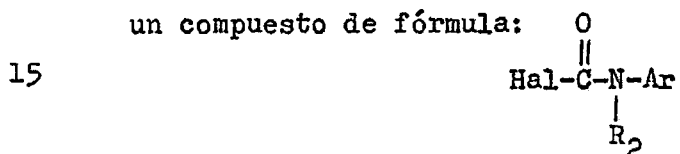


con un compuesto de fórmula:



10 preferentemente en un disolvente no hidroxilado con el fin de preparar un compuesto de fórmula I donde  $R_2$  representa el átomo de hidrógeno, o bien

b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula:



20 preferentemente en un disolvente no polar, en las fórmulas anteriormente mencionadas teniendo los símbolos los significados dados anteriormente, luego, y si se desea, se prepara una sal de adición de ácido terapéuticamente activo del producto obtenido en la etapa a) o b).

25 2. Procedimiento para preparar la 1-(1-metil-2-pirrolidiliden)-3-fenilurea según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpirrolidina con el fenilisocianato.

1           3. Procedimiento para preparar la 1-(1-metil-2-pirro-  
lidiliden)-3-p-nitrofenilurea según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpi-  
rrolidina con el p-nitrofenilisocianato.

5           4. Procedimiento para preparar la 1-m-clorofenil-3-  
(1-metil-2-pirrolidiliden)urea según la reivindicación 1,  
caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metil-  
pirrolidina con el m-clorofenilisocianato.

10           5. Procedimiento para preparar la 1-(1-metil-2-pirro-  
lidiliden)-3-(p-trifluorometilfenil)urea según la reivindica-  
ción 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-  
1-metilpirrolidina con el p-trifluorfenilisocianato.

15           6. Procedimiento para preparar la 1-(2,6-diclorofenil)-  
3-(1-metil-2-pirrolidiliden)urea según la reivindicación 1,  
caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metil-  
pirrolidina con el 2,6-diclorofenilisocianato.

20           7. Procedimiento para preparar la 1-(3,5-di-trifluor-  
metilfenil)-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)urea según la reivin-  
dicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-  
1-metilpirrolidina con el 3,5-di-trifluorfenilisocianato.

          8. Procedimiento para preparar la 1-(2,6-dimetilfenil)-  
3-(1-metil-2-pirrolidiliden)urea según la reivindicación 1,  
caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metil-  
pirrolidina con el 2,6-dimetilfenilisocianato.

25           9. Procedimiento para preparar la 1-m-metilfenil-3-(1-

1 metil-2-pirrolidiliden)urea según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpirrolidina con el m-tolilisocianato.

5 10. Procedimiento para preparar la 1-(2-cloro-6-metilfenil)-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)urea según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpirrolidina con el 2-cloro-6-metilfenilisocianato.

10 11. Procedimiento para preparar la 1-(2,6-dibromofenil)-3-(1-metil-2-pirrolidiliden)urea según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpirrolidina con el 2,6-dibromofenilisocianato.

15 12. Procedimiento para preparar la 1-(1-metil-2-pirrolidiliden)-3-(2,6-dietilfenil)urea, según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpirrolidina con el 2,6-dietilfenilisocianato.

20 13. Procedimiento para preparar la 1-fenil-3-(1-metil-2-piperidiliden)urea según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpiperidina con el fenilisocianato.

25 14. Procedimiento para preparar la 1-(1-metil-2-piperidiliden)-3-(4-trifluormetilfenil)urea según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpiperidina con el p-trifluormetilfenilisocianato.

15. Procedimiento para preparar la 1-(m-cianofenil)-3-(1-metil-2-pirrolidiniliden)urea según la reivindicación 1,

1        caracterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpi-  
rrolidina con el m-cianofenilisocianato.

5        16. Procedimiento para preparar la 1-(1-metil-2-pirro-  
lidiniliden)-3-(1-naftil)urea según la reivindicación 1, ca-  
racterizado porque se hace reaccionar la 2-imino-1-metilpirro-  
lidina con el 1-naftilisocianato.

10        17. Procedimiento para preparar la 1-(hexahidro-1-me-  
til-2-azepiniliden)-3-(2,6-xilil)urea según la reivindicación  
1, caracterizado porque se hace reaccionar la hexahidro-2-  
imino-1-metil-azepina con el 2,6-dimetilfenilisocianato.

15        18. Procedimiento para preparar la 1-(2,6-diclorofenil)-  
3-(hexahidro-1-metil-2-azepiniliden)urea según la reivindica-  
ción 1, caracterizado porque se hace reaccionar la hexahidro-  
2-imino-1-metilazepina con el 2,6-diclorofenilisocianato.

19. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: PRO-  
CEDIMIENTO PARA PREPARAR PIRROLIDILIDENUREAS, PIPERIDILIDENU-  
REAS Y HEXAHIDROAZEPINILLIDENUREAS.

20

25

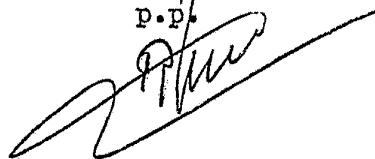
1

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

Madrid, 21 agosto 1.975

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25