



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(16) A 1
	440.584	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	29-8-75	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO	30-8-74	Estados Unidos
502.130	30-8-74	Estados Unidos
502.129		

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

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS N-2-(6-HIDROXI-BENZOTIAZOLIL)-N'-FENIL (o FENILO SUSTITUIDO)-UREAS

(71) SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana, Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)
Charles Johnson Paget; Jr; James Howard Wikel; Edward Ralph Lavagnino, todos de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

AA

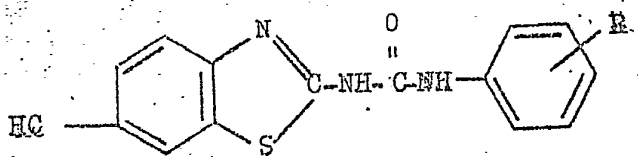
UNE A-4 MOD. 3108 UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA
CONCEDIDA 14 FEB. 1977

1

La invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de nuevas N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-fenil (o fenilo sustituido)-ureas. Las ureas son útiles como inmuno-reguladores.

5

La invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:

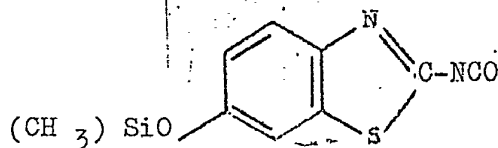


10

Fórmula I

en donde R es hidrogeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) o halo, caracterizado por hacer reaccionar un benzotiazol de fórmula:

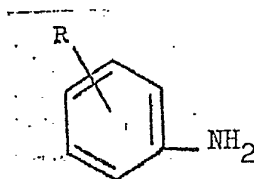
15



Fórmula V

con un compuesto de fenilo sustituido de fórmula

20



Fórmula VI

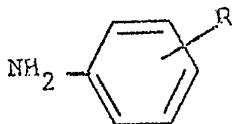
25

en donde R es hidrogeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) o halo, e hidrolizar el compuesto resultante.

30

En una modalidad de la invención el compuesto de fórmula I se prepara haciendo reaccionar 2-amino-6-hidroxibenzotiazol con cloroformiato de fenilo para formar un carbamato de 2-fenilo, haciendo reaccionar el carbamato

1 así formado con un exceso de cloruro de trimetilsililo para sintetizar un isocianato de 6-trimetilsililoxi-2-benzotiazolilo y después tratando dicho isocianato con una anilina de fórmula:



Fórmula IV

en donde R es hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3).

10 Los 2-sustituido-bencimidazoles, benzotiazoles y benzoxazoles han sido propuestos recientemente para una variedad de usos, principalmente en el campo agrícola. Por ejemplo, los 2-trifluorometilbencimidazoles son referidos como herbicidas extremadamente activos de acuerdo con la Patente de la Gran Bretaña No. 1.087.561. Los compuestos descritos en la misma también son referidos como que tienen propiedades moluscocidas, insecticidas y fungicidas. Otros 2-sustituido-bencimidazoles se han encontrado que son coccidiostatas activos. En particular, el 2-(4-tiazolil)-bencimidazol (tiabendazol) está siendo actualmente como antihelmíntico. Además, ciertos 2-hidroxibencilbencimidazoles han sido dados a conocer como teniendo propiedades antivirales (véase la Patente de los Estados Unidos No. 3.331.739). Aunque el uso de los benzoxales y benzotiazoles en las áreas anteriores no ha sido explorado muy a fondo como el de los bencimidazoles, sin embargo, existe interés considerable en los compuestos de su estructura, particularmente como coccidiostatas.

25
30 Los derivados de urea de las clases de compuestos anteriores, se describen poco en la técnica. La

1 N-(2-benzotiazolil)-N'-fenil-urea está descrita en Chem.
2 Abs., 29, 2660; 55, 8389; 57, 801; el compuesto de 4-meti-
3 lo correspondiente está descrito en Chem. Abs., 25, 104;
4 50, 1776-1777; y el derivado de 5-metoxi correspondiente
5 está descrito en Chem. Abs., 52, 20673. La N-(2-bencimida-
6 zolil)-N'-fenil-urea está descrita en Leilstein, 24 (II),
7 62 y Chem. Abs., 15, 3077. Además, la Patente de los Es-
8 tados Unidos No. 3.299.085 describe las N-(2-benzotiazolil)
9 o N-(2-benzoxazolil)-N'-ureas alifáticas de C₁-C₅ como inter-
10 mediarios en la preparación de ciertos herbicidas y la -
11 Patente de los Estados Unidos No. 3.162.644, describe las
12 2-benzoxazolil-ureas, útiles como reguladores del creci-
13 miento de las plantas y relajantes musculares. Las Patentes
14 de los Estados Unidos Nos. 3.399.212; 3.336.191; y -
15 3.401.171, describen las bencimidazolil-ureas mencionando
16 que son antihelmínticos. Finalmente, la Patente Sudafrica-
17 na 68/4748 (Derwent Pharmdoc número básico 36565) describe
18 las benzotiazolil-ureas como antisépticos en composiciones
19 detergentes.

20 Recientemente, los agentes inmunosupresores
21 están teniendo prominencia debido a su empleo durante tras-
22 plantes de órganos de un ser humano a otro, tales como en los
23 trasplantes de corazón y, en particular, en los trasplantes
24 de riñón. Es parte de la defensa del mecanismo de los seres
25 humanos intentar eliminar los antígenos extraños (en este
26 caso, el órgano trasplantado) por medio de la reacción inmu-
27 nológica. De esta manera, en todas las operaciones de tras-
28 plante de órganos, ha sido necesario administrar grandes
29 dosis de inmunosupresores antes de la operación y continuar
30

1 la posteriormente con objeto de evitar que el huésped rechace el órgano del donador. El inmunosupresor que se selecciona es la azatioprina, IMURAN[®] (Patente de los Estados Unidos No. 3.056.785).

5 La Patente Belga No. 744.970 concedida el 27 de julio de 1970 (véase también la Patente del Reino Unido No. 1.296.561, publicada el 15 de noviembre de 1972) describe el uso de un número de 6-sustituído-benzotiazolil-fenilureas incluyendo la N-2-(6-metoxibenzotiazolil)-N'-fenilurea. Los compuestos se mencionan como útiles como
10 inmunosupresores e inmunoreguladores.

La respuesta inmune está compuesta de una secuencia de transformaciones celulares y acontecimientos bioquímicos que conducen a una respuesta bimodal a las
15 sustancias extrañas (antígenos). Las células que están para participar en la respuesta se desarrollan de las células base que se originan en la médula ósea y están sembradas fuera de los órganos linfoides periféricos. De estos últimos sitios, después del estímulo antigénico, la
20 respuesta del cuerpo es elevada en la forma de células plasmáticas (que producen el anticuerpo) y linfocitos inmunes específicos. El anticuerpo es liberado en el sistema circulatorio y por lo tanto puede actuar a distancia de la célula productora (inmunidad humoral). Los linfocitos inmunes
25 específicos también entran en el sistema circulatorio y actúan en el sitio de la lesión (inmunidad celular). La reacción del anticuerpo con el antígeno provoca la liberación de histamina de los leucocitos basofílicos; la histamina, a su vez, altera la permeabilidad de los vasos sanguíneos, acelerando el flujo o afluencia tanto del anti-

30

1 cuerpo como de los linfocitos inmunes' específicos en los si-
tios de la lesión. Por lo tanto, la respuesta inmune está
compuesta de una serie de eventos bioquímicos en una se-
cuencia de células en diversos sitios del cuerpo. Puede al-
5 terarse -suprimirse, en el caso de los compuestos que se
discuten en la presente- en un número de sitios de desa-
rrollo bioquímico o celular.

10 Las antihistaminas solamente afectan una rea-
ción secundaria en la respuesta inmune; no teniendo efecto
directo sobre las células productoras del anticuerpo o los
linfocitos inmunes específicos. Un número de agentes, gene-
ralmente en uso como drogas inmunosupresoras, actúan adicio-
nalmente de nuevo en la cadena de eventos denominada en la
15 presente respuesta inmune. Ciertos esteroides antiinfla-
matorios, por ejemplo, la cortisona, suprimen la producción
del anticuerpo y de los linfocitos inmunes específicos, -
pero también reducen el tejido linfoide normal y tienen -
otros efectos secundarios indeseables. Varias drogas anti-
neoplásticas, por ejemplo, la azatioprina, la ciclofosfami-
20 da y el metotrexato, son empleadas como inmunosupresores,
pero también reducen el tejido linfoide normal y disminuyen
radialmente otras células derivadas de la médula ósea. La
citotoxicidad general de las últimas drogas es esperada
25 en vista de haber sido seleccionadas sobre la base de toxi-
cidad contra un espectro de tipos de células.

30 En la fórmula I anterior el término alquilo
(C₁-C₃) incluye metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Por
lo tanto, el término alcoxi (C₁-C₃) incluye metoxi, etoxi,
n-propoxi e isopropoxi. El término "halo", incluye flúor,
cloro, bromo y yodo.

1 Los compuestos ilustrativos del alcance de la fórmula I incluyen:

la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(3-metoxi fenil)-urea

5 la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(2-etil-fenil)-urea

la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(4-propoxifenil)-urea

10 la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(2-clorofenil)-urea

la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(4-bromofenil)-urea

la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(3-fluorofenil)-urea

15 la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(4-yodofenil)-urea

la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(2-etoxifenil)-urea

20 la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(4-isopropoxifenil)-urea

la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(4-isopropilfenil)-urea

la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(3-tolil)-urea

25 la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(4-tolil)-urea y compuestos similares.

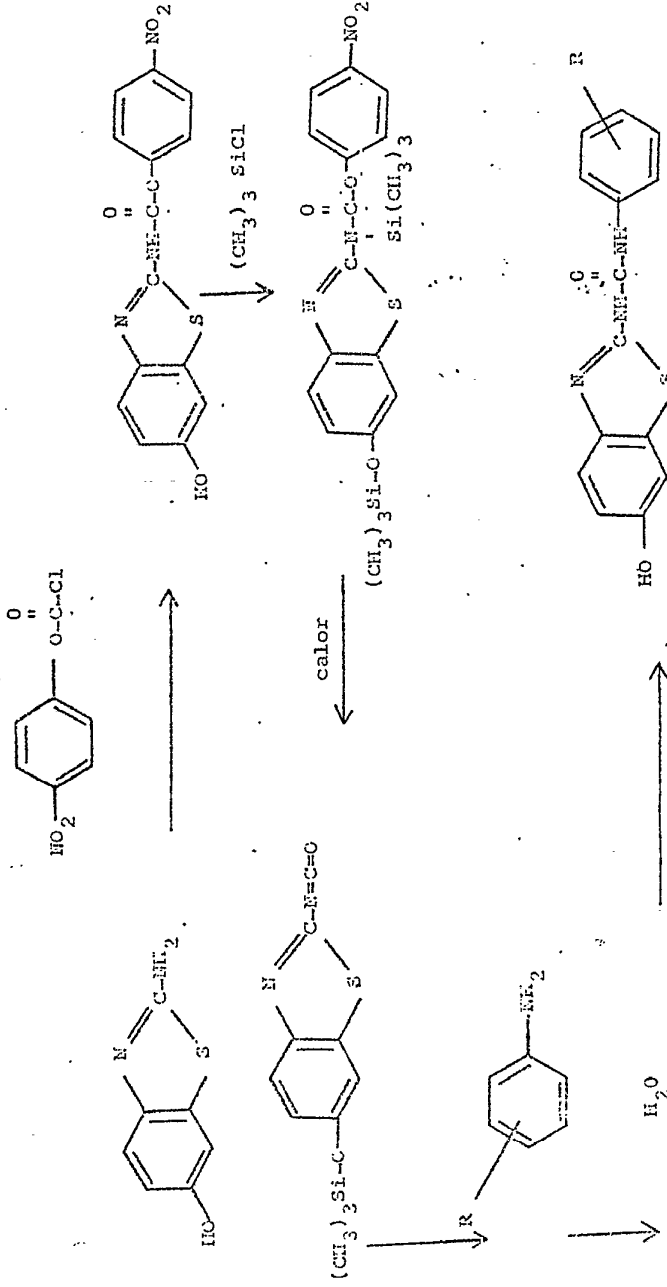
30 Los compuestos representados por la fórmula I son sólidos cristalinos, blancos, con punto de fusión elevado y pueden prepararse por medio del procedimiento sintéti-

1 co siguiente. El material de partida es el 2-amino-6-hidroxi-
benzotiazol que se prepara condensando quinona y tiourea de
acuerdo con el procedimiento de J. Org. Chem. 35, 4103 (1970)
o desmetilando el 2-amino-6-metoxi-benzotiazol por medio del
5 procedimiento de J. Hetero. Chem. 10, 769 (1973). En la sín-
tesis se forma un grupo carbamato en el grupo 2-amino del
benzotiazol con un cloroformiato de fenilo, por ejemplo, clo-
roformiato de p-nitrofenilo. El carbamato después se hace
reaccionar con cloruro de trimetilsililo de acuerdo con el
10 procedimiento de Greber y Kricheldorf, Angew. Chem. internat.
Edit., 7, 941 (1968). El grupo trimetilsililo tiene una do-
ble función en este procedimiento. En primer lugar, transfor-
ma el grupo carbamato de p-nitrofenilo en un grupo isociana-
to como es mostrado por Greber y Kricheldorf (antes citado).
15 Además, el grupo trimetilsililo actúa como un grupo protector
sobre el hidroxilo libre de la porción de benzotiazol, evi-
tando de esta manera una reacción entre el hidroxilo libre y
el isocianato formado en la porción de tiazol. El 2-isociana-
to de 6-hidroxibenzotiazolilo que se forma de esta manera pue-
20 de entonces reaccionar fácilmente con anilina o una anilina
sustituída en forma adecuada para formar una urea. La adición
de agua a la mezcla de reacción sirve para hidrolizar el gru-
po trimetilsililo y por lo tanto produce los compuestos de
esta invención que tienen la estructura de la fórmula anterior.
25 Este procedimiento sintético se ilustra más completamente en
el esquema de reacción Y que sigue.

30



Esquema de Reacción I



1

5

10

15

20

25

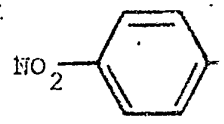
50

1

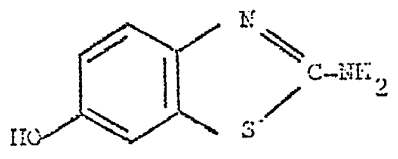
5

Esquema d

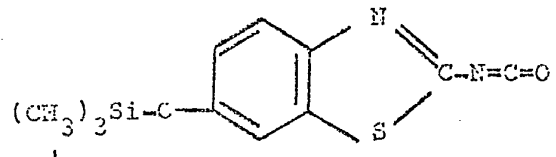
10



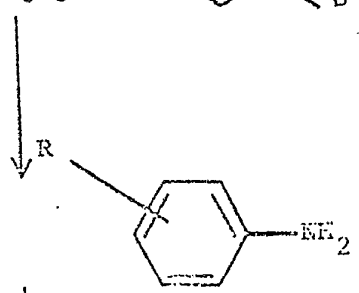
15



20



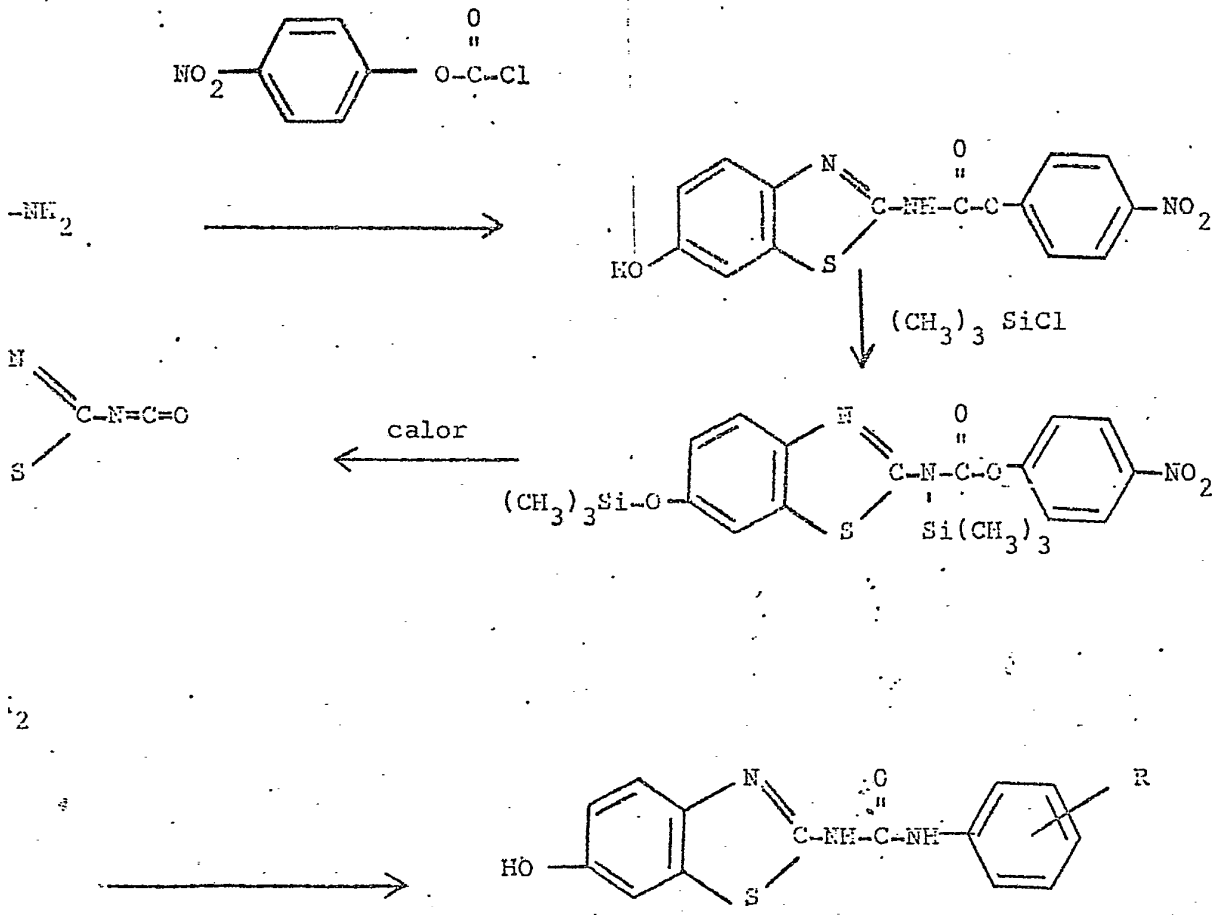
25



H₂O

30

Esquema de Reacción I



1 En la Secuencia de Reacción I, el cloroformiato de fenilo
que se utiliza ha sido ilustrado con referencia al derivado
de p-nitro. Naturalmente pueden usarse otros cloroformia-
5 tos para formar los carbamatos con el aminohidroxibenzo-
tiazol tal, como por ejemplo, el cloroformiato de fenilo no
sustituido o un cloroformiato de toluilo. Los carbamatos -
derivados de estos otros cloroformiatos, sin embargo, requie-
ren temperaturas de reacción un poco mayores y/o tiempos de
reacción más prolongados para la descomposición del compues-
10 to de trimetilsililo para formar el isocianato de benzo-
tiazolilo. Además, en la Secuencia de Reacción I, la sili-
lación ha sido ilustrada con el uso de cloruro de trimetil-
sililo. Sin embargo, como es señalado por Greber y Kricheldorf
(antes citado), puede utilizarse ya sea la mono o bis-(tri-
15 metilsilil)-acetamida para preparar el derivado dilililado.

La N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-fenilurea
y otras ureas fenilo sustituido representadas por la fórmu-
la I anterior, son útiles como agentes antivirales y como
20 inmunosupresores.

El método obvio para preparar los compuestos
de la Fórmula I anterior sería desmetilar el éter de 6-
metoxi correspondiente, como con ácido bromhídrico al 48 por
ciento. Este procedimiento se ha encontrado que es inoperan-
25 te en nuestras manos y, en particular, no es adecuado en ab-
soluta para la preparación de los compuestos de acuerdo con
la Fórmula I anterior en donde R es un grupo metoxi, ya -
que el procedimiento de desmetilación presumiblemente ren-
diría grupos hidroxilo en ambos anillos. Sin embargo, los com-
30 puestos de acuerdo con la Fórmula I anterior pueden desmeti-

1 larse por medio de sistemas enzimicos ya que se encuentran
que son productos metabólicos del compuesto 6-metoxi corres
pondiente cuando el último compuesto se administra a ratas.

5 Los compuestos son útiles para alterar la
reaccion inmunológica en los mamíferos. Por lo tanto, los
compuestos pueden clasificarse como "agentes immuno-regulado
res" mediante lo cual se quiere dar a entender un agente que
puede disminuir la formación de anticuerpos a proteína extra
ña. Esta actividad puede, por lo tanto, también ser carac
10 terizada como antialérgica ya que la reacción alérgica es
parte del mecanismo de defensa del cuerpo (el mecanismo in
mune) contra los antígenos extraños. (Esta actividad es muy
diferente de la actividad de la antihistamina que afecta -
solamente los efectos de la histamina liberada por una reac
15 ción de anticuerpo-antigeno. Aunque la actividad immuno-
reguladora se determina en ratones utilizando eritrocitos
de oveja como el antígeno, debe entenderse que el mismo
tipo de actividad se mostraría contra cualquier proteína
20 extraña (antígeno) en cualquier especie de mamífero.

La capacidad de los compuestos de acuerdo con
la fórmula anterior de alterar los mecanismos inmunes en
un animal huésped se mide por su actividad de acuerdo con
el siguiente ensayo. Grupos de cinco ratones suizos de 20
25 gramos se inyectaron intraperitonealmente con suspensiones
normalizadas de un antígeno -en este caso células sangui-
neas de oveja. Los compuestos activos también se inyecta-
ron por la vía intraperitoneal a diversos tiempos antes
y/o después de la inyección de los glóbulos rojos. Ocho -
30 días después de la inyección del antígeno, los ratones se
hicieron sangrar y los sueros de cada uno se combinaron.

1 Las determinaciones del anticuerpo se hicieron sobre las
combinaciones de suero por medio de un procedimiento de -
patrón de hemaglutinación y se hicieron comparaciones entre
los animales tratados y los de control. En la Tabla 1 que
5 sigue, la actividad de los compuestos que se enumeran en -
la misma, se da en términos de la dosis de droga necesaria
para suprimir la titulación de hemaglutinación en los ra-
tones tratados en comparación con las titulaciones de con-
trol.

10 En la tabla, en la columna 1 se proporciona
el nombre del compuesto; en la columna 2, la vía de adminis-
tración; en la columna 3, la dosis; y en la columna 4, el
nivel de supresión. En general, una supresión de cuatro ve-
ces mayor o más de la titulación de hemaglutinación se toma
15 como la medida de una actividad inmuno-reguladora significa-
tiva.

TABLA 1

<u>Nombre del Compuesto</u>	<u>Vía de Admi- nistración</u>	<u>Dosis mg/kg x días</u>	<u>Nivel de supresión</u>
20 N-2-(6-hidroxi- benzotiazolil)- N'-fenilurea	oral	50 x 10	8 x
	oral	25 x 10	8 x
	oral	12,5x 10	4 x
	subcutánea	3,1x 10	completo
	subcutánea	1,6x 10	16 x
	subcutánea	0,8x 10	sin efecto

25 En una modificación del procedimiento ante-
rior utilizando un procedimiento de análisis de suero indi-
vidual, otros compuestos fueron probados con respecto a su
30 actividad inmunosupresora. En este último procedimiento, -

1 grupos de diez ratones suizos de 20 gramos recibieron inyec-
ciones intraperitoneales de glóbulos rojos de oveja a 5×10^7 . A cada ratón en el grupo de diez después se le admi-
5 nistró la droga bajo ensayo, utilizando diversos niveles de
dosis experimentales, por tres días sucesivos comenzando -
tres días antes de la administración de las células sanguí-
neas rojas (Glóbulos rojos). Un grupo de control no trata-
do de diez ratones recibieron solamente el vehículo de ad-
ministración y las células sanguíneas de la oveja. Siete
10 días después de la administración de los antígenos de célu-
las sanguíneas rojas de oveja, todos los ratones se hicie-
ron sangrar individualmente y se determinó el contenido de
anticuerpo del suero. Se llevó a cabo un experimento simi-
lar en el cual grupos de diez ratones cada uno recibieron
15 inyecciones intravenosas de glóbulos rojos de oveja a 5×10^7 y después se les administraron dosis predeterminadas de
la droga bajo ensayo por la vía oral en diez días sucesivos
comenzando tres días antes de la administración de los glóbu-
los rojos de oveja antigénica. Los resultados se incorporan
20 en la Tabla 2 siguiente. En la Tabla 2, en la columna 1, se
proporciona el nombre del compuesto; en la columna 2, la do-
sis en miligramos por kilogramo por la vía intraperitoneal u
oral; y en la columna 3, el logaritmo a la base 2 de hemaglu-
tinina más o menos el error típico.

25

TABLA 2

Vía Intraperitoneal

<u>Nombre del Compuesto</u>	<u>Dosis (Mg/kg)</u>	<u>Log₂ de Hemaglutinina (Medio + el error típico)</u> °
N-2-(6-hidroxi-	50	$< 3,90 \pm 0,53$ ° °
30 benzotiazolil)-N'-	25	$< 3,11 \pm 0,11$ ° °

TABLA 2 (cont)

Vía Intraperitoneal

1	(p-metoxifenil)- urea	12,5	< 3,60 ± 0,34 * *
5	N-2-(6-hidroxi- benzotiazolil)-N'- (o-fluorofenil)- urea	50 25 12,5	< 3,30 ± 0,15 ** < 3,33 ± 0,24 ** < 3,22 ± 0,15 **
10	N-2-(6-hidroxi- benzotiazolil)- N'-(o-tolil)-urea	50 25 12,5	< 3,22 ± 0,22 ** < 3,00 ± 0,00 ** < 3,70 ± 0,15 **
	Control	--	6,60 ± 0,48

15

* " < " indica uno o más sueros en el grupo que no mostró hemaglutinina detectable en la dilución más baja probada.

** p < 0,01 - Nivel de Confianza.

Vía Oral

20

	Nombre del Compuesto	Dosis (mg./kg.)	Log ₂ de Hemaglutinina (Medio ± el error típico)*
	N-2-(6-hidroxibenzo tiazolil-N'-(p- metoxifenil)- urea	25 12,5 6,2	7,00 ± 0,26 7,62 ± 0,18 6,78 ± 0,22
25			
	N-2-(6-hidroxi- benzotiazolil)-	25 12,5	< 4,22 ± 0,32 ** < 4,40 ± 0,43 **
30			

TABLA 2 (Cont.)

Vía Oral

1	N ^o -(o-fluoro-	6,2	<6,00 ± 0,44 ^{⊕⊕}
	fenil)-urea		
5	N-2-(6-hidroxi-	25	<5,78 ± 0,49 ^{⊕⊕}
	benzotiazolil)-	12,5	6,60 ± 0,30 ^{⊕⊕}
	N ^o -(o-tolil)-urea	6,2	7,40 ± 0,22
10	Control	- -	7,50 ± 0,17

⊕ " < " indica uno o más sueros en el grupo que no mostró hemaglutinina detectable en la dilución más baja probada.

^{⊕⊕}p < 0,01 - Nivel de Confianza.

15

Los compuestos son útiles en operaciones de trasplante de órganos en donde pueden utilizarse para evitar que el huésped rechace el órgano del donador. Además de su uso en las operaciones de trasplante de órganos, los agentes inmuno-reguladores también son útiles en varias enfermedades de etiología poco entendida, denominadas genéricamente como enfermedades "autoinmunes". Estas enfermedades incluyen: anemia hemolítica autoinmune, púrpura - trombocitonémica idiopática, lupus eritematoso, lupus nefritis, hepatitis lupoide, glomerulonefritis, el síndrome nefrótico, el síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, escleroderma, enfermedad de Sezary, psoriasis, uveítis, artritis, reumatoide, colitis ulcerativa, tiroiditis, parotiditis contagiosa y orquitis. Los agentes inmuno-supresores pueden ser más o menos útiles en el trata-

25

30

1 miento de las enfermedades anteriores dependiendo del gra-
do al cual depende la enfermedad del mecanismo autoinmune.

5 Las vías de administración incluyen las vías
oral, intraperitoneal, tópica y subcutánea. Para la adminis-
tración oral, el inmuno-regulador puede disolverse o suspen-
derse en polietilenglicol y mezclarse con aceite de maiz,
a un régimen de 1-200 mg/ml. Un medio particularmente útil
10 para la administración oral contiene 50 por ciento de poli-
etilenglicol 200, 40 por ciento de aceite de maiz y 10 por
ciento de monoestearato de polioxietileno-sorbitol. Los -
vehículos acuosos, a los cuales pueden agregarse los agentes
tensioactivos, también son útiles. Para la aplicación tópi-
ca, el compuesto de preferencia se administra en etanol o
15 en la composición de polietilenglicol-aceite de maiz-agente
tensioactivo mientras que para una inyección subcutánea
se utiliza una solución isotónica. El inmuno-regulador está
presente en el vehículo particular en la proporción de 1 a
200 mg/ml.

20 Las ureas heterocíclicas útiles para alterar
la respuesta inmune, como puede verse difieren de una mayoría
de los inmuno-reguladores conocidos y de los inmunosupre-
sores conocidos en el mecanismo de su acción sobre el hués-
ped mamífero. No actúan antagonizando directamente la ac-
ción de la histamina como lo hacen las drogas antihistamí-
25 nicas. Por otra parte, no reducen la función de la médula
ósea como lo hacen las drogas antineoplásticas que se utili-
zan frecuentemente con los trasplantes de tejido. Los com-
puestos de urea heterocíclicos se asemejan estrechamente
a los corticoides en sus efectos sobre la respuesta inmune,
30 pero aun aquí hay una diferencia fundamental ya que los -

1 corticoides disminuyen el tejido linfoide y los compuestos
de urea heterocíclicos no. Por lo tanto, es aparente que
5 estos agentes funcionan a través de un mecanismo que ni -
disminuye la masa linfoide normal ni reduce la médula ósea,
evitando de esta manera las desventajas principales de las
drogas inmunosupresoras ordinariamente utilizadas - los
corticoesteroides y las drogas antineoplásticas.

10 En los siguientes ejemplos específicos se
ilustra la preparación y uso de los compuestos. (Todos los
valores pKa que se mencionan se determinaron en un sistema
de dimetilformamida al 66 por ciento/agua).

EJEMPLO 1

PREPARACION DE LA N-2-(6-HIDROXIBENZOTIAZOLIL)-N'-
FENILUREA

15 Se prepara una suspensión conteniendo 16,7
gramos de clorhidrato de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol, que
se prepara por medio del método de J. Org. Chem., 35, 4103
(1970), en 300 ml. de acetona y 11 gramos de bicarbonato de
20 potasio. La suspensión se agita bajo condiciones anhidras
mientras se agregan a la misma, en forma de gotas, 22,4 -
gramos de cloroformiato de p-nitrofenilo en 300 ml. de ace-
tona. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamen-
te 18 horas y después se vierte en tres litros de agua. La
mezcla de reacción se filtra y la torta del filtro, com-
25 prendiendo el carbamato de 2-amino-6-hidroxibenzotiazolil-
p-nitrofenilo que se forma en la reacción anterior, se la-
va con éter. El compuesto se cristaliza como el hemihidra-
to.

30 Análisis calculado para $C_{14}H_9N_3O_5S; 1/2 H_2O$

1 Calculado: C, 51,85; H, 2,88; N, 13,33
 Encontrado: C, 51,74; H, 3,40; N, 12,74

5 Se prepara una suspensión conteniendo 600
 mg. del carbamato anterior en 25 ml. de acetona. Se agregan
 aproximadamente 0,5 ml. de anilina en forma de gotas. La
 mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente mientras
 que se agregan en forma de gotas por medio de una jeringa
 0,3 ml. de cloruro de trimetilsililo. La mezcla resultante
10 se somete a reflujo durante aproximadamente 18 horas -
 produciendo una solución amarilla. La mezcla de reacción se
 enfría, se vierte en agua con agitación y después se filtra.
 La torta del filtro se lava con éter y se seca. La torta
 del filtro está compuesta de la N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-
 fenilurea que se forma en la reacción anterior.
15 Punto de fusión superior a 250°C. Rendimiento = 60 por -
 ciento. Fragmentos espectrales de masa característicos a
 285, 212, 192 y 166; pKa = 10,9.

 Análisis calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_2S$

20 Calculado: C, 58,93; H, 3,89; N, 14,73
 Encontrado: C, 58,34; H, 3,76; N, 13,76

 Los siguientes compuestos se preparan por
 medio del procedimiento anterior:

25 La N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(4-metoxifenil)urea; pKa = 11,1; Fragmentos espectrales de masa
 característicos a 315, 192 y 166. Punto de fusión superior
 a 250°C.

 Análisis calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_2S \cdot 3/4 H_2O$

30 Calculado: C, 57,88; H, 4,82; N, 13,50;
 Encontrado: C, 57,42; H, 4,27; N, 13,18;

1 La N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(2-fluoro
fenil)-urea. Punto de fusión superior a 250°C. Material de
una mancha mediante cromatografía en capa delgada. pKa =
5 10,3; Fragmentos espectrales de masa característicos a 303,
192 y 166.

Análisis calculado para $C_{14}H_{10}FN_3O_2S$

Calculado: C, 55,44; H, 3,32; N, 13,85;

Encontrado: C, 55,28; H, 3,47; N, 13,31;

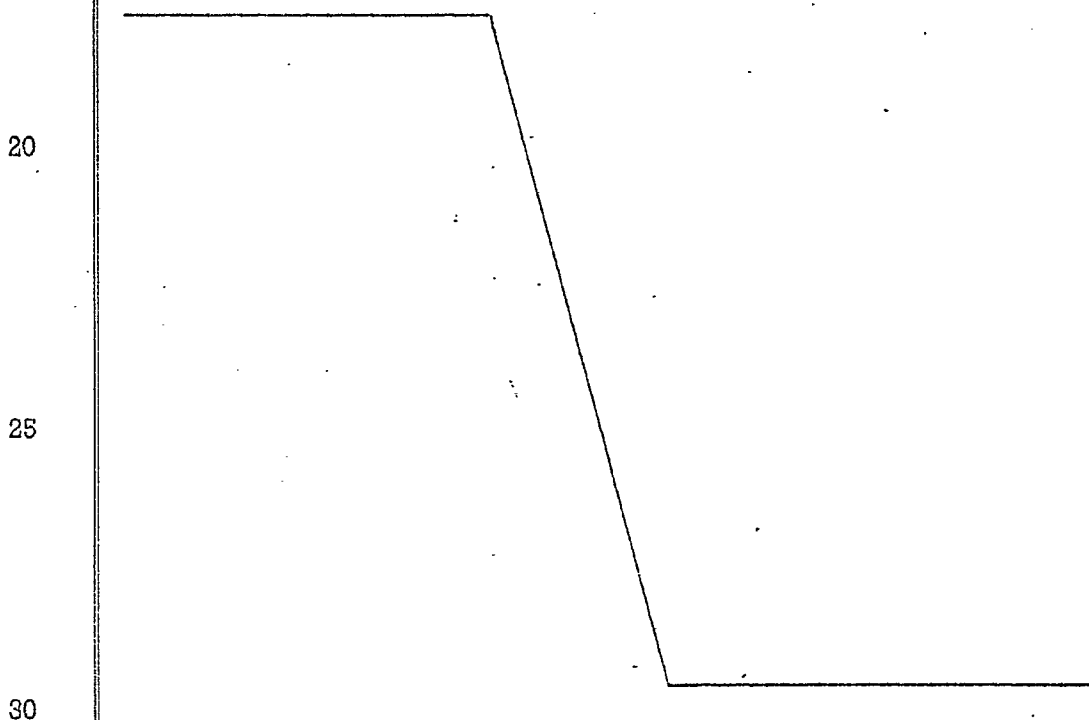
10 La N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-(2-tolil)
urea. Punto de fusión superior a 250°C. Material de una -
mancha mediante cromatografía en capa delgada; pKa = 10,6.

Análisis calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_2S$

Calculado: C, 57,13; H, 4,16; N, 13,33;

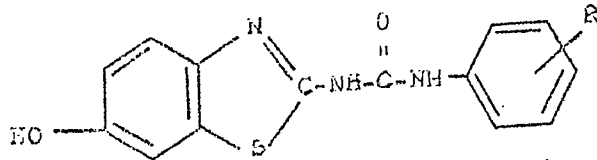
Encontrado: C, 56,90; H, 4,40; N, 13,37.

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



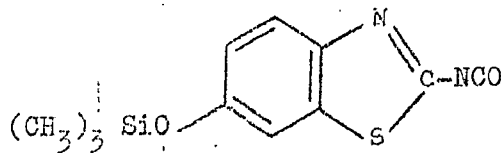
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos N-2-(6-hidroxibenzotiazolil)-N'-fenil (o fenilo sustituido)-ureas de fórmula:



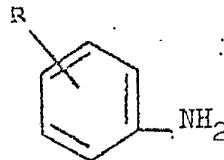
Fórmula I

en donde R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) o halo, caracterizado por hacer reaccionar un benzotiazol de la fórmula



Fórmula V

con un compuesto fenilo sustituido de fórmula



Fórmula VI

en donde R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) o halo; e hidrolizar el compuesto resultante.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 6-trimetilsililoxi-benzotiazolil-2-isocianato con anilina seguido de hidrólisis.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 6-trimetilsililoxi-benzotiazolil-2-isocianato con 4-metáxianilina seguido de hidrólisis.

1

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 6-trimetilsililoxi-benzotiazolil-2-isocianato con 2-fluoranilina seguido de hidrólisis.

5

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 6-trimetilsililoxi-benzotiazolil-2-isocianato con 2-metilanilina seguido de hidrólisis.

10

6.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS N-2-(6-HIDROXIBENZOTIAZOLIL)-N'-FENIL (o FENILO SUSTITUIDO) -UREAS.

15

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

Madrid, 29 agosto 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30