



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
21	145	
22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
616.516	25 de septiembre de 1.975	Norteamérica

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para preparar tetrahidrobenczo <u>b</u> tienilureas y tetrahidro-7-oxobenczo <u>b</u> tienilureas.

71 SOLICITANTE (ES)
AMERICAN CYANAMID COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

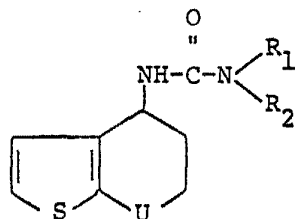
72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar tetrahidrobenczo/b/tienilureas y tetrahidro-7-oxobenczo/b/tienilureas y, más particularmente, se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula:

5



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno o alquilo con hasta 4 átomos de carbono y U es el grupo  $-CH_2-$  ó  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$ . La demanda mundial

10

cada día mayor hacia la mayor producción de alimentos en combinación con los costes en aumento de la alimentación animal, hacen que los nuevos promotores del crecimiento de animales, en especial 4,5,6,7-tetrahidrobenczo/b/tien-4-ilureas ó 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenczo/b/tien-4-ilureas sean de un interés considerable y de gran significado para satisfacer la necesidad existente. Los nuevos compuestos se pueden preparar mediante diversos métodos de laboratorio, la mayoría de los cuales no se prestan por sí mismo, en la actualidad, para fines de fabricación a gran escala.

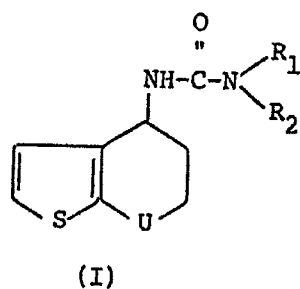
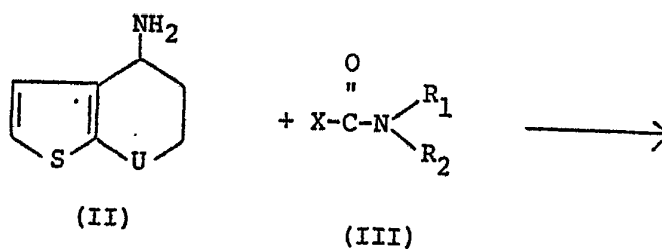
15

20

La presente invención se relaciona con un procedimiento, y variantes del mismo, para la preparación de los compuestos anteriormente identificados a gran escala. Los métodos de la presente invención se describen a continuación y se ilustran con detalle.

25

La 4,5,6,7-tetrahidro/b/tiofen-4-amina o una sal de adición de ácido de la misma (con preferencia el hidrocioruro) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III), tal y como se indica en el siguiente esquema de reacción:



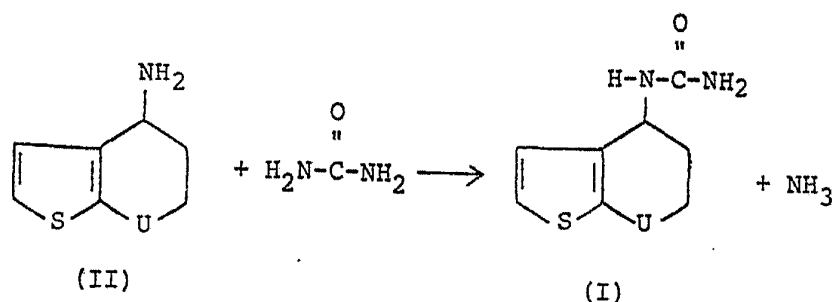
5 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y U se definen como anteriormente y X es halógeno o amino, con la condición de que cuando X sea amino, entonces R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser ambos hidrógeno y con la condición de que cuando X sea halógeno entonces R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> deben ser ambos alquilo inferior. Halógeno puede ser cloro o bromo, si bien se prefiere que represente cloro.

10 En el anterior esquema de reacción, los materiales de partida de fórmulas (II) y (III) pueden emplearse en forma de sus sales de adición de ácido, tales como hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, etc., si bien se prefieren los hidrocioruros.

15 Convenientemente, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos hidrógeno mediante mezcla de un compuesto de fórmula (II) con una cantidad equimolar y con preferencia con un exceso de 5 a 20 % de urea, en ausencia de disolvente y calentamiento de dicha mezcla en una atmósfera inerte, libre de CO<sub>2</sub>, a una temperatura comprendida entre 75 y 175°C aproximadamente, con preferencia entre

5

120 y 150°C aproximadamente, durante un periodo de tiempo comprendido entre una y varias horas o hasta que cesa el desprendimiento de gas amoniac y la reacción se ha completado esencialmente. La reacción anterior se puede ilustrar graficamente como sigue:



10

15

Si se prefiere, las reacciones anteriormente indicadas se pueden realizar en presencia de un disolvente inerte tal como agua, ácido acético, ácido propiónico y similares o mezclas de los mismos, del modo siguiente. Se disuelven una sal de adición (con preferencia el hidrocloreuro) de fórmula II y una cantidad equimolar con preferencia un exceso de 5 a 20 % de urea, en uno de los disolventes anteriormente nombrados o sus mezclas, y la solución se calienta hasta el punto de ebullición de la misma durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y varias horas o hasta que la reacción se ha completado esencialmente, tal y como se determina mediante métodos analíticos adecuados.

20

Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se preparan mejor a partir de la correspondiente amina de fórmula II o sus sales de adición de ácido (con preferencia el hidrocloreuro) mediante reacción de la misma con un haluro de N,N-dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) carbamilo (con preferencia el cloruro) en una cantidad equimolar y preferiblemente en un

5 exceso de 5 a 10 %, en un disolvente inerte seleccionado del grupo consistente en agua, tetrahidrofurano, dimetoxietano, di(2-metoxietil)éter, dimetilformamida y similares, en presencia de un aceptor de ácido elegido del grupo consistente en carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico o potásico, trialquilaminas tales como trimetilamina o trietilamina, piridina, piperidina y similares, durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y varias horas, o hasta que la reacción se ha completado esencialmente, a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C aproximadamente, con preferencia entre 20 y 30°C aproximadamente.

10 Los productos de los procesos anteriormente descritos se pueden aislar y purificar mediante métodos de laboratorio e industriales convencionales, por ejemplo por precipitación, filtración, recristalización, métodos cromatográficos y similares.

15 La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tíen-4-ilurea

20 Se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 0,95 g de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-amina, 0,36 g de urea y 1,45 ml de agua. La mezcla se enfria, se añade agua y la mezcla se agita. El sólido blanco insoluble se recoge, se lava bien con agua y se seca al aire, para dar 0,86 g de 25 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tíen-4-ilurea, p.f. 195°C, descomposición.

EJEMPLO 2

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b/tien-4-ilurea

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 0,814 g de hidrocioruro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b/tiofen-4-aminá, 0,291 g de urea y 1,2 ml de agua. Se añaden entonces 5 ml de agua, se recoge el sólido oscuro y se lava con agua bien. El producto se seca al aire para proporcionar 0,323 g de un sólido oscuro, p.f. 230°C, descomposición. La recristalización del sólido oscuro en metanol proporciona 0,2 g de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b/tien-4-ilurea, p.f. 236°C, descomposición.

EJEMPLO 3

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidrobenzof/b/tien-4-ilurea

Una muestra de 0,5 g de hidrocioruro de 4,5,6,7-tetrahidrobenzof/b/tiofen-4-amina se disuelve en unos 10 ml de agua y la solución se alcaliniza con una solución al 10 % de hidróxido sódico. La mezcla se extracta con cloroformo (2 x 15 ml). La solución clorofórmica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el cloroformo. Al residuo de amina se añaden 0,17 g de urea y la mezcla se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite. La temperatura se eleva gradualmente a 140°C en una hora y se mantiene entonces en 140°C durante media hora. La mezcla se enfria, se añade cloroformo y se recoge el sólido insoluble. El sólido se lava adicionalmente con agua para proporcionar 0,256 g de 4,5,6,7-tetrahidrobenzof/b/tien-4-ilurea, p.f. 202, a 205°C.

EJEMPLO 4

Preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzof/b/tien-4-ilurea

Mediante el método del ejemplo 3, se neutralizan

0,5 g de hidrocloreuro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo/b/tiofen-4-amina y la base libre se hace reaccionar con urea para proporcionar 0,321 g de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo/b/tien-4-il-urea, p.f. 219 a 225°C.

5

EJEMPLO 5

Preparación de 1,1-dimetil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo/b/tien-4-il)urea

---

10

Se añade gota a gota, bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 10,5 g de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo/b/tiofen-4-amina en 70 ml de tetrahidrofurano, a una solución de 6,72 g de cloruro de dimetilcarbamoilo y 12,6 g de trietilamina en 70 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 20 horas, la mezcla se evapora hasta sequedad y se añade al residuo 100 ml de agua fría. El producto sólido se recoge y se seca al aire. La recristalización en acetona-hexano proporciona 3,7 g de 1,1-dimetil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo/b/tien-4-il)urea, p.f. 195 a 197°C.

15

20

Similarmente, se utilizan cloruro de dibutilcarbamoilo, cloruro de dipropilcarbamoilo y cloruro de dietilcarbamoilo en lugar de cloruro de dimetilcarbamoilo, para proporcionar 1,1-dibutil-, 1,1-dipropil- y 1,1-dietil-3-(4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo/b/tien-4-il)urea, respectivamente.

EJEMPLO 6

25

Preparación de 1,1-dimetil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo/b/tien-4-il)urea

---

Se agitan durante la noche cantidades equimolares de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo/b/tiofen-4-amina, cloruro de dimetilcarbamoilo e hidróxido sódico. El producto en bruto, 1,1-dimetil-

3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo/b/tien-4-il)urea se recoge y se lava bien con agua. La recristalización en acetona-hexano-éter proporciona producto puro, p.f. 117 a 120°C.

5 Similarmente, se hace reaccionar cloruro de dietil-, dipropil- y dibutil-carbamoilo con 4,5,6,7-tetrahidrobenzo/b/-tiofen-4-amina para proporcionar, respectivamente, 1,1-dietil-, 1,1-dipropil-, y 1,1-dibutil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo/b/tien-4-il)urea.

#### EJEMPLO 7

#### 10 Ensayos de regulación del crecimiento con ratones.

15 Se adquieren ratones hembra CFI de granjas Carworth cuando tienen seis semanas de edad. Dichos ratones se alojan en número de 10 en una jaula en habitaciones acondicionadas con aire (22 a 24°C) con luces automáticamente controladas, 14 horas puestas y 10 horas quitadas. La dieta basal utilizada en éstos estudios es es Purina Laboratory Chow (véase la descripción dada más abajo), la cual se suministra ad libitum. Igualmente, se deja agua ad libitum.

20 Transcurridos 13 días desde la adquisición, los ratones se pesan en grupos de 10 y se distribuyen al azar a diferentes tratamientos. La concentración de los distintos compuestos en la dieta se indica en las siguientes tablas. Doce días más tarde los ratones son pesados de nuevo y se termina el experimento. En cada ensayo se incluyen al menos 3 jaulas (30 ratones) de controles sin tratar. Los datos del ensayo se proporcionan en la siguiente Tabla I en donde dichos datos se registran como porcentaje de ganancia de peso con respecto a los controles. A continuación se ofrece una descripción de la dieta a la cual se añaden los compuestos promotores del crecimiento.

25

Dieta

ANALISIS GARANTIZADO

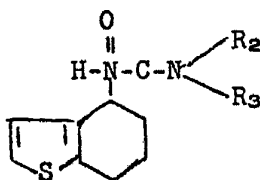
Proteina en bruto no menos de.....23,0 %  
Grasa en bruto no menos de..... 4,5 %  
Fibra en bruto no más de..... 6,0 %  
Ceniza no más de..... 9,0 %

INGREDIENTES

Carne y harina de huesos, lecha desnatada seca, harina de trigo, harina de pescado, harina de hígado animal, pulpa de remolacha seca, maiz extruido y molido, sémola de avena molida, harina de soja, harina de asfalfa deshidratada, molasas de caña de azucar, grasa animal preservada con BHA, suplemento de vitamina B<sub>12</sub>, pantotenato cálcico, cloruro de colina, ácido fólico, suplemento de riboflavina, levadura seca de cerveza, tiamina, niacina, suplemento de vitamina A, esterol de planta activada D, suplemento de vitamina E, carbonato cálcico, fosfato dicálcico, sal yodada, citrato férrico amónico, óxido de hierro, óxido manganeso, carbonato de cobalto, óxido de cobre, óxido de zinc.

T A B L A I

5 Eficacia de las 4,5,6,7-tetrahidro/b/tien-4-ilureas como agentes promotores del crecimiento animal, registrado como porcentaje de ganancia de peso con respecto a controles, utilizando ratones como animal de ensayo.

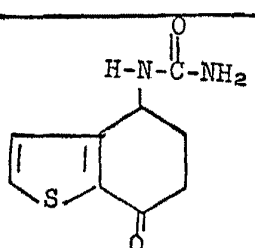


Proporción ppm en la dieta	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	% de ganancia de peso con respecto al control
50	H	H	50,1
200	H	H	134,2
50	H	-CH <sub>3</sub>	61,8
50	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	40,3
200	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	87,6
200	H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	25,0
400	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	55,1
400	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6,0

T A B L A I a

Eficacia de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiazin-4-ilurea como agente promotor del crecimiento animal, registrado como porcentaje de ganancia de peso con respecto a controles, utilizando ratones como animal de ensayo.

5

Proporción ppm en la dieta	Compuesto	% de ganancia de peso con respecto al control
400		134
50*		112
100*		108
200*		117
400*		105

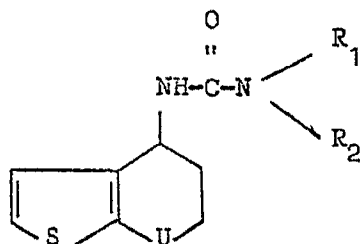
\* 5 jaulas, 10 ratones por jaula en cada nivel de dosificación ensayado.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

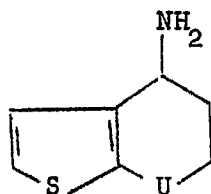
5

REIVINDICACIONES

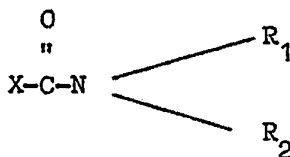
1.- Procedimiento para preparar tetrahidrobencob[5]tienilureas y tetrahidro-7-oxobencob[7]tienilureas, de fórmula



5 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno hidrógeno ó un grupo alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono y U es el grupo  $-CH_2-$  ó  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$ , caracterizado porque comprende hacer reaccionar un equivalente molar de un compuesto de fórmula



10 o una sal de adición de ácido del mismo, en donde U se define como anteriormente, con 1 a 1,2 equivalentes molares aproximadamente de un compuesto de fórmula



15 en donde X es halógeno o amino con la condición de que cuando X es amino  $R_1$  y  $R_2$  deber ser ambos hidrógeno y cuando X es halógeno  $R_1$  y  $R_2$  deben ser ambos alquilo inferior, en ausencia o presencia de un disolvente inerte y a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C aproximadamente.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la base libre 4,5,6,7-tetra-

hidrobenzo/b/tiofen-4-amina con urea, en ausencia de disolvente.

5

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar hidrocloreuro de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo/b/tiofen-4-amina con urea, en ausencia de disolvente.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la base libre 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo/b/tiofen-4-amina con urea, en ausencia de disolvente.

10

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar hidrocloreuro de 4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzo/b/tiofen-4-amina con urea, en ausencia de disolvente.

15

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente inerte es agua, ácido acético o mezcla de los mismos.

7.- Procedimiento para preparar tetrahidrobenzo/b/tienilureas y tetrahidro-7-oxobenzo/b/tienilureas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1977

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. M. GOMEZ GONZALEZ Y CAÑAS  
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

