



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 207 / A 61 K	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 14.12.1977	

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.280

2.083-27

Div. I

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
528.603	2-12-74	EE.UU.
15164/75	21-11-75	Suiza

37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C / A61K	Nº 442.992

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENIL UREAS"

71 SOLICITANTE (ES)
SCHERICO LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

72 INVENTOR (ES)
Bernard R. Neustadt

73 TITULAR (ES)

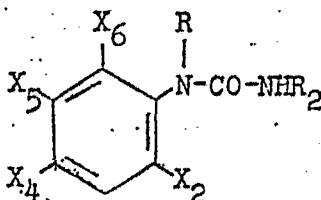
74 REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas fenil ureas.

Se ha encontrado que ciertas fenil ureas nuevas, que contienen como un sustituyente una agrupación hidroxipolihaloisopropilo, manifiestan una útil actividad terapéutica, más particularmente una útil actividad antihipertensiva.

Las nuevas fenil ureas tienen la fórmula general

1
10

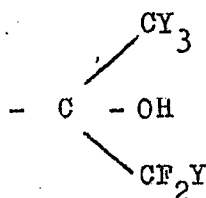


(I).

15

en la cual R es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi-alcoholo inferior o dialcoxi-alcoholo inferior; R₂ es hidrógeno, metilo, etilo ó 2-haloetilo; de X₂ y X₄ una es una agrupación hidroxipolihaloisopropilo designada por R_f y de la fórmula la

25



(Ia)

30

1 en la cual las Y, independientemente, representan hidró-
geno, cloro o fluor, y la otra de X₂ y X₄ es hidrógeno,
alcohilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, hidroxi-al-
cohilo inferior, nitro, alcoxi inferior-carbonilo o amino-
5 carbonilo; y X₅ y X₆ representan independientemente hidró-
geno, alcohilo inferior o halógeno, o conjuntamente con
los átomos de carbono a los que están unidas, representan
un anillo bencenoide condensado, el cual anillo puede es-
tar substituído con alcohilo inferior o con halógeno.

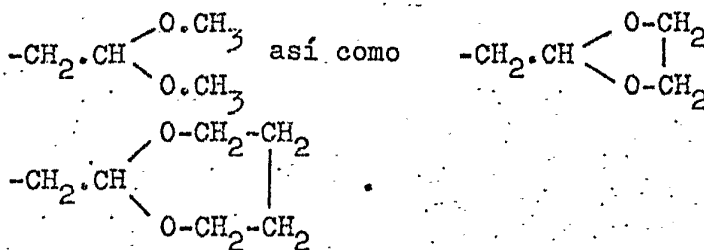
10 A menos que se especifique otra cosa, el térmi-
no "alcohilo inferior" tal como se utiliza aquí significa
un grupo alcohilo de cadena recta o ramificada que contie-
ne de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo metilo,
etilo, isopropilo o butilo terciario. Similarmente, por
15 el término "alcoxi inferior" se entiende un grupo que con-
tiene de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo meto-
xi, etoxi, isopropoxi o butoxi terciario.

"Alcoxi-alcohilo inferior", tal como se utiliza
aquí, significa una agrupación cuya porción alcohilo tie-
20 ne dos o tres átomos de carbono y cuya porción alcoxi tie-
ne uno o dos átomos de carbono, por ejemplo las agrupacio-
nes $-\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{O}.\text{CH}_2.\text{CH}_3$. El término
"dialcoxi-alcohilo inferior" tal como se utiliza aquí,
significa una agrupación en que la porción alcohilo tiene
25 dos o tres átomos de carbono y cada porción alcoxi tiene
uno o dos átomos de carbono, abarcando el término agrupa-
ciones tales como

30

1

5



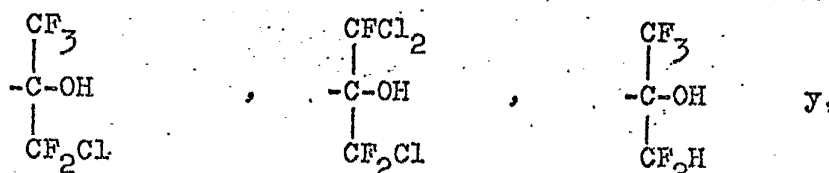
10

El término "halógeno" abarca fluor, cloro, bromo y yodo.

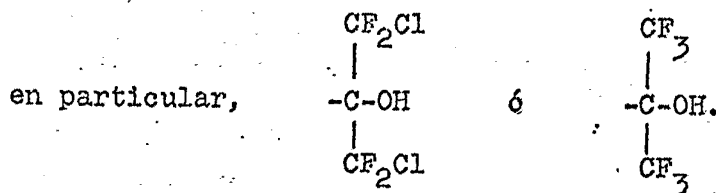
15

En la agrupación designada por R_f , la porción $-CY_3$ puede ser, por ejemplo, $-\text{CH}_3$ o la agrupación $-\text{CFY}_2$ tal como $-\text{CFCl}_2$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$ y CF_3 . Son representativas de R_f las agrupaciones

20

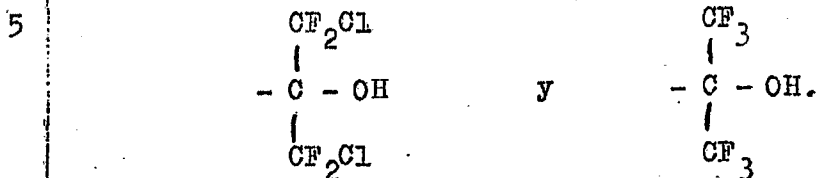


25



30

1 De X_2 y X_4 , preferiblemente X_4 es la agrupación designada por R_f ; mientras que significados preferidos de R_f son



10 R es preferiblemente hidrógeno o metilo y R_1 es preferiblemente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$. Para R_2 son agrupaciones preferidas etilo y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. Cuando X_4 es la agrupación designada por R_f entonces X_2 y X_6 pueden ser ventajosamente alcohol inferior.

15 A título ilustrativo de los compuestos preferidos del presente invento, se pueden mencionar:

N-(2-cloroetil)-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil-N'-metil-urea, N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil-N'-(2,2-dimetoxi etil)-urea.

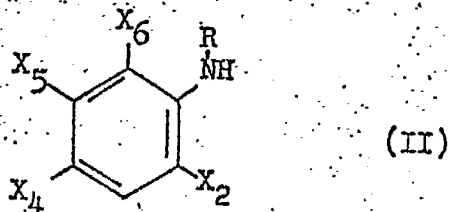
20 El procedimiento para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I comprende hacer reaccionar una amina aromática de la fórmula general II

25

30

1

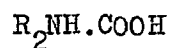
5



10

con un derivado reactivo de un ácido carbámico de la fórmula general

15

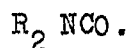


20

en que R, R₂, X₂, X₄, X₅ y X₆ son tal como se definen con ocasión de la fórmula I, si se desea, alcoholar en N un compuesto así obtenido de la fórmula general I donde R es hidrógeno, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula general I donde R es alcoholo inferior o alcoholo inferior sustituido, y luego aislar de manera convencional la fenil-urea de la fórmula general I que se ha obtenido de este modo. Preferiblemente, el derivado reactivo del

25

ácido carbámico es un isocianato de la fórmula



30

1 No obstante, también se considera que pueden emplearse
otros derivados reactivos tales como ésteres de ácido car-
bámico de la fórmula $R_2NH.CO.OR_4$, en donde R_4 es un radi-
cal hidrocarbonado tal como un grupo alcohilo o arilo, o
5 una urea sustituida de la fórmula $R_2NH.CO.NH_2$.

La operación opcional de acabado por alcoholila-
ción puede efectuarse de manera convencional, tal como,
por ejemplo, haciendo reaccionar el éster de haluro de al-
cohilo o de sulfonato de alcohilo apropiado con dicho com-
puesto de la fórmula I.
10

Tal como se ha indicado, el derivado reactivo
es preferiblemente un isocianato de la fórmula R_2NCO . Las
condiciones de reacción exactas no se considera que son
críticas en el presente caso. No obstante, de modo apro-
piado, la reacción se efectúa en un medio inerte, tal co-
mo un disolvente no polar, del cual se pueden mencionar
los éteres, específicamente dietiléter, y los hidrocarbu-
ros aromáticos. La temperatura y el tiempo de reacción
que se emplean se pueden determinar con facilidad en cual-
quier caso específico y pueden ser en general desde la
temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo y
desde una o más horas hasta aproximadamente 1 día depen-
diendo de la naturaleza de los reaccionantes. Cuando la
agrupación hidroxipolihaloisopropilo designada por R_f es-
tá en una posición orto, es decir X_2 representa R_f , se
20 prefiere, no obstante, emplear temperaturas ambientes.
Como guía, puede mencionarse que en la preparación de
N-(2-cloroetil)-N'-[4-hexafluoro-2-hidroxi-2-propil]-fenil/
-N'-metil-urea, la reacción de 2-cloroetil-isocianato con
el material de partida 4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-
30

1 -N-metilanilina se llevó a cabo convenientemente en dietiléter, dejando reposar durante la noche a la temperatura ambiente a la mezcla de reacción.

5 La amina aromática de la fórmula general II puede ser preparada por introducción apropiada de la requerida agrupación hidroxipolihaloisopropilo, por ejemplo por reacción de la apropiada polihalocetona o del hidrato de la misma con una anilina apropiadamente substituída (véase p. ej., E.E. Gilbert, J. Org. Chem., 30, 1001, 1965).
10 En general, puede decirse que la agrupación hidroxipolihaloisopropilo entra preferiblemente en la posición para, si bien pueden obtenerse también algunos isómeros orto. Desde luego, si está bloqueada la posición para, la agrupación hidroxipolihaloisopropilo debe entrar en la posición orto.
15

Se va a ilustrar ahora la preparación de los compuestos de la fórmula general I mediante los siguientes Ejemplos, en los cuales los Ejemplos 1, 3 y 7 ilustran la preparación de materiales de partida y los restantes Ejemplos, hasta el Ejemplo 10, ilustran la preparación de los compuestos finales de la fórmula I.
20

Ejemplo 1

25 4-(1,3-dicloro-2-hidroxitetrafluoro-2-propil)-N-metil-anilina

A 21,4 g (0,2 moles) de N-metil-anilina en 50 ml de tolueno se añaden 2,0 g de ácido para-tolueno sulfónico. A esta mezcla se añade gota a gota una mezcla de
30

1 43,8 g (0,22 moles) de 1,3-diclorotetrafluoroacetona y 10
ml de tolueno. Después de la reacción, se deja enfriar
la mezcla de reacción, si se desea se concentra parcial-
mente por evaporación, luego se lava la mezcla con 50 ml
5 de solución acuosa 1 N de bicarbonato de sodio. Se seca,
y luego se elimina el disolvente para obtener 54 g de un
sólido amarillo como producto. Se recristaliza el produc-
to disolviendo en dietiléter y añadiendo luego hexano se-
guido por evaporación del dietiléter. Se separa por fil-
10 tración el precipitado para obtener 42 g de 4-(1,3-diclo-
ro-2-hidroxitetrafluoro-2-propil)-N-metil-anilina como un
sólido coloreado de tostado; punto de fusión: 92-94°C.

Ejemplo 2.

15

N-etil-N'-metil-N'-[4-(1,3-dicloro-2-hidroxitetrafluoro-
-2-propil)-fenil]-urea

20 Se mezclan 7,1 g (20 milimoles) de 4-(1,3-diclo-
ro-2-hidroxitetrafluoro-2-propil)-N-metil-anilina obtenida
tal como se describe en el Ejemplo 1 y 2,8 g (40 milimo-
les) de etil-isocianato en 70 ml de dietiléter. Después
de 16 horas, se evapora para obtener 8,6 g de un sólido
de color blanco. Se recristaliza disolviendo en metanol
25 seguido por adición de agua para efectuar precipitación
y para proporcionar como producto 7,8 g de N-etil-N'-me-
til-N'-[4-(1,3-dicloro-2-hidroxitetrafluoro-2-propil)-fe-
nil]-urea como un sólido de color blanco, punto de fusión
155-157°C.

30

1

Ejemplo 3.5-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-antranilato de etilo

5

10

15

Se mezclan 16,5 g (0,1 moles) de antranilato de etilo con 38,6 g (0,20 moles) de hexafluoroacetona sesquihidratada y se pone a reflujo durante 24 horas. Se añaden 19,3 g (0,1 moles) de hexafluoroacetona sesquihidratada a la mezcla de reacción y se pone a reflujo durante otras 24 horas. Se separa por destilación en vacío la hexafluoroacetona hidratada en exceso. Se lava el sólido residual con hexano para obtener 25 g de un sólido de color rosa. Se recristaliza disolviendo en etanol y luego añadiendo agua para efectuar una precipitación con el fin de obtener 20 g de 5-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-antranilato de etilo en forma de un sólido de color rosa, punto de fusión 115-117°C.

20

Ejemplo 4.N-etil-N'-/4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-(etoxicarbonil)-fenil/-urea

25

30

Se mezclan 4,3 g (13 milimoles) de 5-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-antranilato de etilo, obtenido tal como se describe en el Ejemplo 3, con 1,8 g (26 milimoles) de etil-isocianato en 20 ml de dietiléter. Se pone a reflujo durante 5 días añadiendo cada día una porción adicional de 1,8 g de etil-isocianato. Se concentra la mezcla de reacción para obtener 5,5 g de un sólido de color

1 blanco. Se recristaliza disolviendo en dietiléter, añadiendo hexano y luego separando por evaporación el dietiléter hasta que se efectúa una precipitación, para obtener 4,5 g de N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-(otoxi-carbonil)-fenil $\sqrt{7}$ -urea en forma de un sólido de color blanco, punto de fusión: 144-146°C.

Ejemplo 5.

10 N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil $\sqrt{7}$ -urea.

Se mezclan 20,7 g (80 milimoles) de 4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-anilina (que puede obtenerse tal como se describe por E.E. Gilbert, J. Org. Chem., 30, 1001 (1965)) y 11,3 g de etil-isocianato en 100 ml de dietiléter y se pone a reflujo durante 16 horas. Se concentra la mezcla de reacción para obtener 26 g de un sólido de color blanco. Se recristaliza en una mezcla de dietiléter y hexano tal como se describe en el Ejemplo 4 para obtener 24,5 g de N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil $\sqrt{7}$ -urea, punto de fusión: 178-179°C.

Ejemplo 6.

25 N-(2-cloroetil)-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil $\sqrt{7}$ -N'-metilurea

30 Se mezclan 4,1 g (15 milimoles) de 4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-N-metilanilina (E.E. Gilbert, J. Org. Chem., 30, 1001 (1965)) y 1,9 g (18 milimoles) de

1 2-cloroetil-isocianato en 40 ml de dietiléter. Se deja
reposar la mezcla durante la noche, se concentra para ob-
tener 6 g de un sólido de color beige. Se recristaliza
5 en una mezcla de dietiléter y hexano tal como se descri-
be en el Ejemplo 4, para obtener 5,5 g de N-(2-cloroetil)-
-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-metilurea
en forma de un sólido de color blancuzco, punto de fusión
120-121°C.

10

Ejemplo 74-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-anilino-acetaldehído-
-dimetilacetal

15

Se mezclan 31,3 g (0,17 moles) de anilinoacetal-
dehídidimetilacetal y 1,7 g de ácido para-tolueno sulfóni-
co en 200 ml de benceno. Se hacen borbotear 32 g (0,2 mo-
les) de hexafluoroacetona dentro de la mezcla de reacción
bajo nitrógeno y luego se pone a reflujo durante 20 minu-
20 tos. Se concentra la mezcla de reacción y se reparte en-
tre hexano y 200 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. Se
agita la capa acuosa en hidróxido de sodio con 400 ml de
dietiléter y se añaden 14,4 g de ácido acético. La capa
en dietiléter se lava con 250 ml de solución acuosa 1 N
25 de bicarbonato de sodio. Se seca y se trata el extracto
en dietiléter con carbón decolorante. Se concentra para
obtener 50 g de sólido de color pardo. Se destila el só-
lido de color pardo a 0,1 mm de Hg y se recogen 31 g de
aceite de color amarillo entre 140 y 144°C, que cristali-
30 za al enfriar. Se recristaliza en una mezcla de dietil-

1 éter y hexano tal como se describe en el Ejemplo 4, para
obtener 15 g de 4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-anilino-
5 acetaldéhidó-dimetilacetal en forma de un sólido de color
tostado, punto de fusión 72-74°C.

5 Ejemplo 8

N-etil-N'-/4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil/-N'-
10 -(2,2-dimetoxietil)-urea

10 Se mezclan 20,0 g (56 milimoles) de 4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-
anilino-acetaldéhidó-dimetilacetal (obtenido tal como se describe en el Ejemplo 7) y 1,5 g
(22 milimoles) de etil-isocianato en 200 ml de dietiléter.
15 Se deja reposar la mezcla de reacción durante la noche y
luego se concentra para obtener 25 g de un sólido de color
tostado. Se recristaliza en una mezcla de dietiléter
y hexano tal como se describe en el Ejemplo 4 para obtener
16 g del compuesto del título en forma de un sólido
20 de color blanco, p.f. 138-140°C.

Ejemplo 9

N-etil-N'-/2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-naftil/-
25 urea

25 Se mezclaron 6,1 g (20 milimoles) de 2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-naftilamina (E. E. Gilbert,
J. Org. Chem., 30, 1001 (1965)) y 2,8 g (40 milimoles) de
30 etil-isocianato en 60 ml de dietiléter. Se concentra des-

1 pués de 1 hora para obtener 7,5 g de un sólido de color
rosa. Se recristaliza disolviendo el sólido en metanol y
luego añadiendo agua para efectuar precipitación con el
fin de obtener 6,5 g de N-etil-N'-2-hexafluoro-2-hidroxi-
5 -2-propil)-1-naftil-urea en forma de un sólido de color
rosa, p.f. 218-220°C.

Ejemplo 10

10 N-etil-N'-metil-N'-2,6-dimetil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-
-2-propil)-fenil-urea

15 Se calientan a reflujo durante tres horas 13,5
g de N,2,6-trimetilanilina (0,10 moles) y 40 g de hexa-
fluoroacetona sesquihidratada (0,21 moles). Se deja en-
friar y luego se vierte en agua. Se recoge el sólido,
se seca y se recristaliza en una mezcla de dietiléter-he-
xano tal como se describe en el Ejemplo 4 para dar 27,9 g
de un sólido de color blanco, p.f. 143-144°C. Se mezclan
20 6 g del producto, N,2,6-trimetil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-
-2-propil)-anilina (20 milimoles) con 5,4 g de etil-iso-
cianato (80 milimoles) en dietiléter. Después de 16 ho-
ras, se concentra y recristaliza el sólido residual en
una mezcla de dietiléter y hexano para dar 6,2 g de un
25 sólido de color blanco, p.f. 178-179°C.

De manera análoga a la descrita en los ejem-
plos precedentes se pueden preparar los siguientes com-
puestos representativos de la fórmula I:

- 1 N-etil-N'- $\sqrt{2}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-urea;
N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-metil-urea;
- 5 N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metil-fenil]-urea;
N,N'-di-etil-N'- $\sqrt{4}$ -hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-urea;
- N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-isopropil-urea;
- 10 N-etil-N'- $\sqrt{2}$ -etil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-urea;
N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-propil-urea;
- N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-(metoxicarbonil)-fenil]-N'-metil-urea;
- 15 N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -(cloro-2-hidroxipentafluoro-2-propil)-fenil]-N'-metil-urea;
- N-etil-N'- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-urea;
- 20 N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metil-fenil)-N'-metil-urea;
- N-etil-N'- $\sqrt{2}$ -(metoxicarbonil)-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-urea;
- N-etil-N'- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-6-
- 25 -metil-fenil]-urea;
- N-etil-N'- $\sqrt{2}$,6-dimetil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-metil-urea;
- N-(2-bromo etil)-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-metil-urea;
- 30 N-etil-N'- $\sqrt{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-(2-propoxi-

- 1 carbonil)-fenil]-N'-metil-urea;
N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metil-6-
-(metoxi-carbonil)-fenil]-urea;
N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-
5 (2-metoxietil)-urea;
N-etil-N'-[2,3-dimetil-6-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-
-fenil]-urea;
N-[4-(1,3-dicloro-2-hidroxitetrafluoro-2-propil)-2,6-dime-
til-fenil]-N'-etil-urea;
10 N-(2-cloroetil)-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fe-
nil]-urea;
N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-(hidroxime-
til)-fenil]-N'-metil-urea;
N-etil-N'-[2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-naftil]-N'-
15 -metil-urea;
N-etil-N'-[4-(2-hidroxipentafluoro-2-propil)-fenil]-N'-me-
til-urea;
N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-amino car-
bonil-fenil]-N'-metil-urea;
20 N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metil-6-
-ter.-butilfenil]-urea hidratada;
N-(2-cloroetil)-N'-[2,6-dimetil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-
-2-propil)-fenil]-N'-metil-urea;
N-etil-N'-[4-(2-hidroxi-1,1,3-tricloro-1,3,3-trifluoro-2-
25 -propil)-fenil]-N'-metil-urea;
N-etil-N'-(2-etoxietil)-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-pro-
pil)-fenil]-urea;
N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N-
-(2,2-di etoxi-etil)-urea;
30 N,N'-di etil-N-[4-hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2,6-dime-

- 1 til-fenil $\bar{7}$ -urea;
 N-(2-cloropropil)-N'-metil-N'- $\bar{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-
 -propil)-fenil $\bar{7}$ -urea;
 N- $\bar{5}$ -bromo-2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-naftil $\bar{7}$ -N'-
 5 -n-propil-urea;
 N-etil-N'- $\bar{2}$,6-dimetil-4-(2-hidroxi-1,1,3-tricloro-trifluo-
 ro-2-propil)-fenil $\bar{7}$ -urea;
 N-etil-N'- $\bar{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metil-1-
 -naftil $\bar{7}$ -urea;
 10 N- $\bar{2}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-naftil $\bar{7}$ -N'-metil-
 urea;
 N-etil-N'- $\bar{4}$ -(1,3-dicloro-2-hidroxitetrafluoro-2-propil)-
 -2,6-dietil-fenil $\bar{7}$ -urea;
 N-2-(cloroetil)-N'- $\bar{2}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-
 15 -naftil $\bar{7}$ -urea;
 N-etil-N'- $\bar{2}$,6-dietil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-
 -fenil $\bar{7}$ -urea;
 N-etil-N'- $\bar{4}$ -(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil $\bar{7}$ -N'-
 - $\bar{1}$,3-dioxolan-2-il)-metil $\bar{7}$ -urea;
 20 N- $\bar{7}$ -metil-2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-naftil $\bar{7}$ -N'-
 -n-propil-urea;

25 Cuando en una formulación farmacéutica se emplea como ingrediente activo un compuesto de la fórmula general I se considera que 10 mg por tableta o cápsula representa una cantidad apropiada de ingrediente activo.

30 Para el tratamiento de la hipertensión se conocen un cierto número de agentes. Algunos de éstos, por ejemplo la resepina, son eficaces para disminuir la presión sanguínea en algunos pacientes, pero en otros pacientes dan lugar a efectos secundarios indeseables y bien co-

1 nocidos. Otros agentes conocidos carecen de potencia adecuada o dan como resultado intolerancia al desprendimiento de droga.

5 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general I exhiben una útil actividad antihipertensiva. Además de ello, se ha encontrado que los compuestos representativos son particularmente activos como agentes antihipertensivos al tiempo de que evitan o mitigan algunos de los efectos secundarios perjudiciales asociados con
10 agentes antihipertensivos conocidos. Basado en ensayos y métodos de laboratorio, se considera que la dosis efectiva, la DE_{50} , por administración por vía oral para un compuesto de la fórmula general I se encontrará típicamente dentro del margen de desde 0,01 a 20 mg/lg de peso de mamífero por día. Para los fines de ilustración, puede mencionarse que para la N-(2-cloroetil)-N'-[4-hexafluoro-2-
15 -hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-metil-urea la dosificación efectiva mínima en ratas es de 0,5 a 1,0 mg/kg. En lo que se relaciona con la toxicidad, el compuesto antes mencionado no era letal en un grado de dosis de 100 mg/kg.

20 La dosificación diaria requerida puede ser administrada en dosis únicas o divididas. La dosis exacta a administrar será dependiente, desde luego, de que el compuesto en cuestión se encuentre dentro de los márgenes de dosificación antes mencionados y de la edad y del peso del mamífero en cuestión.

25 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados solos o combinados con otras medicinas tales como agentes bloqueantes β -adrenérgicos, por ejemplo clorhidrato de propranolol. Los compuestos son admi-
30

1 nistrados por vía oral. En cualquier caso, se emplean un
excipiente farmacéutico apropiado, siendo seleccionado el
excipiente dependiendo de las propiedades físicas del com-
5 puesto en la composición farmacéutica. El excipiente no
deberá reaccionar químicamente con el compuesto a adminis-
trar. Los preparados que contienen los ingredientes ac-
tivos pueden estar típicamente en la forma de tabletas,
cápsulas, jarabes, elixires o suspensiones.

10

- REIVINDICACIONES -

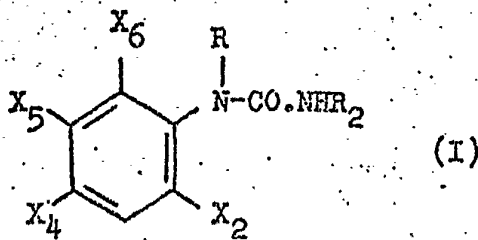
15

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, por VEINTE años, son los que se
recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

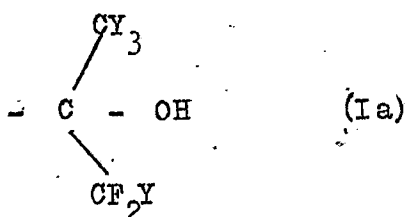
1ª.- Un procedimiento para la preparación de fe-
nil ureas de la fórmula general I

25



30

1 en que R es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi-alcoholo
 inferior o dialcoxi-alcoholo inferior; y R₂ es hidrógeno,
 metilo, etilo o 2-haloetilo; de X₂ y X₄ una es una agrupa-
 5 ción hidroxipolihaloisopropilo designada por R_f y de la
 fórmula Ia



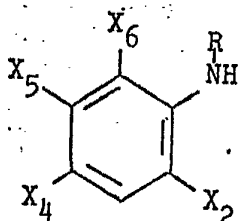
10 en la cual Y representa independientemente hidrógeno, clo-
 ro ó fluor, y la otra de X₂ y X₄ es hidrógeno, alcoholo
 15 inferior, halógeno, alcoxi inferior, hidroxialcoholo in-
 ferior, nitro alcoxi inferior-carbonilo o aminocarbonilo;
 y X₅ y X₆ representan independientemente hidrógeno, alco-
 hilo inferior o halógeno, o conjuntamente con los átomos
 de carbono a los que están unidos representan un anillo
 20 bencenoide condensado, cuyo anillo puede estar substituí-
 do con alcoholo inferior o halógeno, cuyo procedimiento
 comprende hacer reaccionar una amina de la fórmula gene-
 ral II

25

30

1

5



(II)

10

15

con un derivado reactivo de un ácido carbámico de la fórmula general $R_2NH.COOH$, en las cuales fórmulas R, R_2 , X₂, X₄, X₅ y X₆ son tal como se definen para la fórmula I, si se desea, alcoholar en N un compuesto así obtenido de la fórmula general I donde R es hidrógeno, para dar el compuesto correspondiente de la fórmula general I donde R es alcoholo inferior o alcoholo inferior sustituido, y aislar la fenil urea de la fórmula general I así obtenida.

20

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en que la amina de la fórmula general II se hace reaccionar con un isocianato de la fórmula R_2NCO en que R_2 es tal como se define en la fórmula I.

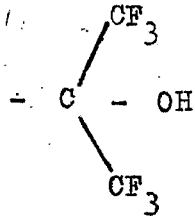
25

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a ó 2^a, en que R_2 es etilo o $-CH_2.CH_2.Cl$.

4^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que en el material de partida especificado la agrupación designada por R_f es

30

1



5

10 5ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que R en el material de partida es hidrógeno o alcohol inferior.

6ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que X₄ es la agrupación designada por R_F.

15 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, en que X₂ y X₆ son hidrógeno o alcohol inferior.

8ª.- Un procedimiento para la preparación de fenil ureas.

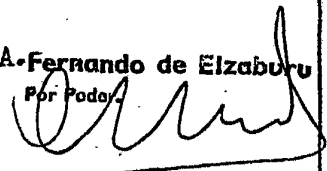
20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

25

Madrid, 14. ABR 1977

P. A. Fernando de Elizaburu
Por Poder



30

