



(19) ES	(11) NÚMERO <b>457807</b>	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 14 ABR. 1977	

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.281  
2083-29  
Div. II

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

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 442.992
--------------------------	---	--

(52) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENIL UREAS".

(71) SOLICITANTE (S)

SCHERICO LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)

Bernard R. Neustadt.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

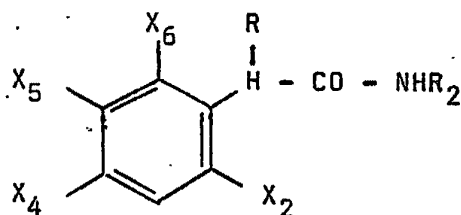
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG

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

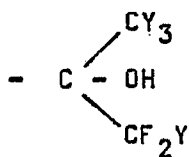
5 Se ha encontrado que ciertas fenil ureas nue-  
vas, que contienen como un sustituyente una agrupación  
hidroxipolihaloisopropilo, manifiestan una útil actividad  
terapéutica, más particularmente una útil actividad anti-  
hipertensiva.

Las nuevas fenil ureas tienen la fórmula ge-  
neral



(I)

20 en la cual R es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi-al  
coholo inferior o dialcoxi-alcoholo inferior; R<sub>2</sub> es hidró-  
geno, metilo, etilo ó 2-aloetilo; de X<sub>2</sub> y X<sub>4</sub> una es una  
agrupación hidroxipolihaloisopropilo designada por R<sub>p</sub> y  
de la fórmula I a



(I a)

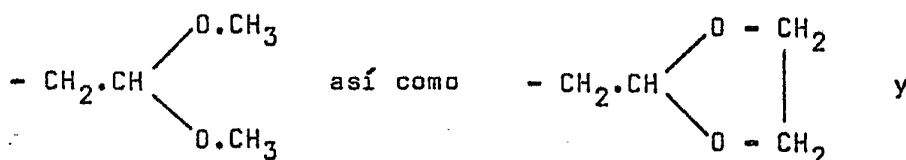
1 en la cual las Y, independientemente, representan hidró-  
geno, cloro o fluor, y la otra de X<sub>2</sub> y X<sub>4</sub> es hidrógeno,  
alcohilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, hidroxí-al-  
cohilo inferior, nitro, alcoxi inferior-carbonilo o amino-  
5 carbonilo; y X<sub>5</sub> y X<sub>6</sub> 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.

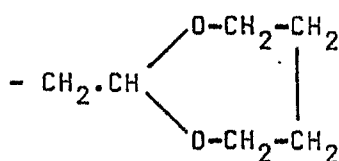
"Alcoxi-alcohilo inferior", tal como se uti-  
liza aquí, significa una agrupación cuya porción alcohilo  
20 tiene dos o tres átomos de carbono y cuya porción alcoxi  
tiene uno o dos átomos de carbono, por ejemplo las agrupa-  
ciones  $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OCH}_3$  y  $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$ . 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

---

1



5

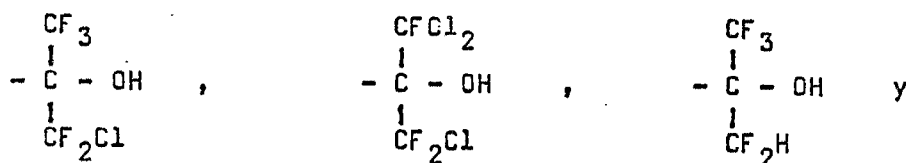


10

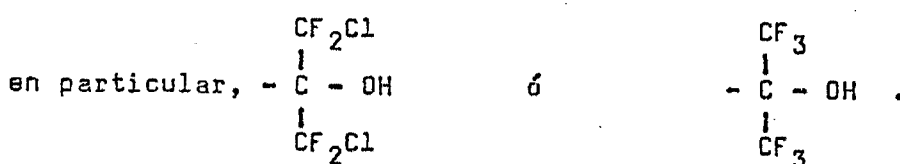
El término "halógeno" abarca fluor, cloro, bromo y yodo.

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

20

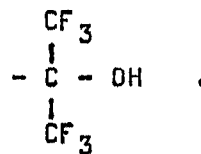
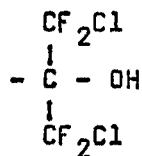


25



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



5

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  $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$ . Cuando  $X_4$  es la agrupación designada por  $R_f$  entonces  $X_2$  y  $X_6$  pueden ser ventajosamente alcohol inferior.

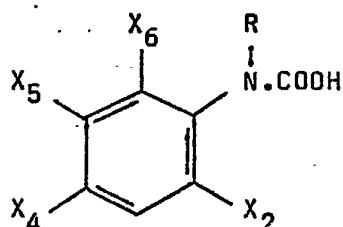
15 A título ilustrativo de los compuestos preferidos del presente invento, se pueden mencionar:

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

20 El procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I comprende hacer reaccionar un derivado reactivo de un ácido N-fenil-carbámico de la fórmula general III

25

30



(III),

1  
 5  
 10 con una amina de la fórmula general  $R_2NH_2$ , en que R,  $R_2$ ,  $X_2$ ,  $X_4$ ,  $X_5$  y  $X_6$  son tal como se definen para la fórmula I, si se desea, alcohilar en N un compuesto así obtenido de la fórmula general I donde R es hidrógeno, para dar un compuesto correspondiente de la fórmula general I donde R es alcoholo inferior o alcoholo inferior sustituido, y  
 15 aislar luego de manera convencional la fenil-urea de la fórmula general I que se ha obtenido de este modo.

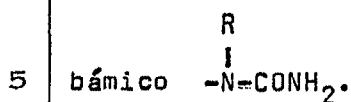
La operación opcional de acabado por alcohila  
 ción en N puede efectuarse de manera convencional, tal como, por ejemplo, haciendo reaccionar el éster de haluro  
 20 de alcoholo o de sulfonato de alcoholo apropiado con dicho compuesto de la fórmula general I.

El derivado reactivo del ácido carbámico de la fórmula general puede ser apropiadamente el correspon-

25 diente éster de ácido carbámico  $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}-\text{COOR}_4 \end{array}$ , en que  $R_4$  es un radical hidrocarbonado tal como alcoholo o arilo, o

el correspondiente halogenuro de carbamoilo  $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N} \cdot \text{COHal} \end{array}$ , en que Hal es halógeno, preferiblemente cloro. Cuando R  
 30 es hidrógeno, entonces el derivado reactivo del ácido car-

1 bámico de la fórmula general puede ser el correspondiente  
isocianato  $-N=C=O$ . También se considera que el derivado  
reactivo puede ser la correspondiente amida de ácido car-



En general, no se considera que las condiciones de reacción son críticas y puede emplearse cualquier medio de reacción o disolvente inerte apropiado y cualquier temperatura de reacción apropiada.

10 Así, por ejemplo, un cloruro de N-fenil-carbamoilo puede ser hecho reaccionar típicamente con la amina requerida de la fórmula  $R_2NH_2$  empleando la temperatura ambiente y un hidrocarburo aromático como disolvente. Similarmente, un N-fenil-carbamato puede ser hecho reaccionar con amoníaco empleando la temperatura ambiente y un alcohol, tal como etanol, en calidad de disolvente.

15 La preparación de los compuestos de la fórmula general I se ilustrará ahora por medio de los ejemplos siguientes.

20

Ejemplo 1.

N-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil7-carbamato de fenilo

25

30 Se disuelven 10,3 g (40 milimoles) de 4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-anilina en 50 ml de cianuro de metilo. Se añaden 7,8 g (50 milimoles) de cloroformiato de fenilo seguido, gota a gota, por 3,1 g de piridina seca en 10 ml de cianuro de metilo. Se vierta la mezcla de reac-

1 ción en 400 ml de agua. Se separa por filtración el sólido, se disuelve en dietiléter, se lava con 200 ml de agua y luego se seca y concentra el extracto en éter para obtener 16 g de sólido de color blanco. Se recristaliza en una  
5 mezcla de dietiléter-hexano para obtener 12,5 g de N-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-carbamato de fenilo en forma de un sólido de color blanco, punto de fusión: 192-194°C.

10

Ejemplo 2.N-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-urea

15 Se mezclan 6,0 g (16 milimoles) de N-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-carbamato de fenilo (obtenido tal como se describe en el Ejemplo 1) y 65 ml de etanol saturado con amoníaco. Después de 1/2 hora, se vierte la mezcla de reacción en 150 ml de agua. Se concentra, se enfría a 0°C y se separa por filtración el sólido de  
20 color blanco para obtener 5,5 g de N-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-urea, punto de fusión 181-183°C.

De manera análoga a la descrita en los ejemplos precedentes se pueden preparar los siguientes compuestos representativos de la fórmula I:

25 N-etil-N'-2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-urea;  
N-etil-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-metil-urea;  
N-etil-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metil-fenil]-urea;  
30 N,N'-di-etil-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-

- 1 -urea;  
 N-etil-N'-[4-hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-  
 -isopropil-urea;
- 5 N-etil-N'-[2-etil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fe  
 nil]-urea;  
 N-etil-N'-[4-hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-pro  
 pil-urea;  
 N-etil-N'-[4-hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-(metoxicar  
 bonil)-fenil]-N'-metil-urea;
- 10 N-etil-N'-[4-(cloro-2-hidroxipentafluoro-2-propil)-fenil]-  
 -N'-metil-urea;  
 N-etil-N'-[2-cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fe  
 nil]-urea;  
 N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metil-fe  
 15 nil)-N'-metil-urea;  
 N-etil-N'-[2-(metoxicarbonil)-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-  
 -propil)-fenil]-urea;  
 N-etil-N'-[2-cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-6-  
 -metil-fenil]-urea;
- 20 N-etil-N'-[2,6-dimetil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-  
 -fenil]-N'-metil-urea;  
 N-(2-bromoetil)-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fe  
 nil]-N'-metil-urea;  
 N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-(2-propoxi  
 25 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'-  
 -(2-metoxietil)-urea;
- 30 N-etil-N'-[2,3-dimetil-6-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-

- 1 -fenil7-urea;  
 N-4-(1,3-dicloro-2-hidroxitetrafluoro-2-propil)-2,6-dime  
 til-fenil7-N'-etil-urea;  
 N-(2-cloroetil)-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fe  
 5 nil7-urea;  
 N-etil-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-(hidroxime  
 til)-fenil7-N'-metil-urea;  
 N-etil-N'-2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-naftil7-N'-  
 -metil-urea;  
 10 N-etil-N'-4-(2-hidroxi-pentafluoro-2-propil)-fenil7-N'-me  
 til-urea;  
 N-etil-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-aminocar  
 bonil-fenil7-N'-metil-urea;  
 N-etil-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metil-6-  
 15 -ter.-butilfenil7-urea hidratada;  
 N-(2-cloroetil)-N'-2,6-dimetil-4-(hexafluoro-2-hidroxi-  
 -2-propil)-fenil7-N'-metil-urea;  
 N-etil-N'-4-(2-hidroxi-1,1,3-tricloro-1,3,3-trifluoro-2-  
 -propil)-fenil7-N'-metil-urea;  
 20 N-etil-N'-(2-etoxietil)-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-pro  
 pil)-fenil7-urea;  
 N-etil-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil7-N-  
 -(2,2-dietoxi-etil)-urea;  
 N,N'-dietil-N-4-hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2,6-dime  
 25 til-fenil7-urea;  
 N-(2-cloropropil)-N'-metil-N'-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-  
 -propil)-fenil7-urea;  
 N-5-bromo-2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-naftil7-N'-  
 -n-propil-urea;  
 30 N-etil-N'-2,6-dimetil-4-(2-hidroxi-1,1,3-tricloro-trifluo

- 1 ro-2-propil)-fenil]-urea;  
 N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-2-metil-1-  
 -naftil]-urea;  
 N-[2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-naftil]-N'-metil-  
 5 -urea;  
 N-etil-N'-[4-(1,3-dicloro-2-hidroxitetrafluoro-2-propil)-  
 -2,6-diethyl-fenil]-urea;  
 N-2-(cloroetil)-N'-[2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-1-  
 -naftil]-urea;  
 10 N-etil-N'-[2,6-diethyl-4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-  
 -fenil]-urea;  
 N-etil-N'-[4-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-fenil]-N'-  
 -[1,3-dioxolan-2-il)-metil]-urea;  
 N-[7-metil-2-(hexafluoro-2-hidroxi-2-propil)-naftil]-N'-  
 15 -n-propil-urea;

Quando 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.

- 20 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 conocidos. Otros agentes conocidos carecen de potencia adecuada o dan como resultado intolerancia al desprendimiento de droga.
- 25

- 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 re
- 30

1 presentativos son particularmente activos como agentes antihipertensivos al tiempo de que evitan o mitigan algunos de los efectos secundarios perjudiciales asociados con  
5 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-  
10 -hidroxí-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.

15 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.  
20

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados solos o combinados con otras medicinas tales como agentes bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, por ejemplo clorhidrato de propanolol. Los compuestos son administrados por vía oral. En cualquier caso, se emplean un excipiente farmacéutico apropiado, siendo seleccionado el excipiente dependiendo de las propiedades físicas del compuesto en la composición farmacéutica. El excipiente no deberá reaccionar químicamente con el compuesto a administrar.  
25  
30 Los preparados que contienen los ingredientes acti-

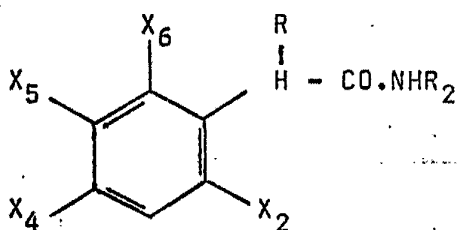
1 vos pueden estar típicamente en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, elixires o suspensiones.

5  
10  
15  
20  
25  
30

- REIVINDICACIONES -

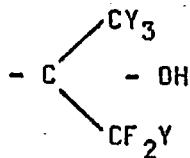
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



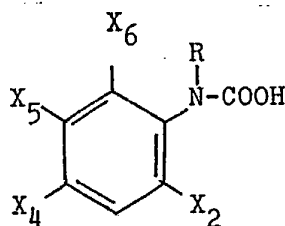
en que R es hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi-alcoholo inferior o dialcoxi-alcoholo inferior; R<sub>2</sub> es hidrógeno, metilo, etilo o 2-haloetilo; de X<sub>2</sub> y X<sub>4</sub> una es una agrupación hidroxipolihaloisopropilo designada por R<sub>f</sub> y de la fórmula I a

---



(I a)

en la cual Y representa independientemente hidrógeno, clo-  
 ro o fluor, y la otra de X<sub>2</sub> y X<sub>4</sub> es hidrógeno, alcohol  
 inferior, halógeno, alcoxi inferior, hidroxí-alcohol in-  
 ferior, nitro, alcoxi inferior-carbonilo o aminocarbonilo;  
 y X<sub>5</sub> y X<sub>6</sub> representan independientemente hidrógeno, alco-  
 hilo inferior o halógeno, o conjuntamente con los átomos  
 de carbono a los que están unidos representan un anillo  
 bencenoide condensado, cuyo anillo puede estar substituí-  
 do con alcohol inferior o halógeno, cuyo procedimiento  
 comprende hacer reaccionar un derivado reactivo de un áci-  
 do N-fenil-carbámico de la fórmula general III



(III),

con una amina de la fórmula general R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, en las cuales  
 fórmulas R, R<sub>2</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub> y X<sub>6</sub> son tal como se definen  
 para la fórmula I, si se desea, alcoholar en N un compues-  
 to así obtenido de la fórmula general I donde R es hidró-

30  
 E

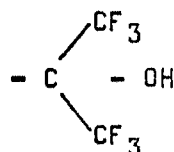
1 geno, para dar un compuesto correspondiente de la fórmula general I donde R es alcoholo inferior o alcoholo inferior sustituido, y aislar la fenil urea de la fórmula general I así obtenida.

5 2a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en que el derivado reactivo del ácido N-fenil-carbámico es un halogenuro de carbamoilo o un éster de ácido carbámico.

10 3a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a ó 2a, en que R<sub>2</sub> en la amina de la fórmula general R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> es etilo o -CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.Cl.

4a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que en el material de partida especificado la agrupación designada por R<sub>f</sub> es

15



20

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

25 6a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en que X<sub>4</sub> es la agrupación designada por R<sub>f</sub>.

7a.- Un procedimiento según la reivindicación 6a, en que X<sub>2</sub> y X<sub>6</sub> son hidrógeno o alcoholo inferior.

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

30

*EP*

1

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

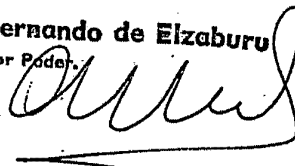
Esta Memoria consta de dieciséis hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 14. ABR. 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poderes



10

15

20

25

30



FMM./