



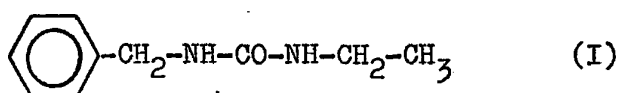
19 ES	Nº PRO 461209	10 AI
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	30 Julio 1977	

19 JUL 1978
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
Int CB C07C 127/19 / A61K		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
Nuevo procedimiento para la preparación de un derivado bencílico.		
71 SOLICITANTE (ES)		
INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Polígono Santiga, Calle nº 3, STA. PERPETUA DE MOGUDA (Barcelona)		
72 INVENTOR (ES)		
D. Jorge Adsará, D. Miguel Ribalta, y D. Leonida Bruseghini		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Pedro SUGRAÑES MOLINE, Ag. Of. Prop. Ind. c/ Provenza 304, Barcelona.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invecni3n corresponde a un nuevo m3todo para la preparaci3n de un derivado benc3lico, en concreto la N-bencil-N'-etilurea (I) de estructura:



consistente en hacer reaccionar una amina del tipo R-NH₂ (II), donde R es bencilo o etilo, con un isocianato del tipo R'-N=C=O (III), donde R' es etilo o bencilo respectivamente.

La reacci3n tiene lugar a3adi3ndose lentamente el isocianato sobre una soluci3n de la amina a temperatura comprendida entre la ambiente y la de ebullici3n del disolvente.

Esta reacci3n puede llevarse a cabo en una gran variedad de disolventes, siendo de elecci3n, aunque no limitativos, disolventes tales como hidrocarburos alif3ticos o arom3ticos e hidrocarburos halogenados.

La N-bencil-N'-etilurea es un f3rmaco de amplio espectro terap3utico, que posee como actividad primaria la antiulcerosa o gastroprotectora.

Como actividades secundarias, posee actividad anticonvulsivante, actividad tranquilizante, actividad antiparkinsoniana y actividad miorelajante, todas ellas beneficiosas para el sistema nervioso central; asimismo posee actividad sobre el sistema nervioso autónomo ya que tiene capacidad de aumentar ligeramente la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y capacidad de modificar la actividad de la adrenalina, de la acetilcolina, de la isoprenalina y de la histamina.

Posee además actividad antiinflamatoria y actividad analgésica.

A título informativo, se describe un ejemplo del nuevo método de preparación de la N'-bencil-N'-etilurea que aquí se reivindica, pudiendo variar todos los detalles que no afecten a la esencialidad de la Inven-
ción.

Ejemplo 1:

Obtención de la N-bencil-N'-etilurea (También conocida con la denominación ITA-234).

A una solución de 5,0 g. (0,0467 m.) de bencilamina en 20 cc. de benceno anhidro a temperatura ambiente, se añaden lentamente 3,7 cc. (0,0467 m.) de isocianato de etilo. La temperatura se eleva a 60°C. Acabada la adición, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se deja una noche en la nevera. Se filtra, se lava con benceno y se seca, obteniéndose 7,6 g. (92%) de un producto blanco cristalino de p.f. = 100,5-101 °C. Por recristalización con etanol se obtiene un producto

de p.f. = 102-103,5 °C.

CCF (AcOEt): mancha única.

IR. : bandas intensas a 3330,1620,1590,1580,
y 1250 cm^{-1} .

5 RMN (DCl_3 , C):
 δ protones aromáticos = 7,01
 δ protones urea = 6,22-5,55 (dos tripletes poco definidos centrados a 6,04 y 5,70).
10 δ metileno bencílico = 4,11 (doblete)
 δ metileno etílico = 2,96 (señal compleja)
 δ metilo = 0,92 (tripleto).

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

15 Se resumen a continuación las pruebas de actividad farmacológica efectuadas con la N-bencil-N'-etilurea.

Actividad gastroprotectora o antiulcerosa

20 Tal como se ha indicado al principio, la actividad primaria del ITA-234 es la gastroprotectora o antiulcerosa. Esta actividad se ha determinado en rata utilizando como patrones la Zolimidina y la Atropina, fármacos de conocida acción gastroprotectora, en úlceras inducidas por inhibidores de prostaglandinas como la Indometacina (según método de Somogi A., Kovaks K.,
25 Selye H.,: J. Pharmacol. 21 (1969) 122) o la Fenilbutazona, y en úlceras producidas por hiperclorhidria provocada por ligadura pilórica (según el método de Shay H. y col.: Gastroenterology 5 (1945)43).

5 A la dosis de 100 mg/Kg, la actividad gastro-
protectora del ITA-234 es del 100% en úlceras por In-
dometacina (p.o.), del 87% en úlceras provocadas por
Fenilbutazona (p.o.) y del 49% en úlceras provocadas
por ligadura pilórica (s.c.).

Actividad sobre el sistema nervioso central.

10 A la dosis de 100mg/Kg (i.p.) la actividad an-
ticonvulsivante del ITA-234, medida en ratón según el
método de Barnes J. (J.Pharmacol. 13 (1961) 39), es de
un 100% de protección; la actividad tranquilizante, me-
dida en ratón según el método de Holten C. y Larsen V.
(Acta Pharm. Toxicol. 12 (1956) 345) es de un 92% de po-
tenciación; la actividad antiparkinsoniana, medida en
rata según el método de Morpurgo C. (Arch.Intern.Pharm.
15 137 (1962) 84), es de un 54% de protección y la activi-
dad miorrelajante central, medida en ratón según el mé-
todo de Kerley T.L. (J. Pharm.Exptl. Therap. 132 (1961)
360), es de un 100% de protección.

Actividad sobre el sistema cardiovascular.

20 La actividad sobre el sistema cardiovascular se
ha determinado en perro a la dosis de 10 mg/Kg (i.v.):
se ha observado un aumento del 12% de la presión arte-
rial y del 28% de la frecuencia cardíaca.

25 Se ha observado, también a la misma dosis, la
modificación que ejerce el ITA-234 sobre la actividad
de la adrenalina (18% de aumento de la frecuencia car-
díaca), de la acetilcolina (38% de disminución de la
frecuencia cardíaca y 17% de aumento de la presión arte-

rial), de la isoprenalina (33% de disminución de la frecuencia cardíaca y 29% de disminución de la presión arterial) y de la histamina (62% de aumento de la presión arterial).

5 Actividad antiinflamatoria.

La actividad antiinflamatoria ha sido medida en rata según el método de Winter C.A. (Proc. Soc. Eptl. Biol. Med. 111 (1962) 544).

10 A la dosis de 100 mg/Kg (p.o.), se observa un 27% de inhibición.

Actividad analgésica.

La actividad analgésica ha sido medida en rata según el método Randall L.O. y Selitto J.J. (Arch. Int. Pharm. Therap. 111 (1957) 409).

15 A la dosis de 100 mg/Kg (p.o.), se observa un 50% de inhibición en el caso de pata no inflamada, y del 36% de inhibición en el caso de pata inflamada.

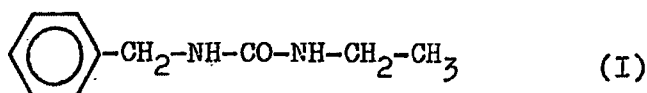
20 A la vista de los resultados aquí expuestos, podemos decir que la N-bencil-N'-etilurea es un fármaco de amplio espectro terapéutico.

En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención, podrán variar cuantos detalles de cualquier índole no afecten a su esencialidad.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

5 1º-Nuevo procedimiento para la preparación de un derivado bencílico, en concreto la N-bencil-N'-etil-urea (I) de estructura:



10 consistente en hacer reaccionar una amina del tipo R-NH₂ (II), donde R es bencilo o etilo, con un isocianato del tipo R'-N=C=O (III), donde R' es etilo o bencilo respectivamente.

2º- NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO BENCILICO.

15 Consta la presente Patente de Invención de seis hojas mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 30 de Julio de 1977

INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.

p. a.:

PEDRO SOGRAÑES MOLINE

p. p.

Fdo. Enrique de Verdones