

20 NOV. 1978 (19) ES

(11) NUMERO	463.750	(10) AT
(22) FECHA DE PRESENTACION	31.10.77	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(10) Paises: (31) NUMERO 45263/76	(2) FECHA 1.11.76	(33) PAIS G. Bretaña
Int. Cl. C07D 239/62, A61K 31/515		
(37) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(43) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPLEJO DE DERIVADOS DE MALONILUREA"		
(41) SOLICITANTE (S) SAPOS S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 5 rue Gustave-Moynier, 1202 Ginebra, Suiza		
(2) INVENTOR (ES) Philippe Gold-Aubert y Diran Melkonian		
(23) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.227)		

1 Este invento, del que son inventores Philippe
Gold-Aubert y Diran Melkonian, se refiere a complejos de
malonilurea que tienen un efecto tranquilizante y efectos
5 más particularmente valiosos en el tratamiento de temblo-
res.

Se conocen muchos compuestos que tienen un efec-
to sedante y/o tranquilizante. Los más conocidos incluyen
derivados de malonilurea y estos constituyen una clase gran
de de medicamentos psicótrópos que han sido empleados am-
10 pliamente de modo clínico para el tratamiento de numerosos

1 desórdenes neurales, que incluyen estados de ansiedad y
disturbios psicomotores, tanto de origen emocional, alcohó-
lico, medicinal o mental.

5 Desafortunadamente, hay varios inconvenientes aso-
ciados al empleo de esta clase de medicamentos que han res-
tringido su uso, en algunos casos bastante severamente. La
clase es generalmente bastante no selectiva en acción y mu-
chos de los medicamentos tienen una gama tan amplia de pro-
piedades psicótropas que se da frecuentemente el caso de
10 que un medicamento que es el mejor para el tratamiento de,
por ejemplo, temblores no solamente tiene efectos secunda-
rios sedantes o hipnóticos no deseados, sino que puede per-
judicar completamente la conciencia a los niveles de dosi-
ficación requeridos. En casos crónicos también existe el
15 peligro de habituamiento y el requerimiento de una dosis
constantemente creciente con el fin de aliviar los síntomas,
y esto puede con el tiempo resultar fatal.

Los compuestos de esta clase han sido administra-
dos generalmente solamente en composiciones, pero en la pa-
20 tente británica 1.193.438 de la firma solicitante se des-
cribió una composición que contenía una mezcla de tres de-
rivados de malonilurea. Esta mezcla se preparó por una úni-
ca reacción química, usándose el producto mixto resultante
directamente en la preparación de las composiciones farma-
25 céuticas. Estas composiciones tienen propiedades bastante

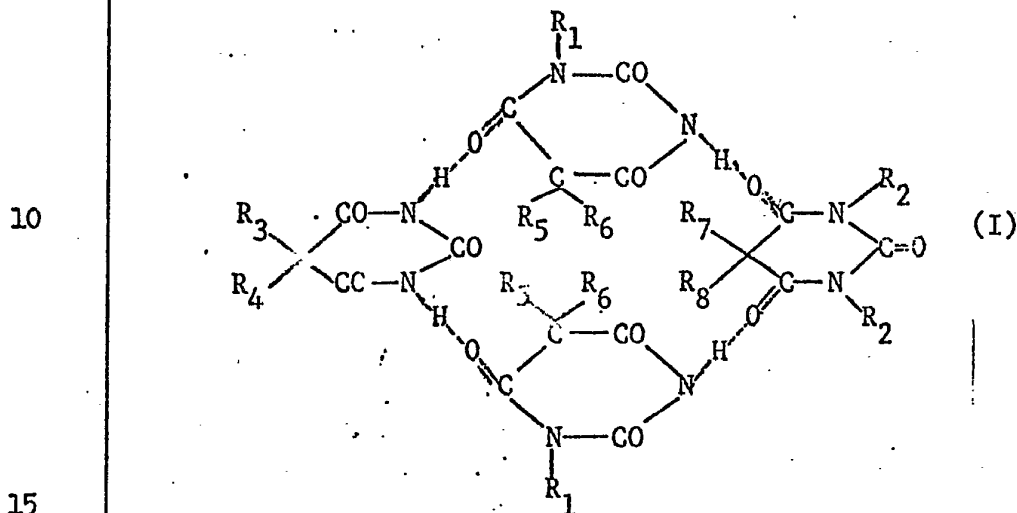
1 diferentes de las propiedades que se predecirían de un conocimiento de las propiedades de los componentes individuales y han demostrado ser muy valiosas en el tratamiento de cierto número de enfermedades de origen psicótopo.

5 La composición de tres componentes antes descrita se aisló directamente de la mezcla de reacción y esto fue muy conveniente, puesto que evitó la necesidad de separar los constituyentes individuales que era una tarea difícil, no económica y que consumía tiempo; sorprendentemente la mezcla resultante podía obtenerse en un grado de pureza bastante aceptable para fines farmacéuticos generales. Sin embargo, puesto que los autores del presente invento han encontrado que una cantidad menor (menos de 5%) de un producto de degradación está presente en la mezcla
10 del producto de reacción, la mezcla del producto purificado nunca ha sido preparada en una forma libre de dichas impurezas. La cristalización como modo de purificación no se ha conseguido, siendo obtenibles solamente formas vítreas de las mezclas.

20 Ahora los autores del invento han podido preparar una gama de complejos que consiste en moléculas de tres derivados de malonilurea unidas de modo que forman entidades tetraméricas individuales. Se han encontrado que estos complejos modifican las propiedades usuales de los barbituratos, muy considerablemente con gran ventaja terapéuti-
25

1 ca. Además, debido a que pueden prepararse directamente a partir de sus moléculas constituyentes, se obtiene un elevado grado de pureza y muchos de los complejos pueden prepararse en forma cristalina o de polvo.

5 Por lo tanto de acuerdo con un aspecto del invento, se proporcionan complejos de la estructura



en la que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{CH A B}$, en la que A puede ser un átomo de hidrógeno y B un grupo hidroxilo; o A puede ser un grupo que tiene la fórmula $-\text{CH}_2\text{OX}$ en la que X es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo de C_{1-5} , y B puede ser un grupo de la fórmula $-\text{OY}$ en la que Y es un átomo de hidrógeno o un grupo carbamilo, carbamilo sustituido o carboalcoxi;

20 y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes representan átomos de hidrógeno o grupos alifáti-

25

1 cos, aralifáticos o arilo, representando las líneas de puntos enlaces de hidrógeno.

5 Son complejos preferidos aquellos en los que A es un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{OX}$ en la que X es un grupo alcoholo de C_{1-4} , por ejemplo metilo, etilo, propilo o butilo; complejos en los que B es un grupo de fórmula $-\text{OY}$ en la que Y es un grupo carbamilo, y complejos en los que R_3 a R_8 se seleccionan de los grupos alcoholo o alqueno de C_{2-5} , por ejemplo grupos etilo, alilo o isopentilo, y grupos arilo, por ejemplo fenilo. Más preferidos son los complejos en los que A es un grupo $-\text{CH}_2\text{OX}$ en el que X es un grupo isopropilo o n-butilo, B es un grupo carbamilo, y R_3 a R_8 se seleccionan de los grupos etilo, alilo, isoamilo y fenilo.

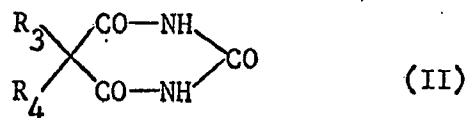
15 Se ha de poner énfasis en que una ventaja principal de los tetrámeros, cuando se comparan con las mezclas de reacción de tres partes anteriores, es que pueden producirse en una forma relativamente pura. En particular toda la malonilurea no sustituida en N,N está unida en los tetrámeros y por ello está modificado su efecto fisiológico, mientras que cualquier cantidad de malonilurea no sustituida en N,N en los complejos de tres partes anteriores por encima de la cantidad estequiométrica requerida para la formación del tetrámero no estaba sometida a dicha modificación.

20

25

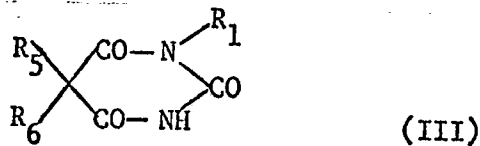
1 El invento incluye además complejos de la fórmula
(I) junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéu-
tico.

5 Los compuestos del invento pueden prepararse bien
a) fundiendo juntos en relaciones molares de 1:2:1 respec-
tivamente, un derivado de malonilurea de fórmula (II)



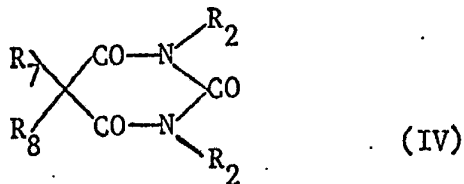
10

un derivado de malonilurea sustituido en N de fórmula (III)



15

y un derivado de malonilurea disustituido en N,N de fórmu-
la (IV)



20

en las que R₁ a R₈ son como se han definido antes, conve-
nientemente seguido por tratamiento de la mezcla resultan-
te con agua fría y secado subsiguiente;

25 o bien

1 b) disolviendo a temperatura moderadamente elevada compues-
tos de las fórmulas (II), (III), y (IV) anteriores, en la
relación molar 1:2:1 respectivamente en alcohol, seguido
por enfriamiento de la solución y precipitación con agua
5 dando un aceite insoluble. Este aceite se lava luego con
agua caliente y se seca, como en (a) anterior. Este secado
se realiza preferiblemente a vacío y se lleva a cabo has-
ta peso constante; el residuo puede pulverizarse luego dan-
do un polvo blanco.

10 Los compuestos de fórmula (III), y (IV) pueden
prepararse introduciendo un grupo R_1 o un grupo R_2 en el
(los) átomo(s) de nitrógeno no sustituido de un compuesto
de fórmula (II) en la que R_3 y R_4 son idénticos a R_5 y R_6
o R_7 y R_8 . Esto se efectúa convenientemente haciendo reac-
15 cionar un derivado de metal alcalino del compuesto de fór-
mula (II) con un compuesto de la fórmula $R_1.Hal$ o $R_2.Hal.$,
en donde Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un
átomo de cloro o bromo, y R_1 y R_2 son como se han defini-
do antes. El metal alcalino es preferiblemente sodio. La
20 reacción puede realizarse convenientemente en un disolven-
te orgánico, por ejemplo tolueno o un alcohol o por fusión
directa y calentamiento prolongado. Los derivados sustitui-
dos en N y disustituidos en N,N pueden separarse por la
acción de un álcali cáustico, por ejemplo sosa cáustica,
25 en el que el derivado sustituido en N es soluble pero no

1 lo es el derivado disustituido en N,N. Una vez que se han
separado los compuestos, el derivado disustituido en N,N
puede purificarse por técnicas convencionales, por ejemplo
por precipitación y recristalización, cuando sea posible,
5 en agua y cloroformo o éter de petróleo respectivamente.
El derivado sustituido en N se precipita convenientemente
por la acción de ácido mineral diluido y se lava con car-
bonato de sodio diluido para separar los compuestos de ma-
lonilurea que no han reaccionado. Entonces puede efectuarse
10 la recristalización o reprecipitación en disolventes apro-
piados, por ejemplo tolueno/éter de petróleo.

15 La Tabla 1 y la Tabla 2 muestran los derivados
de malonilurea sustituidos en N y N,N que se han preparado
en el presente invento, algunos de los cuales son compues-
tos nuevos.

TABLA I

Derivados de malonilurea individuales preparados para incorporación en complejos del invento.
Compuestos de fórmula (IV) en los cuales:

R ₇	R ₈	R ₂	Valor R _f	P. de F °C	Calo.	C%		H%		N%	
						Encon- trado	Calo.	Encon- trado	Calo.	Encon- trado	Calo.
Etilo	A=-CH ₂ O-n, butilo B=carbamoiloxi	0,33	5098	54,35	54,28	7,92	8,18	10,56	10,37		
n-Propilo	A=-CH ₂ O-n, butilo B=carbamoiloxi	0,45	Vidrio	56,91	55,91	8,24	8,22	10,03	9,74		
Alilo	A=-CH ₂ O-n, butilo B=carbamoiloxi	0,47	Vidrio	56,31	56,25	7,58	7,82	10,10	9,77		
Etilo	A=-CH ₂ O-n, butilo B=carbamoiloxi	0,55	749,1	56,64	56,83	8,39	8,72	9,79	9,54		
Etilo	A=-CH ₂ O-n, butilo B=carbamoiloxi	0,44	809-819	58,13	58,23	7,26	7,37	9,68	9,63		
Fenilo	A=-CH ₂ O-n, butilo B=OH	0,60	Vidrio	63,41	63,35	8,13	8,37	5,69	5,49		

TABLA 1 (continuación)

R ₇	R ₈	R ₂	Valor R _f	P. de F 90	Calc. C%	Encon- trado C%	Calc. H%	Encon- trado H%	Calc. N%	Encon- trado N%
Etilo	A=CH ₂ O-n-butilo		0,58	132,94	60,1	60,45	6,92	6,60	10,2	10,27
Fenilo	B=CH ₃									
Etilo	A=CH ₂ -O-CH ₃		0,13	459,8	52,83	52,97	6,07	6,38	11,33	10,85
Fenilo	B=carbamoiloxi									
Etilo	A=CH ₂ -O-C ₂ H ₅		0,29	Vidrio	55,17	55,10	6,51	6,68	10,72	10,40
Fenilo	B=carbamoiloxi									
Etilo	A=CH ₂ -O-n-propilo		0,33	35, 2º	56,72	56,69	6,90	7,09	10,18	9,97
Fenilo	B=carbamoiloxi									
Etilo	A=CH ₂ O-isopropilo		0,50	147,1º	56,72	56,87	6,90	7,05	10,18	10,46
Fenilo	B=carbamoiloxi									

En las dos tablas anteriores, el valor de R_f se refiere a cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice empleando 20:40 partes de acetoni-trilo a benceno. La Tabla 3 muestra los complejos que se han preparado, cada uno de los cuales son nuevos, en forma pura y pueden prepararse por uno u otro de los métodos antes ilustrados.

TABLA 3
COMPLEJOS PREPARADOS

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	P. de F °C	C%		H%		N%	
										Calc.	Encon- trado	Calc.	Encon- trado	Calc.	Encon- trado
1)	A=CH ₂ -O-n,C ₄ H ₉ B=carbamoiloxi	Etilo	Etilo	Etilo	Etilo	Etilo	Etilo	Vidrio	53,78	53,63	7,56	7,57	11,76	11,64	
2)	"	n-propilo	n-propilo	n-propilo	n-propilo	n-propilo	n-propilo	Vidrio	56,10	56,30	8,05	8,15	10,90	10,75	
3)	"	Alilo	Alilo	Alilo	Alilo	Alilo	Alilo	Vidrio	56,60	56,64	7,08	7,30	11,01	10,74	
4)	"	Etilo iso-amilo	Etilo iso-amilo	Etilo iso-amilo	Etilo iso-amilo	Etilo iso-amilo	Etilo iso-amilo	Vidrio	57,14	57,60	8,27	8,49	10,58	10,27	
5)	"	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	50,6°	59,30	59,39	6,67	6,75	10,37	10,35	
6)	"	Etilo	Etilo	Etilo	Etilo	Etilo	Etilo	39,8°	58,01	58,20	6,87	7,09	10,68	10,69	
7)	"	Alilo	Alilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	45,2°	58,64	58,60	6,76	6,72	10,51	10,49	

TABLA 3 (cont.)

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	P. de F °C	C%	Encon trado	Calc.	H%	Encon trado	Calc.	N%	Encon trado
8)	A=CH ₂ -O-C ₂ H ₅ B=carbamoiloxi	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	138,1º	57,29	57,20	6,10	6,20	11,14	10,92			
9)	A=CH ₂ -O-n-C ₃ H ₇ B=carbamoiloxi	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	40,8º	58,20	58,16	6,32	6,46	10,74	10,33			
10)	A=CH ₂ -O-n-C ₄ H ₉ B=OH	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Vidrio	63,00	62,95	7,18	7,35	7,73	7,59			
11)	A=CH ₂ -O-isopropilo B=carbamoiloxi	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	56,6º	58,2	58,3	6,32	6,41	10,74	10,64			
12)	A=CH ₂ -O-i amilo B=carbamoiloxi	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	Etilo Fenilo	60,1º	60,14	60,10	6,92	7,03	10,02	9,94			

1 Estos complejos se consideran todos como nuevos
puesto que están libres tanto del material de malonilurea
no combinado como de productos de degradación indeseables,
5 a diferencia de dos composiciones de material similar que
implican fenobarbital y veronal de la patente británica No
1.193.438 de la firma solicitante.

 La evidencia de la formación del complejo se pro-
porciona por un estudio de los espectros de absorción de
las moléculas individuales que forman el complejo, y el
10 complejo propiamente dicho. Así, en relación con el comple-
jo nº 5 y los constituyentes del mismo, el compuesto de
fórmula II en el que R_3 y R_4 son etilo y fenilo muestra un
pico importante a $830-840\text{ cm}^{-1}$ en el espectro infrarrojo
y este pico está completamente ausente en el espectro in-
15 frarrojo del complejo. De modo similar, para el mismo cons-
tituyente, un pico importante a 1770 cm^{-1} está completamen-
te ausente en el espectro IR del complejo. Es notable que
este pico sea mostrado, sin embargo por una mezcla sencii-
lla de los tres constituyentes. El constituyente del com-
20 plejo nº 5 de fórmula IV en la que R_7 y R_8 representa gru-
pos etilo y fenilo y R_2 es un grupo en el que A es $-\text{CH}_2\text{O}$
n-butilo y B es carbamiloxi, muestra un pico a 1615 cm^{-1}
que desaparece completamente en el espectro IR del comple-
jo.

25 Los efectos farmacológicos de los complejos pue-

1 den estudiarse por referencia a los que se han investigado
más completamente, es decir, los complejos n^{os} 5 y 11 de
la Tabla 2, en donde para R₁ y R₂, que son idénticos, A
es -CH₂O-n-butilo o isopropilo, B es un grupo carbamoilo-
5 xi y R₃ y R₄, R₅ y R₆, y R₇ y R₈ son respectivamente gru-
pos etilo y fenilo. El núcleo de estos complejos es por tan-
to el núcleo de fenobarbital.

Ensayos en ratas y cobayas han demostrado que
los complejos presentan un poder hipnótico y toxicidad con-
siderablemente modificados cuando se comparan con las pro-
10 piedades de sus constituyentes. Empleando ensayos compara-
tivos realizados sobre la base de la cantidad total de
constituyentes, bien combinados en los complejos o como un
compuesto individual, los resultados han sido notables.
15 Excepto en dosis muy elevadas por ejemplo, los complejos
no inducen coma en absoluto fácilmente, un hecho notable
por sí mismo cuando se compara para ambos la acción de
fenobarbital en la misma cantidad pero no combinada y una
mezcla de fenobarbital y el constituyente disustituido en
20 N,N de los complejos. De modo similar, hasta niveles de
dosificación bastante elevados, el tono muscular del ani-
mal se mantiene cuando se administran los complejos, en
completo contraste con la administración de barbiturato
no sustituido en N individual cuando se obtienen como resul-
25 tado coma completo y flacidez.

1 Es difícil ensayar efectos antitemblores farma-
cológicamente, puesto que ningún compuesto administrado
hasta ahora a animales es capaz de inducir una respuesta
al temblor del tipo mostrado por los seres humanos que su-
5 fren alcoholismo. Sin embargo, ensayos clínicos han indi-
cado que los complejos tienen un potencial tremendo como
tranquilizantes en el empleo anti-temblor, particularmente
cuando la conciencia del paciente parece no perjudicada y
el riesgo de habituamiento es mínimo.

10 Los complejos del invento pueden administrarse
bien sea como tales o en composiciones. Las composiciones
pueden tener la forma de tabletas, tabletas revestidas,
cápsulas, pastillas, ampollas para inyección, soluciones,
etc.

15 Los vehículos o excipientes en dichas composicio-
nes pueden, por ejemplo, ser los convencionales para di-
chas formas y pueden incluir almidón, lactosa, estearato
de magnesio, talco, gelatina, agua libre de pirógeno y es-
téril o agentes de suspensión, emulsificantes, dispersan-
20 tes, espesantes o aromatizantes.

 Se prefieren formas unitarias de dosificación ta-
les como tabletas, cápsulas o ampollas, y cada unidad con-
tiene 50 a 500 mg de sustancias activas, preferiblemente
100 a 300 mg.

25 Los complejos del invento se preparan a partir

1 de sus constituyentes individuales y la preparación de alguno de ellos está descrita más adelante. Todos los compuestos descritos en las Tablas 1 y 2 se prepararon por los métodos descritos a continuación.

5 Preparación 1

5,5-dialil-N-(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea y 5,5-dialil-N,N'-di-(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea

23 g de 5,5-dialilmalonilurea de sodio y 21 g de carbamato de 1-cloro-3-butoxiopropan-3-ol se mezclan en un matraz equipado con un agitador y un condensador de reflujo. La mezcla se calienta, con agitación durante 10 horas de 100 a 110°C.

(a) La masa resultante se extrae con agua y tolueno y se separan las dos capas. La capa de tolueno se lava varias veces con NaOH 1N y a continuación con agua destilada. La solución resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se filtra y concentra hasta la mitad de su volumen original. Se añade una cantidad equivalente de éter de petróleo y se obtiene una masa aceitosa de 5,5-dialil-N,N'-di-(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea. Esta masa aceitosa se purifica por disoluciones sucesivas en éter y cloroformo, precipitando el compuesto con éter de petróleo o un hidrocarburo alifático por ejemplo heptano o ciclohexano. Las últimas trazas de disolvente se separan

1 por evaporación a presión reducida y se deja 5,5-dialil-
-N,N'-di(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea
como una masa vítrea amarilla pálida.

5 (b) Se prepara 5,5-dialil-N-(3'-butoxi-2'-carbamoiloxipro-
pil)-malonilurea a partir del extracto acuoso de la mezcla
del producto de reacción y las aguas de lavado alcalinas
del extracto de tolueno anterior. Los extractos combinados
se tratan con una solución de ácido clorhídrico al 10%
10 hasta que se completa la precipitación. El precipitado es
una masa pastosa que contiene material de partida inalterado
y producto monosustituido en N. La masa se disuelve
en éter y se extrae varias veces con una solución de car-
bonato sódico en la que el material de partida es mucho
más soluble. La solución etérea restante se lava con agua
15 destilada hasta que es neutra y a continuación se seca so-
bre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra el
filtrado. Al añadir éter de petróleo, el producto precipi-
ta como una pasta que endurece con el tiempo. El polvo
amorfo resultante puede cristalizarse en alcoholes o por
20 otros métodos convencionales. Punto de fusión del polvo
blanco recristalizado = 64,1°C.

Preparación 2:

5-etil-5-fenil-N-(3'-n-butoxi-2'-hidroxipropil)-
-malonilurea y 5-etil-5-fenil-N,N'-di-(3'-n-butoxi-2'-hidro-
25 xipropil)-malonilurea

1 Se introducen 25,4 g de fenobarbital de sodio y
150 g de clorobutoxipropanol en un matraz equipado con un
agitador y un condensador de reflujo. La mezcla se calien-
ta mientras se agita entre 110°C y 120°C durante 4 horas.
5 La mezcla producto se deja enfriar y el cloruro de sodio
formado se separa por filtración. El filtrado se destila a
presión reducida y el residuo es un producto resinoso que
tiene un color amarillento. Este se disuelve en tolueno y
se lava con NaOH 1N. Los procedimientos siguientes son lue-
10 go idénticos a los de la preparación 1. El producto mono-
sustituido en N resultante obtenido de las extracciones al-
calinas puede cristalizarse por medios convencionales, por
ejemplo una mezcla de cloroformo/éter de petróleo y el
producto final es un polvo blanco de punto de fusión 93,6°C.

15 De la solución toluénica se obtiene el propio
producto disustituido en N,N' por precipitaciones repeti-
das con éter de petróleo. El producto es un vidrio.

Preparación 3

20 5-etil-5-fenil-N-(3'-n-propiloxi-2'-carbamoiloxi-
-propil)-malonilurea y 5-etil-5-fenil-N,N'-di-(3'-n-propi-
loxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea.

25 25,4 g de fenobarbital de sodio y 19,5 g de car-
bamato de 1-cloro-3-propiloxi-propan-3-ol se mezclan con
30 ml de tolueno anhidro. La mezcla se calienta a reflujo,
y se agita bien durante 10 horas. Se añaden luego 100 ml

1 más de tolueno y la mezcla se extrae varias veces con NaOH 1N. El procedimiento seguido luego es idéntico al de la preparación 1.

5 Se obtiene 5-etil-5-fenil-N-(3'-n-propiloxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea como un polvo blanco, punto de fusión 132°C, y se obtiene 5-etil-5-fenil-N,N'-di-(3'-n-propil-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea como un cristal amarillo claro, punto de fusión 35,2°C, de la solución toluénica por precipitación repetida con éter de petróleo.

10

Preparación 4

5,5-diethyl-N-(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)malonilurea y 5,5-diethyl-N,N'-di-(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)malonilurea

15

Se prepara una solución alcohólica de barbital de sodio añadiendo 2,3 g de sodio metálico a 100 ml de etanol absoluto y añadiendo luego a la solución resultante 18,5 g de barbital con agitación durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se añaden 21 g de carbamato de 1-cloro-3-butoxiopropan-3-ol y la mezcla se calienta con buena agitación bajo reflujo durante 36 horas. La mezcla se deja enfriar, se separa por filtración el cloruro de sodio y se evapora el alcohol a presión reducida. El residuo es una masa resinosa amarillenta que se disuelve luego en éter y se extrae varias veces con NaOH 1N. El procedimiento es

20

25

1 esencialmente idéntico al de la Preparación 1.

La 5,5-dietil-N-(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea es un polvo blanco con un punto de fusión de 97,7°C.

5 Se obtiene la 5,5-dietil-N,N'-di(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea por precipitación repetida en las soluciones etéreas y forma un vidrio de color amarillo claro, punto de fusión 50,8°C.

Preparación 5

10 5-etil-5-fenil-N(3'-isopropiloxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea y 5-etil-5-fenil-N,N'-di(3'-isopropiloxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea

Se mezclan 200 g de carbamato de 1-cloro-3-isopropiloxipropan-1-ol y 254 g de fenobarbital de sodio seco.

15 La mezcla se calienta en un baño de aceite agitando bien. La temperatura de la mezcla se eleva hasta entre 100 y 150°C y se mantiene durante 8 horas.

20 Se añaden 500 ml de tolueno y 250 ml de agua a la mezcla fundida y se separan las dos capas sucesivas. La capa toluénica se extrae dos veces con 400 ml de una solución al 3% de sosa cáustica. La solución se lava luego con agua hasta pH neutro. Se obtiene 5-etil-5-fenil-N-(3'-isopropiloxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea por precipitación fraccionada de la solución de sosa cáustica empleando ácido clorhídrico. El producto deseado precipita prime-

25

1 ro, seguido por una mezcla de fenobarbital y producto. El producto puede recristalizarse en tolueno. El producto comprende pequeños cristales blancos brillantes, punto de fusión 102°C.

5 La 5-etil-5-fenil-N,N'-di(3'-isopropiloxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea se extrae de la solución de tolueno concentrándola hasta la mitad de su volumen original y dejándola volver a la temperatura ambiente. Los cristales se filtran y recristalizan dos veces en alcohol. Se obtienen cristales blancos, P. de F. 147,1°C.

10 La preparación de complejos del invento se describe en los Ejemplos siguientes que no deben interpretarse como limitativos del invento:

Ejemplo 1

15 Preparación del complejo Nº 11 antes descrito

20 Se mezclan fenobarbital, 5-etil-5-fenil-N-(3'-isopropiloxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea y 5-etil-5-fenil-N,N'-di(3'-isopropiloxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea en un mortero en una proporción molar de 1:2:1 respectivamente. La mezcla se calienta luego hasta fusión completa y a continuación se vierte en agua fría. Las masas sólidas se rompen para formar un polvo que se filtra. El residuo se lava varias veces con agua. El polvo se seca hasta peso constante en un desecador de vacío sobre pentóxido de fósforo. El polvo tiene un punto de fusión de 56,6°C.

25

1 Ejemplo 2Preparación del complejo N.º 7 que se ha descrito antes

5,5-dialilmalonilurea, 5-etil-5-fenil-N-(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea y 5-etil-5-fenil-N,N'-di(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea, en cantidades molares de 1:2:1 respectivamente, se disuelven con calentamiento en una cantidad mínima de etanol. La solución se deja enfriar y se añade dos veces su volumen de agua. La pasta formada se separa del líquido y se lava con agua caliente. La mezcla se deja enfriar y se separan las dos capas. El sólido se lava luego varias veces con agua fría. La masa es suficientemente dura en este momento para ser secada hasta peso constante en un desecador y pulverizarse. Punto de fusión 45,2°C.

15 Ejemplo 3Preparación del complejo N.º 5 que se ha descrito antes

Se mezclan en un mortero fenobarbital, 5-etil-5-fenil-N-(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea y 5-etil-5-fenil-N,N'-di(3'-n-butoxi-2'-carbamoiloxipropil)-malonilurea en una proporción molar de 1:2:1 respectivamente. La mezcla se calienta luego hasta fusión completa y a continuación se vierte en agua fría. Las masas sólidas se rompen para formar un polvo que se filtra. El residuo se lava varias veces con agua. El polvo se seca hasta peso constante en un desecador a vacío sobre pentóxido de fósforo.

1 ro. El polvo tiene un punto de fusión de 50,6°C.

Los complejos restantes descritos en la Tabla 2 pueden prepararse de forma análoga a la de los Ejemplos anteriores.

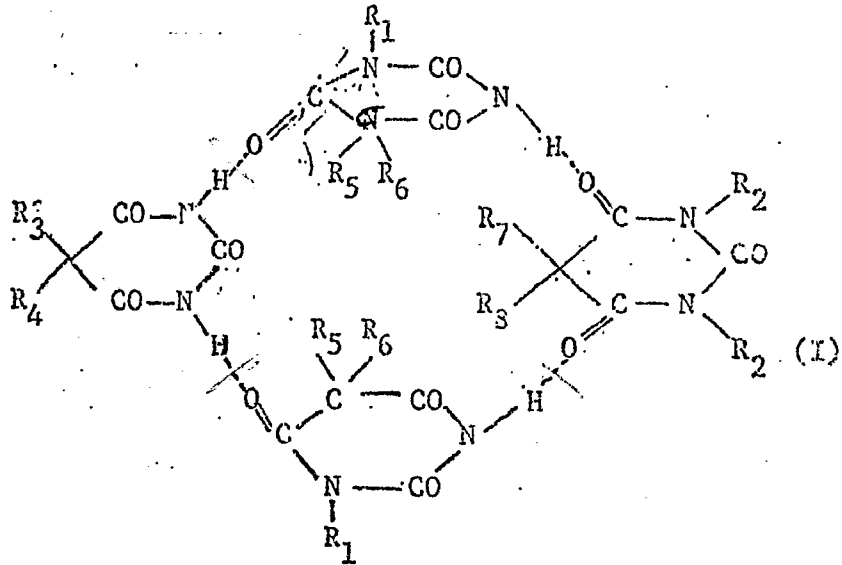
1

REIVINDICACIONES

5

1a.- Un procedimiento para la preparaci3n de un complejo de derivados de malonilurea de estructura (I)

10



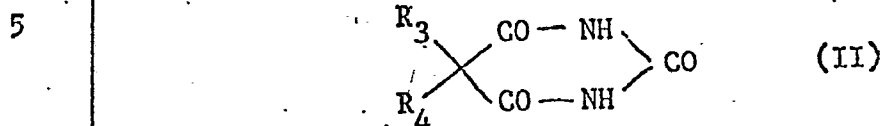
15

20

25

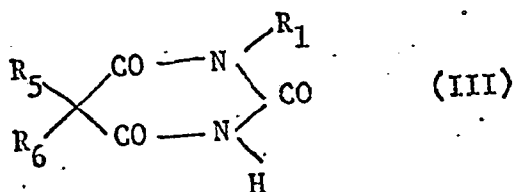
en la que R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo de la f3rmula CH₂CHAB, en la que A puede ser un 3tomo de hidr3geno y B un grupo hidroxilo; o A puede ser un grupo de la f3rmula -CH₂OX en la que X es un 3tomo de hidr3geno o un grupo alcoholo de C₁₋₅; y B puede ser un grupo de la f3rmula -OY en la que Y es un 3tomo de hidr3geno o un grupo carbamilo, carbamilo sustituido o carboalcoxi y R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈, que pueden ser iguales o diferentes, representan 3tomos de hidr3geno o grupos alif3ticos, aralif3ticos o arilo, repre-

1 sentando las líneas de puntos enlaces de hidrógeno, que
 comprende bien disolver o fundir juntos en una relación mo-
 lar de 1:2:1 un derivado de malonilurea de fórmula (II),



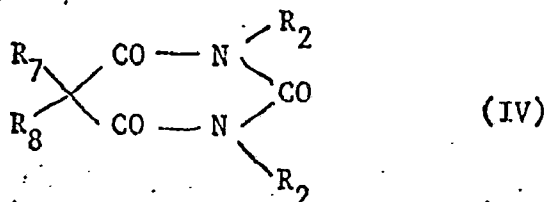
un derivado de malonilurea sustituido en N de fórmula (III),

10



15

y un derivado de malonilurea disustituido en N,N de fórmula (IV)



20

(en las que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y R_8 son como se han definido antes) seguido por tratamiento de la mezcla con agua y aislamiento del complejo.

25

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que R_1 y R_2 representan un grupo

1 -CH₂CHAB, en la que A representa un grupo -CH₂OX en la que X es un grupo alcohilo de C₁₋₄, y B representa un grupo -OY en el que Y es un grupo carbamilo.

5 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª o 2ª, en el que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan de grupos alcohilo o alquenilo de C₂₋₅ o grupos fenilo.

10 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que A representa el grupo -CH₂OX en el que X es un grupo isopropilo o n-butilo, B es un grupo carbamiloiloxi y R₃ a R₈ se seleccionan de los grupos etilo, arilo, isoamilo y fenilo.

15 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª-4ª, en el que R₁ y R₂ representan cada uno los grupos -CH₂CH(O.CONH₂).CH₂O-n-C₄H₉, R₃, R₅ y R₇ representan grupos etilo y R₄, R₆ y R₈ representan grupos fenilo.

20 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª-5ª, en el que la mezcla fundida se trata con agua fría, se seca y si es necesario se pulveriza.

25 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª-5ª, en el que los compuestos de fórmulas (II), (III) y (IV), se disuelven en alcohol, la mezcla se enfría y trata con agua para produ-

1 cir un aceite que se lava con agua caliente, se seca y si es necesario se pulveriza.

5 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª-7ª, en el que el producto está sustancialmente exento de cualquier cantidad de malonilurea no sustituida en N,N no combinada.

9ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPLEJO DE DERIVADOS DE MALONILUREA.

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

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

Madrid, 28 JUN 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes
