

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedida al Registro de acuerdo
del
y
10.12.1978

ES

(11)

(21)

(22)

474449

| | |
|-----------------------|-----------------|
| NUMERO | 474449 |
| FECHA DE PRESENTACION | 23-OCTUBRE-1978 |

(10) A1

PATENTE DE INVENCION 5 MAR. 1979

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| (30) PRIORIDADES: (31) NUMERO (32) FECHA (33) PAIS | | |
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL COYC;AGIK | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| (24) TITULO DE LA INVENCION " PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UREAS Y TIOUREAS CON ACTIVIDAD FARMACOLOGICA " | | |
| (71) SOLICITANTE (S) INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S. A. (ITA) | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Polígono Industrial Santiga, Calle nº 3 . SANTA PERPETUA DE LA MOGUDA (Barcelona) | | |
| (72) INVENTOR (ES) Don Jorge Adsara Dalmau, de nacionalidad española Don Miguel Ribalta Baro, de nacionalidad española Don Leonida Bruseghini, de nacionalidad italiana. | | |
| (73) TITULAR (ES) | | |
| (74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU | | |

CM.-

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

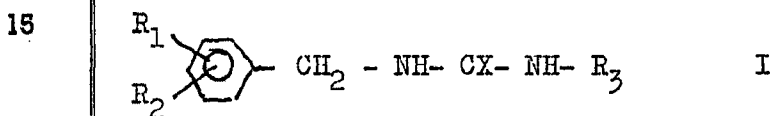
15 El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

1 En la prevención y tratamiento de los pro-
cesos de úlceras del tracto digestivo existen multitud de
medicamentos aplicables que, sin embargo, no ofrecen una efi-
cacia absoluta ni están libres de producir efectos secunda-
5 rios en ocasiones irreversibles.

Así pues, es claro que existe un vacío en
el arsenal terapéutico que debe ser cubierto, haciéndose -
evidente la necesidad de llegar a nuevos procedimientos que
permitan obtener nuevos productos activos especialmente -
10 aplicables a los procesos ulcerosos antes descritos.

El objeto de la invención lo constituye -
un procedimiento de obtención de ureas y tioureas con acti-
vidad farmacológica, y más concretamente de bencilureas y
benciltioureas de fórmula general I



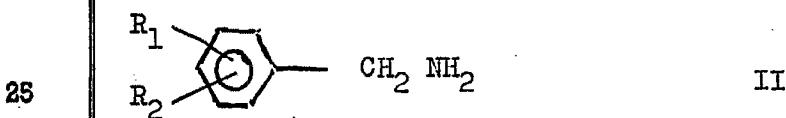
en donde, R_1 = hidrógeno, alquilo, halógenos, o alcoxi.

R_2 = hidrógenos, alquilo, halógenos o alcoxi

20 X = oxígeno o azufre.

R_3 = alquilo, alquenoilo o arilo.

consistente en hacer reaccionar aminas de fórmula general II

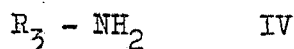


con isocianatos o isotiocianatos de fórmula general III



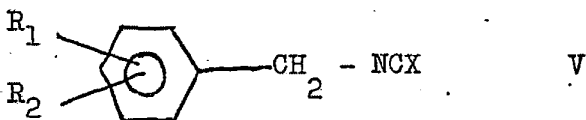
30 o bien, optativamente al revés: aminas de fórmula general IV

1



con isocianatos o isotiocianatos de fórmula general V

5



siendo en todos los casos R_1 R_2 R_3 y X los mismos que en I

10

Para obtener las bencilureas y benciltioureas de fórmula general I, se hacen reaccionar cantidades equimoleculares de la amina sustituida con el isocianato o con el isotiocianato adecuado. El modo de operar consiste en añadir lentamente el isocianato o isotiocianato sobre una solución de la amina en un disolvente orgánico adecuado, tal como éter etílico, benceno, tolueno, derivado halogenado de hidrocarburo etc., con o sin agitación. La reacción puede tener lugar en un amplio margen de temperaturas, en concreto entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente. Opcionalmente puede efectuarse la reacción sin utilizar disolvente aunque en este caso debe efectuarse la adición con mucha precaución y preferiblemente a baja temperatura por ser la reacción muy exotérmica.

20

25

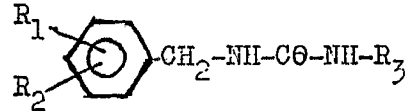
El aislamiento del producto formado es generalmente muy sencillo por ser la mayoría de los productos de la serie, compuestos cristalinos separables por filtración, una vez enfriada la mezcla de reacción. En algún caso puede ser necesario inducir la cristalización, sembrando con cristales del compuesto obtenido en una anterior ocasión, o por rascado con una varilla de vidrio. El producto cristalizado suele ser de una elevada pureza y puede recristalizarse en un disolvente adecuado si se desea.

30

A modo orientativo no limitativo, se dan

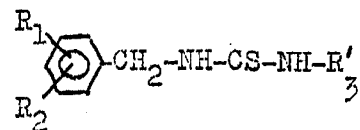
unos ejemplos del procedimiento de obtención de algunos -
de los compuestos que figuran en la tabla I, pudiendo variar
detalles prácticos, cuya finalidad es únicamente una optimi-
zación del procedimiento en cada caso concreto.

Tabla I: Serie de ureas.-



| R ₁ | R ₂ | R ₃ | ITA | Punto de fusión(°C) |
|--------------------|--------------------|------------------------------------|-----|---------------------|
| H | H | CH ₃ | 396 | 95-96 |
| 3-Cl | H | CH ₃ | 397 | 91-93 |
| H | H | C ₂ H ₅ | 234 | 105-106 |
| 2-Cl | H | C ₂ H ₅ | 311 | 122-124 |
| 3-Cl | H | C ₂ H ₅ | 312 | 120-121 |
| 4-Cl | H | C ₂ H ₅ | 259 | 147 |
| 4-CH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 240 | 140 |
| 2-F | H | C ₂ H ₅ | 310 | 126-127 |
| 2-OCH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 313 | 114-115 |
| 3-OCH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 314 | 115'5-116 |
| 4-OCH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 315 | 117-117'5 |
| 3-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | C ₂ H ₅ | 241 | 113 |
| H | H | n-C ₄ H ₉ | 398 | 100-101 |
| 3-Cl | H | n-C ₄ H ₉ | 399 | 97-98 |
| H | H | t-C ₄ H ₉ | 400 | 107-109 |
| 3-Cl | H | t-C ₄ H ₉ | 401 | 108-109 |
| H | H | ciclohexilo | 402 | 161-163 |
| 3-Cl | H | ciclohexilo | 403 | 171-171'5 |
| H | H | C ₆ H ₅ | 404 | 169-171 |
| 4-Cl | H | C ₆ H ₅ | 405 | 172'5 -173'5 |
| H | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 406 | 211-213 |
| 4-Cl | H | 4-cl-C ₆ H ₄ | 407 | 228-230 |
| H | H | 1-naftilo | 408 | 205-207 |
| 3-cl | H | 1-naftilo | 409 | 189-191 |

Tabla II: Serie de tioureas



30

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | ITA | PUNTO DE FUSION (°C) |
|----|--------------------|----------------|-------------------------------|-----|----------------------|
| 1 | H | H | CH ₃ | 410 | 76-78 |
| | 3-Cl | H | CH ₃ | 411 | 62-64 |
| | H | H | C ₂ H ₅ | 316 | 102-103 |
| 5 | 3-Cl | H | C ₂ H ₅ | 317 | 66-67 |
| | 4-Cl | H | C ₂ H ₅ | 318 | 100-101 |
| | 4-CH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 319 | 78 |
| | 2-OCH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 320 | 82-83 |
| | 3-OCH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 321 | 82-84 |
| | 4-OCH ₃ | H | C ₂ H ₅ | 322 | 68-69 |
| | H | H | Alilo | 412 | 91-93 |
| 10 | 4-Cl | H | Alilo | 413 | 80-81 |
| | H | H | C ₆ H ₅ | 414 | 142-144 |
| | 4-Cl | H | C ₆ H ₅ | 415 | 142-143 |

Ejemplo I: Obtención de la N-bencil-N'-etilurea(ITA-234)

15 A una solución de 5'0g (0'0467 moles) de bencilamina en 20 ml de benceno anhidro, se añaden lentamente 3'7ml - (0'0467 moles) de isocianato de etilo. La reacción es exotérmica. Se mantiene la agitación durante dos horas a temperatura ambiente, y se deja una noche en la nevera. Por filtración se obtienen 7'6g (92%) de un sólido blanco cristalino de p.f.= 100'5 -101° C,

Dos recrystalizaciones con metanol elevan el punto de fusión a 105-106°C.

25 Infrarrojo (BrK): bandas intensas a 3330(NH) 1620 - (C=O), 1590 (C=O) y 1250 cm⁻¹.

30 RMN (CDCl₃):
 δ 7'01 ppm (s, 5, aromático)
 δ 6'04 ppm (t, 1, NH)
 δ 5'70 ppm (t, 1, NH)
 δ 4'11 ppm (d, 2, CH₂-C₆H₅)
 δ 3'22-2'70 ppm(m, 2, CH₂-CH₃)
 δ 0'92 ppm (t, 3, CH₃)

1 Ejemplo II: Obtención de la N-(m-clorobencil)-N'-etilurea-
(ITA-312).-

5 A una solución de 7'5 g.--(0'053 moles)de m-clo-
robencilamina en 25 ml. de benceno anhidro, se añaden gota
a gota 4'2 ml. (0'053 moles) de isocianato de etilo. Una -
enérgica reacción tiene lugar y al enfriarse se separa un
sólido blanco cristalino que es filtrado y lavado con ben-
ceno, obteniéndose 11'0 g.(97%) con un p.f.= 120-121°C.

10 Infrarrojo(brK): bandas intensas a 3310(NH)
1620 (c=O), 1580(c=O) y 1250 cm⁻¹.

RMN (DC1₃C) : δ 7'17ppm (s, 4 aromático)
δ 6'23 ppm(t, 1, NH)
δ 5'72 ppm (t, 1, NH)
15 δ 4'22 ppm(d, 2, CH₂-C₆H₅)
δ 3'42- 2'83 ppm(m, 2, CH₂-CH₃)
δ 1'03 ppm (t, 3, CH₃)

Ejemplo III: Obtención de la N- m-clorobencil)-N'-(t-butil-)
urea(ITA-401).-

20 A una solución de 4'0 g. (0'0287 m) de m-cloro-
bencilamina en 20 ml de éter anhidro se añaden gota a gota
3'33 ml (0'0287 moles) de isocianato de tertbutilo. La reac-
ción es exotérmica y al enfriarse separa un sólido blanco-
25 cristalino que se filtra y lava con éter, obteniéndose 6'1
g. (90%) con un p.f.= 108-109°C.

Infrarrojo(BrK) :bandas intensas a 3330 (NH),
1660(C=O),1565 (C=O) y 1290 cm⁻¹,

30 RMN(CDC1₃):

1

§ 7'10 ppm (s, 4 aromático)
§ 5, 90-5,55 ppm (m, 1, NH)
§ 5, 32-5, 08 ppm (m,1,NH)
§ 4,12 ppm (d, 2; CH₂-NH)
§ 1, 23 ppm (s, 9, CH₃)

5

Ejemplo IV: Obtención de la N-alil-N'-benciltiourea (ITA-412)

10

A una solución de 2, 7 g (0'047 moles) de alilamina en 25 ml. de benceno anhidro, se añaden lentamente 7'0 g. (0'047 moles) de isotiocianato de bencilo. La reacción es exotérmica. Se agita durante tres horas a temperatura ambiente y tras enfriar a 0° C se induce a cristalizar por raspado con una varilla de vidrio. Precipita un sólido blanco cristalino, que se recoge por filtrado y se lava con benceno. Se obtienen 8'0 g. (83%) con un p.f. = 91-93 ° C.

15

Infrarrojo (BrK) bandas intensas a 3240 (NH), 1550 (C=O), 1515 (C=O) y 1220 cm⁻¹.

20

RMN (CDCl₃): § 7'32 ppm (s, 5 aromático)
§ 6'88-6'05 ppm (m, 2, NH)
§ 5'81 ppm (m, 1, olefínico)
§ 5, 15 ppm (d, 2, olefínicos)
§ 4, 63 ppm (d, 2, CH₂-NH)
§ 4'03 ppm (m, 2, CH₂-CH=CH₂)

25

Ejemplo V: Obtención de la N- etil-N'-(o-fluorobencil)urea (ITA)-310.-

30

A una solución agitada de 71 g. (0'057 moles) de o-fluorobencilamina enfriada a 0° C se añaden lentamente 4'5 ml. (0'057 moles) de isocianato de etilo. La reacción es muy exotérmica y finalizada la adición, se forma una masa cristalina que se lava con benceno y se seca, obteniéndose 9'3 mg. (37%)

1 de un sólido blanco cristalino de p.f. 124, 5-126º C.

Infrarrojo (BrK): bandas intensas a 3330(NH), 1620(C=O), 1570
(C=O) y 1230 cm^{-1} .

5 RMN (CDCl_3): δ 7'08 ppm (m, 4 aromático)
 δ 6'54-5'27 ppm (M, 2, NH)
 δ 4'30 ppm (d, 2, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$)
 δ 3'14 ppm (m, 2, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)
 δ 1'04 ppm (t, 3, CH_3)

10 Nota: Al intercambiar la muestra de RMN con D_2O , la señal a δ 4'30 se transforma en un singulete y la señal a δ 3'14 en un cuádruplete. Sucede similarmente en los restantes compuestos.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA.-

15 Salvo algunas excepciones, los productos de la serie cuyo procedimiento de obtención es reivindicado en la presente patente de invención, poseen una manifiesta actividad antiulcerosa comprobada en diversas especies animales, frente a úlceras de diversa etiología.

20 Algunos de estos productos poseen una actividad superior a la de la Cimetidina, que hoy en día es uno de los compuestos antiúlceras de mayor éxito. La serie por lo general posee escasa toxicidad y escasos efectos secundarios.

25 A continuación se dan a conocer de modo conciso, las principales propiedades de los compuestos indicados.

ACTIVIDAD ANTIULCERA.-

30 Inicialmente, para el estudio de la actividad antiúlceras de los productos, se ha utilizado la técnica de inducir úlcera gástrica en la rata, mediante administración de Indometacina (Canestrini C. Boll. Chin. Farm. 114(1975)393).

1 La actividad protectora de úlceras gástricas que ejercen los productos que figuran en la tabla III, se ha realizado suministrándolos por vía oral, a la dosis de 100 mg/Kg a ratas de raza Wistar.

5 El efecto ulcerogénico de la Indometacina se ha evaluado procediendo según la técnica descrita por Bhargava y col. (Eurp. J. Pharm. 22(1973) 191) y por Canestrini y col., - y sacrificando a los animales 7 horas después de la administración por vía oral de 20 mg/Kg. de esta droga; a animales
10 tratados y no tratados con los productos antiúlceras.

La actividad antiúlceras ha sido expresada en este caso como % de protección, utilizándose como referencia un producto de probada actividad, como es la cimetidina.

De toda la serie de ureas y tioureas han destacado -
15 por su actividad antiúlceras, los ITA: 396, 397, 234, 311, 312, 410, 411, 316, 317, 318, 412, 413, y 414.

Con los trece productos seleccionados se realizaron nuevas pruebas de actividad antiulcerosa, con el fin de determinar la dosis eficaz al cincuenta de ciento (ED50), -
20 utilizando la antes mencionada técnica de inducción por Indometacina, y la técnica de producción de úlcera por stress y frío (Takargi k. Jap. J. Pharmacol. 19 (1964) 327).

Las pruebas se efectuaron en dos especies animales, -
25 rata y ratón, utilizándose también en este caso como patrón de referencia la Cimetidina.

Los resultados se muestran en la tabla IV y confirman la gran potencia antiúlceras de estos productos en diversas especies animales y en úlceras de distinto origen, que supera el efecto conseguido por la Cimetidina.

30 Tabla III.- Protección de úlceras gástricas inducidas por -

1 Indometacina suministrada a ratas Wistar de ambos sexos
a la dosis de 20 mg/kg. p.o.

Número de animales utilizados= 10

Dosis de los productos= 100 mg/kg.p.o.

5 Patrón= Cimetidina a la misma dosis y vía.

ITA

ACTIVIDAD ANTIULCERA EXPRESADA
EN % DE PROTECCION

| | | |
|----|-----|-----|
| | 396 | 100 |
| | 397 | 100 |
| 10 | 234 | 96 |
| | 311 | 99 |
| | 312 | 96 |
| | 239 | 99 |
| | 240 | 0 |
| | 310 | 74 |
| 15 | 313 | 33 |
| | 314 | 0 |
| | 315 | 20 |
| | 241 | 0 |
| | 398 | 90 |
| | 399 | 99 |
| | 400 | 100 |
| 20 | 401 | 100 |
| | 402 | 92 |
| | 403 | 36 |
| | 404 | 58 |
| | 405 | 39 |
| | 406 | 29 |
| | 407 | 0 |
| 25 | 408 | 6 |
| | 409 | 10 |
| | 410 | 83 |
| | 411 | 100 |
| | 316 | 93 |
| | 317 | 96 |
| 30 | 318 | 96 |

| | | |
|---|------------|-----|
| 1 | 319 | 0 |
| | 320 | 81 |
| | 321 | 66 |
| | 322 | 0 |
| | 412 | 75 |
| 5 | 413 | 100 |
| | 414 | 99 |
| | 415 | 26 |
| | Cimetidina | 99 |

Tabla IV.- Actividad Antiúlcerosa ED 50 (mg./kg) p.o. para úlceras gástricas.-

n= número de animales por dosis.

Indometacina

| ITA | Úlceras inducidas por Indometacina | | | | Úlceras inducidas por stress | | | |
|-----|------------------------------------|------|--------------|--------|------------------------------|------|--------------|------|
| | ED50 en ratón | | ED50 en rata | | ED50 en ratón | | ED50 en rata | |
| | n | | n | | n | | n | |
| 396 | -- | -- | 10 | 10.0 | 10 | 15.0 | -- | -- |
| 397 | -- | -- | 10 | 14.0 | -- | -- | -- | -- |
| 234 | -- | -- | 50 | 34.4 | 10 | 31.3 | 16 | 24.9 |
| 311 | 20 | 38.1 | 10 | 29.0 | 20 | 32.2 | 40 | 11.9 |
| 312 | 20 | 35.4 | 10 | 30.6 | 20 | 31.2 | 40 | 8.8 |
| 410 | -- | -- | 10 | 2.0 | 10 | 4.4 | -- | -- |
| 411 | -- | -- | 10 | 5.0 | 10 | 8.5 | -- | -- |
| 316 | 20 | 38.2 | 10 | < 12.5 | 10 | 18.4 | 40 | 15.4 |
| 317 | -- | -- | 10 | < 12.5 | -- | -- | -- | -- |
| 318 | -- | -- | 10 | 4.4 | -- | -- | -- | -- |
| 412 | -- | -- | 10 | 12.0 | 10 | 18.7 | -- | -- |
| 413 | -- | -- | 10 | 10.0 | 10 | 1.4 | -- | -- |
| 414 | -- | -- | 10 | 23.0 | -- | -- | -- | -- |
| | Cimetidina | | | | | | | |
| | 20 | 67.3 | 50 | 56.5 | 20 | 46.3 | 16 | 14.0 |

Toxicidad y efectos secundarios.

30

1 La toxicidad de los productos seleccionados que figuran en
La tabla VI, se ha evaluado por vía oral (p.o.) en rata Wis-
tar por el método de Litchfield y Wilcoxon (J- Pharm.Exotl.
Therap. 96 (1949) 99). resultando ser la LD50 en todos los
5 casos, superior a 4000 mg/kg.

En la tabla V figuran las LD50 de los productos suminis-
trados a ratón NMRI- por vía intraperitoneal (i.p.) y evalua-
das mediante el mismo método que en caso anterior.

10 Tabla V.- Toxicidades de ureas y tioureas suministradas -
(i.p.) a ratón NMRI expresadas como LD50 indicativa (mg/kg.)

| | ITA | LD50 ind. (mg/kg.) |
|----|-----|--------------------|
| | 396 | 600 |
| | 397 | 300 |
| 15 | 234 | 500 |
| | 311 | 370 |
| | 312 | 600 |
| | 239 | 150 |
| | 240 | >1330 |
| | 310 | 600 |
| | 313 | 600 |
| 20 | 314 | 600 |
| | 315 | 370 |
| | 241 | 950 |
| | 398 | 600 |
| | 399 | 750 |
| | 400 | 600 |
| | 401 | 350 |
| 25 | 402 | 1100 |
| | 403 | 2500 |
| | 404 | >3000 |
| | 405 | 2500 |
| | 406 | >3000 |
| | 407 | 1750 |
| 30 | 408 | >3000 |

| | | |
|----|-----|-------|
| 1 | 409 | >3000 |
| | 410 | 600 |
| | 411 | 420 |
| | 316 | 950 |
| | 317 | 190 |
| 5 | 318 | 190 |
| | 319 | 600 |
| | 320 | 190 |
| | 321 | 370 |
| | 322 | 300 |
| | 412 | 420 |
| | 413 | 120 |
| 10 | 414 | 200 |
| | 415 | 230 |

Indice terapéutico.-

En la tabla VI se muestran los índices terapéuticos de los productos seleccionados, obtenidos relacionando la dosis letal al cincuenta por ciento (LD50) con la dosis eficaz al cincuenta por ciento (ED50) determinados por vía oral, en rata.

Como se puede comprobar, se trata de productos que ofrecen gran margen de seguridad.

Dosificación en terapéutica humana.-

Teniendo en cuenta la relación de tamaño entre rata o ratón y hombre, podemos calcular a partir de las dosis eficaces obtenidas para esas dos especies animales, la dosificación adecuada a terapéutica humana.

En la tabla VII se muestran las dosis recomendadas para los productos seleccionados.

Aplicaciones en terapéutica humana.

Los compuestos de la serie, pueden ser administrados en diversas formas en particular en cápsulas, grageas supositorios o inyectables acompañados del adecuado vehículo

1 para ser utilizados en el caso de hiperacidez gástrica de cualquier origen, gastritis aguda y crónicas, úlceras gástricas, y duodenal, duodenitis, úlcera péptica del esófago, gastropatía neurógena, enteritis, colitis, distonias gastrointestinales, úlceras recurrentes y anastomáticas, postquirúrgicas, hemorragias debidas a úlceras o erosiones del tracto digestivo superior, etc...

5 Tabla VI.-Índice terapéutico (LD50 /ED50) en rata p.o.

| | ITA | INDICE TERAPEUTICO |
|----|------------|--------------------|
| 10 | 234 | >116 |
| | 311 | >138 |
| | 312 | >131 |
| | 316 | >320 |
| 15 | Cimetidina | 89 |

Tabla VII.- Dosis recomendadas en terapéutica humana.-

| | ITA | DOSIS MG/ DIA |
|----|-----|---------------|
| | 234 | 200-2000 |
| 20 | 311 | 40-800 |
| | 312 | 30-700 |
| | 316 | 40-800 |

25 No se considera necesario hacer más extensa esta descripción para que cualquier persona perita en la materia comprenda perfectamente cual es la idea que se desea representar, así como las ventajas que de su realización industrial han de derivarse.

30 Por todo ello y para evitar posibles imitaciones se presenta esta solicitud, pidiendo la explotación exclusi-

1

va de la idea descrita de acuerdo con las consideraciones y puntos que se desean reivindicar, que se concretan en las páginas siguientes.

5

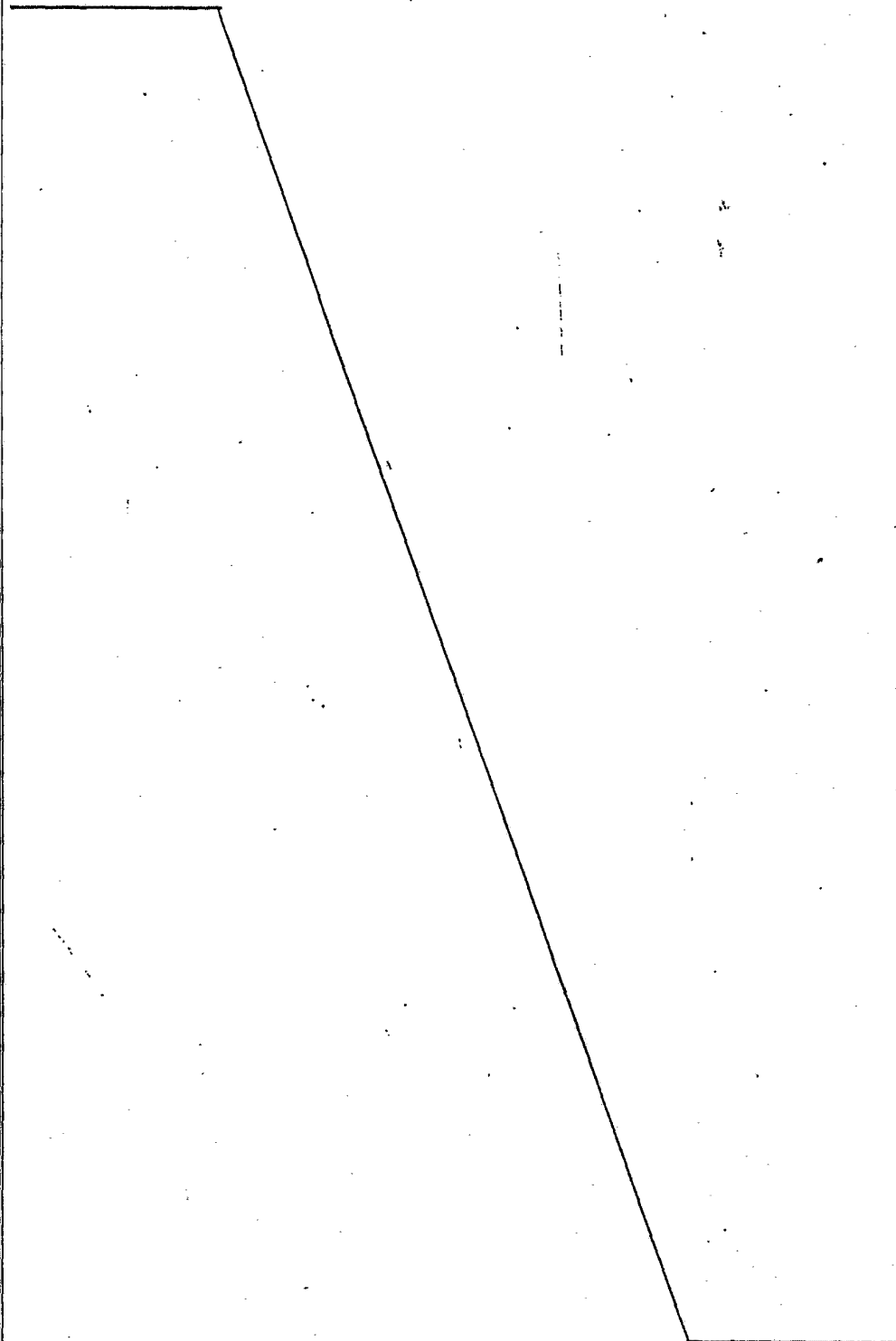
10

15

20

25

30



1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
5 que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
10 en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

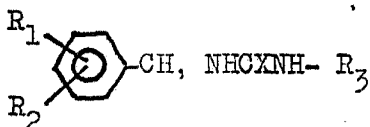
Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
20 ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
25 dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

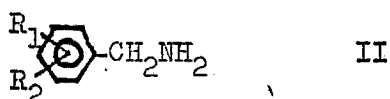
30 En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
guientes:

1 1a. "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UREAS Y TIU-
REAS CON ACTIVIDAD FARMACOLOGICA", caracterizado esencial-
mente porque consiste en la obtención de compuestos de fór-
mula general I



en donde R₁ = hidrógeno, alquilo, halógeno, alcoxilo
R₂ = hidrógeno, alquilo, halógeno, alcoxilo.
X = oxígeno, azufre.

10 haciendo reaccionar las aminas de estructura II



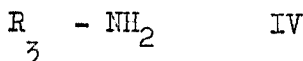
15 con isocianatos o isotiocianatos de estructura III,



20 sobre una solución de la amina en un disolvente orgánico
adecuado, con o sin agitación y a una temperatura entre 0°C
y la de ebullición del disolvente, tras lo cual se deja -
en reposo, cediendo temperatura, hasta obtener un crista-
lizado, separando posteriormente los cristales resultantes
de la operación, que son lavados finalmente con disolven-
tes de igual tipo al utilizado en la reacción, obteniéndose
25 un producto puro incorporable al vehículo de administración.

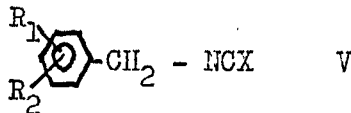
30 2a. - "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UREAS Y TIU-
REAS CON ACTIVIDAD FARMACOLOGICA", según reivindicación pri-
mera, caracterizado esencialmente porque. optativamente, -
se hacen reaccionar las aminas de estructura IV

1



con isocianatos o isotiocianatos de estructura V

5



10

en adición lenta de isocianato o isotiocianato sobre una solución de la amina en un disolvente orgánico, con o sin agitación y a una temperatura entre 0° C y la de ebullición del disolvente, tras lo cual se deja en reposo, cediendo temperatura hasta obtener un cristalizado, separando posteriormente los cristales, resultantes de la operación, los cuales son finalmente lavados con disolventes de igual tipo al utilizado en la reacción, obteniéndose un producto puro incorporable al vehículo de administración.

15

3ª.-Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCÉDIMIENTO DE OBTENCION DE UREAS Y TILOUREAS CON ACTIVIDADES FARMACOLOGICA".

20

Todo tal y como queda reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 23 de Octubre de 1978
BERNARDO UNGRIA
P.P.

30

