

203714



PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case SU 51/E.

203714

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas bis-fenilo-
"tioureas".

=====

SOLICITANTES: C I B A, Sociéte Anonyme, domiciliada en
BASILEA, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a la obtención de
bis-(para-oxi-fenilo)-tioureas de la fórmula



5. en la que R₁ y R₂ representan radicales de hidrocarburos saturados, conteniendo cada uno menos de 7, y juntos más de 4 átomos de carbono. Dichos radicales pueden ser rectos, como también ramificados o cíclicos.

10. Los nuevos compuestos, y muy especialmente la 1-(para-etoxi-fenilo)-3-(para-iso-butoxi-fenilo)-tiourea



27 MAR

muestran una mejor eficacia contra la tuberculosis y son notablemente menos tóxicos que otras sustancias parecidas conocidas, tales como las tiosemicarbazonas. Los compuestos según la invención pueden tener aplicación como medicamentos, o bien en concepto de productos intermedios para la obtención de los mismos.

15.

Se obtienen las nuevas tioureas, según métodos de por sí conocidos para la obtención de tioureas 1,3-bis-sustituidas. Así, por ejemplo, se puede hacer reaccionar una anilina de la fórmula

20.



sobre un feniloisotiocianato de la fórmula



donde uno de los radicales tiene la significación antes indicada de R_1 , y el otro la de R_2 .

25.

Con objeto de obtener compuestos donde R_1 y R_2 son iguales, se puede también hacer reaccionar una anilina de correspondiente sustitución, con sulfuro de carbono o con tiofosgeno.

30.

Estas reacciones pueden efectuarse en presencia o ausencia de disolventes y/o catalizadores. Así, por ejemplo, se trabaja en la reacción con sulfuro de carbono preferentemente en un disolvente, tal como alcohol, dioxano y similares. Esta reacción puede acelerarse mediante adición de

35.

peróxido de hidrógeno o de cantidades catalíticas de azufre, xantogenato potásico-etílico, o hidróxido potásico. En cambio, empleando tiofosgeno, se agregan a la mezcla de reacción en primer lugar agentes que fijan el ácido clorhídrico, como por ejemplo, un hidróxido o carbonato de metal alcalino.

40.



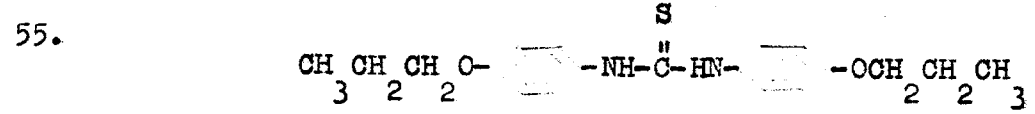
Las materias primas utilizadas en las citadas reacciones, pueden obtenerse según métodos de por sí conocidos.

Se explica la invención más detalladamente en los siguientes ejemplos, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la relación existente entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

EJEMPLO 1.

Se hierven durante 6 horas al reflujo, 100 partes en peso de p-propiloxi-anilina en 40 partes vol. de sulfuro de carbono, 300 partes vol. de etanol y 5 partes en peso de xantogenato potásico-etílico.

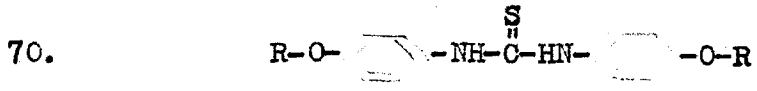
Una vez enfriada la mezcla de reacción, se separa por filtración la 1,3-bis-(p-propiloxi-fenilo)-tiourea de la fórmula



así obtenida, se lava con poco etanol y agua y se recristaliza en etanol. El producto así obtenido funde a 180-182°. También puede recristalizarse en ácido acético, cloroformo, acetona o metilo-etilo-cetona.

Las 5 partes en peso de xantogenato potásico-etílico empleadas, pueden sustituirse también por 5 partes en peso de azufre, o por una parte en peso de hidróxido potásico pulverizado.



De una manera análoga se obtienen las 1,3-tioureas simétricas, anotadas en la siguiente tabla, donde se emplean en lugar de las 100 partes en peso de p-propiloxianilina, una cantidad equivalente de otra p-R-O-anilina



27 MAY



203714

R =	F.=
Iso-C H - 3 7	144 - 144,5g
Sec.-C H - 4 9	116g
n-C H - 4 9	164 - 165g
75. Iso-C H - 4 9	140 - 141g
n-C H - 5 11	148 - 149g
Iso-C H 5 11	143 - 145g
n-C H - 6 13	154 - 155g
n-C H - 7 15	143 - 144g
80.  -	148 - 149g
 -	142 - 145g

EJEMPLO 2.

85. Se agitan 10 partes en peso de p-propiloxi-anilina, a la temperatura del ambiente con 50 partes vol. de agua al que se adicionaron 2'05 partes vol. de sulfuro de carbono y 3 partes vol. de peróxido de hidrógeno al 30%. Al cabo de 48 horas se separa la masa semi-cristalina así obtenida y se recrystaliza la 1,3-bis-(p-propiloxi-fenilo)-tiourea formada en etanol o cloroformo. Funde a 180-182g C.

90. EJEMPLO 3.

95. Se calienta una mezcla de 100 partes en peso de p-butiloxi-anilina, 37 partes en peso de sulfuro de carbono, 5 partes en peso de azufre y 300 partes vol. de etanol durante 6 horas al reflujo; después se enfria la mezcla de reacción y se separa mediante filtración la 1,3-bis-(p-butiloxi-fenilo)-tiourea bruta así obtenida. Después de

203714



absorber el cloroformo caliente, filtración separando el azufre no disuelto, enfriamiento subsiguiente y filtración, el producto así purificado funde a 164-165° C.

100. EJEMPLO 4.

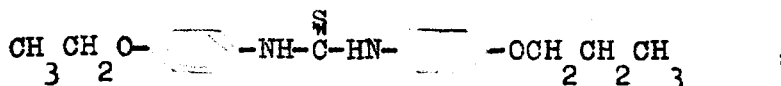
Se hierven durante 2 horas al reflujo 100 partes en peso de p-butiloxi-anilina y 35 partes en peso de tiofosgeno en 1000 partes vol. de agua. Después se enfría la mezcla, se adicionan con cuidado 64 partes en peso de bicarbonato sódico anhidro y se hierven durante otra hora al reflujo. Al enfriar la mezcla de reacción cristaliza la 1,3-bis-(p-butiloxi-fenilo)-tiourea que resulta ser idéntica con el producto obtenido según ejemplo 3.

105.

EJEMPLO 5.

110. 10 partes en peso de p-propiloxi-anilina en 20 partes vol. de etanol se adicionan, agitando, a 11.9 partes en peso de p-etoxi-fenilo-isotiocianato en 20 partes vol. de etanol caliente, y se hierve la mezcla durante 15 minutos al reflujo. Al enfriar la mezcla de reacción se obtiene la 1-(p-etoxi-fenilo)-3-(p-propiloxi-fenilo)-tiourea, de la fórmula

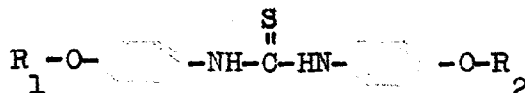
115.



que una vez recristalizada en etanol, funde a 171-172.5° C.



De una manera análoga, y partiendo de anilinas correspondientes, sustituidas, y de fenilo-isotiocianatos, se obtienen las siguientes tioureas 1,3-sustituidas:

120.



27 MAY



	R ₁	R ₂	F. =
125.	C H - 2 5	Iso-C H - 3 7	171 - 172e
.	C H - 2 5	Sec.-C H - 4 9	152 - 154e
.	C H - 2 5	n-C H - 4 9	161 - 164e
.	C H - 2 5	n-C H - 5 11	151,5 - 153,5e
.	C H - 2 5	Iso-C H - 4 9	168 - 169e
130.	C H - 2 5	n-C H - 6 13	153 - 154e
*	C H - 2 5	n-C H - 7 15	143 - 144e
.	C H - 2 5		166,5 - 167,5e
.	C H - 2 5		129 - 130e
.	C H - 3 7	n-C H - 4 9	165 - 166e

135.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren

140.

su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en los Estados Unidos de America, con fecha 28 de mayo de 1951, N° 228.748, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye

145.

la esencia del referido invento y por lo que se solicita



Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevas bis-fenilo-tioureas"; caracterizándose por lo siguiente:

150. 1.º = Procedimiento para la obtención de nuevas bis-fenilo-tioureas, caracterizado porque, siguiendo métodos de por sí conocidos, para la preparación de tioureas 1,3-bis-sustituidas, se obtienen las bis-(para-oxi-fenilo)-tioureas de la fórmula

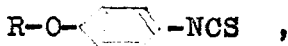


en la que R₁ y R₂ representan radicales saturados de hidrocarburos, mostrando cada uno no más de 7 y conjuntamente más de 4 átomos de carbono.

160. 2.º = Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1.ª, caracterizado porque se hace reaccionar una anilina de la fórmula



sobre un fenilo-isotiocianato de la fórmula



165. teniendo uno de los radicales R la significación indicada en la reivindicación 1.ª para R₁, y el otro aquella de R₂, o bien porque se hace reaccionar una anilina de correspondiente sustitución con sulfuro de carbono o con tiofosgeno.

170. 3.º = Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1.ª y 2.ª, caracterizado porque se obtiene la 1-(para-etoxi-fenilo)-3-(para-iso-butoxi-fenilo)-tiourea.

4.º = Procedimiento para la obtención de nuevas bis-fenilo-tioureas; tal y como queda substancialmente descrito

- 8 -

203714

27 MA



en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 de mayo de 1952.

C I B A, Société Anonyme.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET