

207403



PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case SU 61/E.

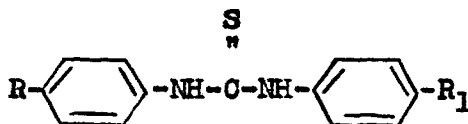
MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TIUREAS  
DIFENILICAS SUSTITUIDAS".

Solicitante: C I B A, Société Anonyme, entidad suiza,  
domiciliada en: BASILEA, Suiza.

Forma objeto de la presente invención un proce-  
dimiento para la obtención de tioureas fen licas bis-p-  
sustituídas, de la fórmula:



10. En dicha fórmula, uno de los sustituyentes R y  
R<sub>1</sub> ocupa el lugar de un radical alifático de hidrocarburo,  
con 3 - 5 átomos de carbono, o bien un oxigrupo sustituido  
por un radical alifático de hidrocarburo con 2 - 5 átomos  
de carbono. El otro sustituyente representa un grupo amino,

207403



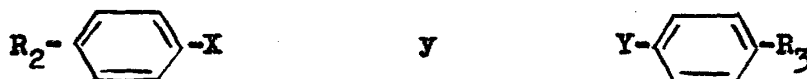
disustituído por dos radicales alquílicos con 1 - 5 átomos de carbono, o bien por un radical de pentametileno, en el cual, los restos R y R<sub>1</sub> juntos contienen más de 4 átomos de carbono. En especial, un radical alifático de hidrocarburo representa un radical alquílico, tal como etilo, propilo, butilo o pentilo; y el grupo amino disustituído, preferentemente un grupo dimetilamino, dietilamino o piperidino.

15.

Se obtienen las nuevas tioureas según métodos de por sí conocidos para la obtención de tioureas 1,3-bis-sustituídas.

20.

Así, por ejemplo, en compuestos de la fórmula:



25.

en la que X e Y representan sustituyentes susceptibles de ser transformados en la agrupación de tiourea  $\text{-NH-C-NH-}$  que enlaza ambos radicales fenílicos, teniendo S

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> las mismas significaciones que los radicales R y R<sub>1</sub> o representando sustituyentes que pueden transformarse

30.

en dichos radicales, se forma la citada agrupación de tiourea y se transforman en los compuestos así obtenidos los sustituyentes, transformables en R o R<sub>1</sub>, en estos radicales.

35.

De acuerdo con esto, se podrá, por ejemplo, poner en reacción una fenilamina de correspondiente p-sustitución, con un fenilisotiocianato, con un halogenuro fenilotiocarbámico, por ejemplo, con el cloruro; o con un éster fenilotio o feniloditiocarbámico, tal como un éster alquílico, por ejemplo, el éster etílico.

40.

Se realiza según métodos conocidos, la trans-



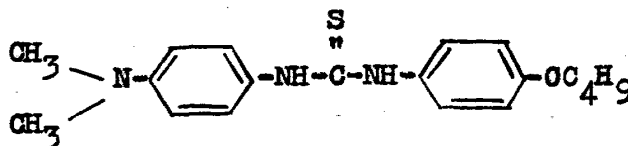
- formación, de acuerdo con el presente procedimiento, de los sustituyentes transformables en un grupo amino disustituido o un oxigrupo sustituido, como del grupo amino u oxi, en los radicales citados. Así, por ejemplo se
45. puede transformar un compuesto con oxigrupo libre, mediante reacción con un éster reactivo del alcohol correspondiente, particularmente de fuertes ácidos inorgánicos u orgánicos, como los ácidos halogenohídricos, por ejemplo, con yoduro etílico, propílico, o butílico, en presencia
50. de álcalis, obteniendo el compuesto deseado con oxigrupo sustituido.

- Las primeras materias se conocen o podrán obtenerse, según métodos de por sí conocidos. Así, por ejemplo, pueden prepararse los fenilisotiocianatos sustituidos, en forma conocida, mediante reacción de fenilaminas con tiofosgeno, en cuyo caso no es del todo preciso de
55. aislar los isotiocianatos obtenidos: por el contrario, resulta posible seguir directamente su reacción con las correspondientes fenilaminas para obtener las tioureas deseadas.
- 60.

- Las reacciones pueden efectuarse en presencia o ausencia de diluyentes y/o catalizadores, a temperatura normal e aumentada. Son adecuados para la reacción de fenilisotiocianatos con anilinas, los disolventes neutros, tales como por ejemplo, etanol, benzol, toluol o
65. propanol.

- Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades terapéuticas, especialmente contra tuberculosis. Algunos, y particularmente la 1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-
70. (p-butiloxi-fenilo)-tiourea de la fórmula :

207403



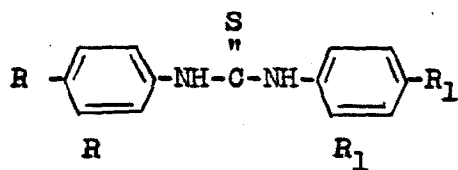
75. tienen mejor eficacia y notablemente menor toxicidad que remedios conocidos contra la tuberculosis, como por ejemplo, las tiosemicarbazonas. Su eficacia puede determinarse, por ejemplo, por ensayos con animales en la siguiente forma:

80. A ratones se inocula "myco-bacterium tuberculosis humanum" cepa H 37 RV, de tal manera que el 50% de los animales mueren al cabo de 20 días después de la inoculación. A esos ratones se da luego un alimento al que se agregaron determinadas cantidades de la sustancia a ensayar, siguiendo este tratamiento durante 30 días, al
85. cabo de los cuales se admisnitra alimento normal. Después se determina la proporción de los animales todavía vivos a los 35 días después de la infección. Buenos resultados se obtienen, por ejemplo, con 1 - 2 mgs. de estreptomidina, subcutáneamente y por cada 20 grs. de peso del animal, o
90. bien con un pienso que contiene 0'5% de ácido p-amino-salicílico. Resultados representativos de tests con los nuevos compuestos que, por lo demás carecen en algunos casos de fenómenos tóxicos en los animales, hasta con el 3% en el alimento, son los siguientes:

207403



Compuestos de la fórmula:



Concentración  
del preparado  
en el alimento,  
% en peso.

Porcentaje de  
animales aun  
vivos en el día  
35<sup>2</sup>

$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\  \diagdown \\  \text{N-} \\  \diagup \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0.1	100
$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\  \diagdown \\  \text{N-} \\  \diagup \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> (iso)	0.05 0.025	100 90
$  \begin{array}{c}  \text{C}_2\text{H}_5 \\  \diagdown \\  \text{N-} \\  \diagup \\  \text{C}_2\text{H}_5  \end{array}  $	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.5 0.05 0.025	30 100 50
$  \begin{array}{c}  \text{C}_2\text{H}_5 \\  \diagdown \\  \text{N-} \\  \diagup \\  \text{C}_2\text{H}_5  \end{array}  $	-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0.5	100
$  \begin{array}{c}  \text{C}_4\text{H}_9 \\  \diagdown \\  \text{N-} \\  \diagup \\  \text{C}_4\text{H}_9  \end{array}  $	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.1	70
$  \begin{array}{c}  \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N-} \\  \diagup \quad \diagdown \\  \text{H}_2 \quad \text{H}_2  \end{array}  $	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.05	100
$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\  \diagdown \\  \text{N-} \\  \diagup \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0.1	90



125.

Los nuevos compuestos han de servir de medicamentos, o bien de productos intermedios para la preparación de los mismos. Su efecto es extraordinariamente específico, como se podrá ver por ejemplo, sustituyendo un grupo dialquilamino por uno monoalquilamino, o un grupo etoxi por un grupo metoxi sustitución que conduce a compuestos ineficaces, según se podrá apreciar en la siguiente tabla:

130.

Compuestos de la fórmula:

$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_1 \\ \text{R} \qquad \qquad \qquad \text{R}_1 \end{array}$	Concentración del preparado en el alimento, % en peso.	Porcentaje de animales aún vivos en el día 35º	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}- \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.3	0
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-OCH <sub>3</sub>	0.1	0
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-Cl	0.5	0
CH <sub>3</sub> CONH-	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.5	0
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}- \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0.1	0
H <sub>2</sub> N-	-NH <sub>2</sub>	0.05	muy tóxico
C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> O-	-OC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	0.15	0



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

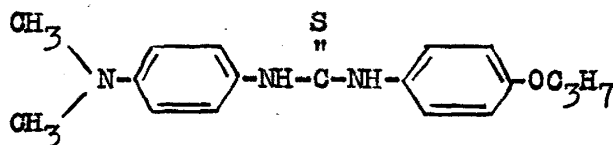
155.

EJEMPLO 1 -

A una solución de 10 partes en peso de p-propiloxi-fenilisotiocianato en 50 partes vol. de etanol, se agregan 5'8 partes en peso de p-dimetilamino-anilina. Al cabo de reposar durante 1 hora, se separa mediante aspiración el producto que entretanto se ha separado y se recristaliza en etanol. La 1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(propiloxi-fenilo)-tiourea así obtenida, de la fórmula:

160.

165.



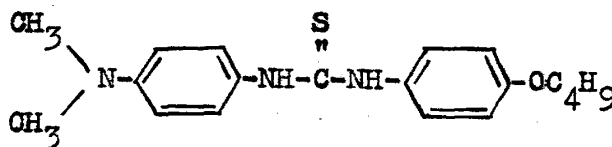
funde a 148 - 149°C.

De una manera análoga se obtiene, partiendo de p-dimetilamino-anilina y reacción con los fenilisotiocianatos p-sustituídos en forma correspondiente, las siguientes tioureas:

170.

1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-butiloxi-fenilo)-tiourea, de la fórmula:

175.

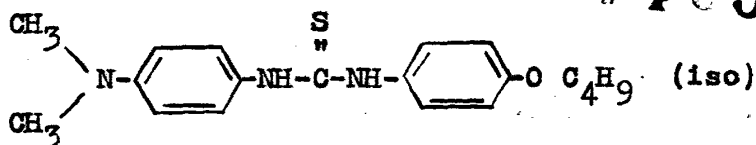


que funde a 119 - 121°C.

1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-iso-butiloxi-fenilo)-tiourea, de la fórmula:

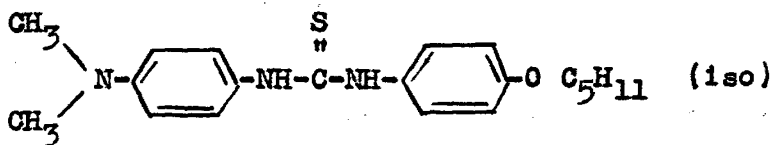
180.

207403



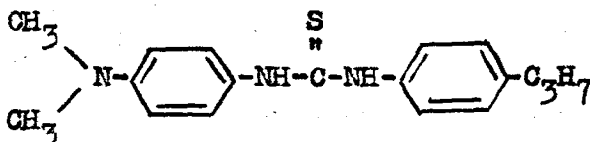
que funde a 146 - 147°C.

185. 1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-iso-pentiloxi-fenilo)-tiourea, de la fórmula:



190. que funde a 133-134°C.

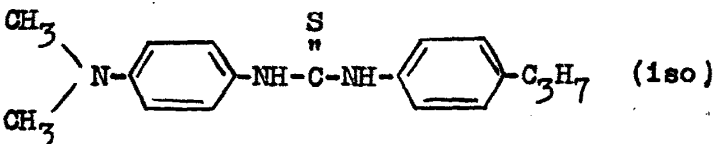
1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-propilo-fenilo)-tiourea, de la fórmula:



195.

que funde a 156-158°C.

1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-iso-propilo-fenilo)-tiourea, de la fórmula:

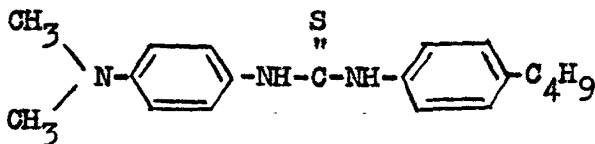


200.

que funde a 171-172°C.

1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-butilo-fenilo)-tiourea, de la fórmula:

205.



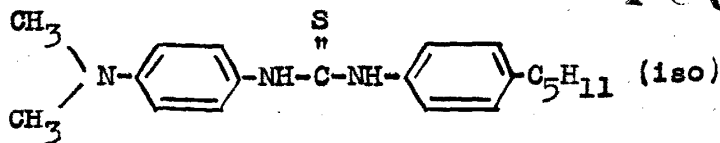
que funde a 130-132°C.

210.

1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-iso-pentilo-fenilo)-tiourea, de la fórmula:



207403



que funde a 141-142°C

215.

Los fenilisotiocianatos p-sustituídos, utilizados en este ejemplo, pueden prepararse de la siguiente manera:

- A una suspensión, fuertemente removida, de 149'5 partes en peso de tiofosgeno en el décuplo volumen de agua, se agregan a 15-20°C. y a gotas, 116'3 partes en peso de p-propiloxi-anilina, respectivamente 128'3 partes en peso de p-butiloxi, o bien p-iso-butiloxi-anilina, respectivamente 140'3 partes en peso de p-iso-pentiloxi-anilina, respectivamente 104 partes en peso de p-propilo, o bien p-isopropilo-anilina, respectivamente 116 partes en peso de p-butilo-anilina, respectivamente 128 partes en peso de p-iso-pentilo-anilina, disueltos en el quíntuplo volumen de cloroformo. A continuación se remueve todavía durante una  $\frac{1}{2}$  hora, luego se separo la solución de cloroformo y se evapora el cloroformo. El residuo se destila a presión reducida, obteniendo de esta manera:

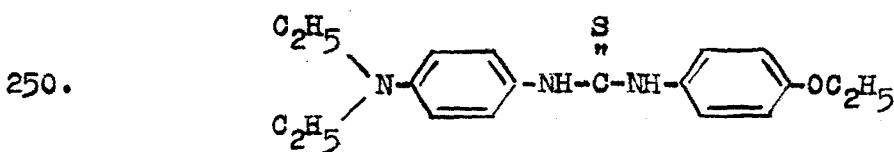
	p-propiloxi-fenilo-isotiocianato	H <sub>p15</sub>	163-168°
	p-butiloxi-fenilo-isotiocianato	H <sub>p15</sub>	179-181°
	p-iso-butiloxi-fenilo-isotiocianato	H <sub>p15</sub>	172-176°
235.	p-iso-pentiloxi-fenilo-isotiocianato	H <sub>p15</sub>	188-190°
	p-propilo-fenilo-isotiocianato	H <sub>p20</sub>	144-154°
	p-iso-propilo-fenilo-isotiocianato	H <sub>p15</sub>	140-150°
	p-butilo-fenilo-isotiocianato	H <sub>p14</sub>	150-154°
240.	p-iso-pentilo-fenilo-isotiocianato	H <sub>p15</sub>	189-190°



207403

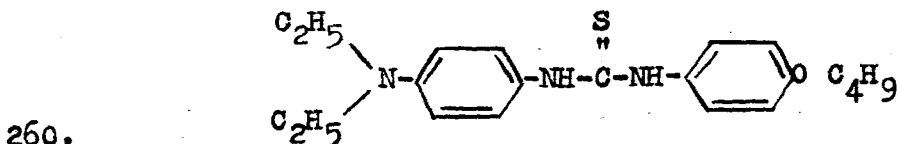
EJEMPLO 2 -

245. A una solución de 5 partes de peso de p-etoxi-fenilo-isotiocianato en 50 partes vol. de etanol, se agregan 8.2 partes en peso de p-dietilamino-anilina. Al cabo de 1 hora de reposo, se separa por aspiración el producto entretanto cristalizado, recristalizándolo en etanol. La 1-(p-dietilamino-fenilo)-3-(p-etoxi-fenilo)-tiourea, de la fórmula:



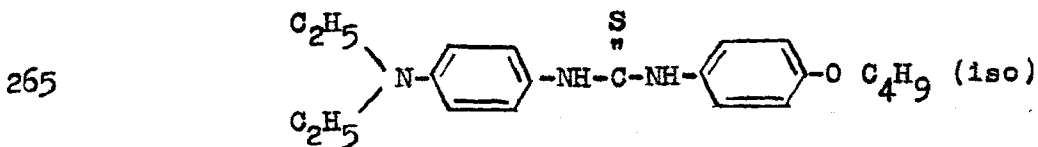
funde a 151-152°C.

255. De una manera análoga se obtiene, mediante reacción de p-dimetilamino-anilina con los correspondientes fenil-isotiocianatos, las siguientes tioureas: 1-(p-dietilamino-fenilo)-3-(p-butiloxi-fenilo)-tiourea, de la fórmula:



que funde a 141-142°C.

1-(p-dietilaminofenilo)-3-(p-iso-butiloxi-fenilo)-tiourea, de la fórmula:



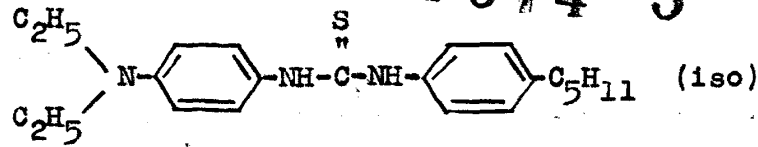
que funde a 116-117°C.

1-(p-dietilamino-fenilo)-3-(p-iso-pentilo-fenilo)-tiourea de la fórmula:

2074 3



270.



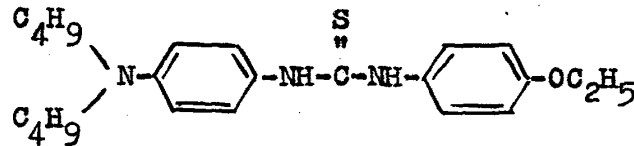
que funde a 103-105°C.

EJEMPLO 3 -

275.

4'4 partes en peso de p-dibutilamino-anilina y 3'58 partes en peso de p-etoxi-fenilisotiocianato, en etanol, se ponen en reacción de acuerdo con la descripción en Ejemplo 2. La 1-(p-dibutilaminofenilo)-3-(p-etoxi-fenilo)-tiourea así obtenida de la fórmula:

280.



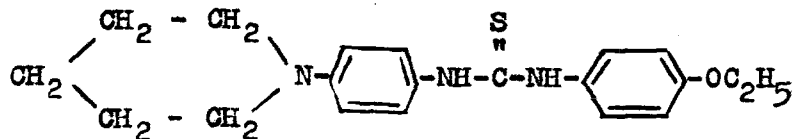
funde a 88-91°C.

EJEMPLO 4 -

285.

3'52 partes en peso de p-piperidino-anilina y 3'58 partes en peso de p-etoxi-fenilisotiocianato, en etanol, se ponen en reacción de acuerdo con el Ejemplo 2. La 1-(p-piperidino-fenilo)-3-(p-etoxi-fenilo)-tiourea así resultante, de la fórmula:

290.



funde, después de recristalización en etanol, a 148-149°C.

EJEMPLO 5 -

295.

10 partes en peso de 1-(p-etoxi-fenilo)-tiourea (que funde a 172-174°C. y se obtiene mediante evaporación de una solución acuosa de cantidades equimoleculares de clorhidrato de p-etoxi-anilina y rodanuro amónico hasta secar), y 8'35 partes en peso de p-dietilamino-anilina,



300. se mezclan bien y se calientan a 180°C., produciéndose fuerte desdoblamiento de amoníaco. El residuo se recristaliza en etanol y representa la 1-(p-dietilamino-fenilo)-3-(p-etoxi-fenilo)-tiourea descrita en el ejemplo 2, que funde a 151-152°C.
305. EJEMPLO 6 -  
15 partes en peso de éster etílico del ácido p-butiloxi-fenilo-tiocarbamínico (que funde a 65-66°C. y se obtiene mediante ebullición prolongada de p-butiloxi-fenilisotiocianato en etanol), se calientan hasta hervir, durante 48 horas con refrigeración de reflujo, en 50 partes vol. de etanol, con 8'05 partes en peso de p-dimetilamino-anilina. Después de enfriar cristaliza la 1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-butiloxi-fenilo)-tiourea, que funde a 119-121°C.
310. EJEMPLO 7 -  
A 10 partes en peso de p-dimetilamino-fenilisotiocianato en 50 partes vol. de etanol, se agregan 5'2 partes en peso de mercaptano etílico y se calienta la solución durante 1 hora, con refrigeración de reflujo, hasta la ebullición. Se puede aislar el éster etílico del ácido p-dimetilamino-fenilo-ditiocarbamínico así obtenido. Pero, con preferencia se le pone directamente en reacción ulterior, mediante adición de 8'5 partes en peso de p-propil-anilina y ebullición durante 1 hora, con refrigeración de reflujo. Al enfriar, cristaliza la 1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-propilosi-fenilo)-tiourea descrita en el Ejemplo 1, fundiendo a 148-149°C.
315. EJEMPLO 8 -  
Se hace reaccionar entre sí, a la temperatura

20743



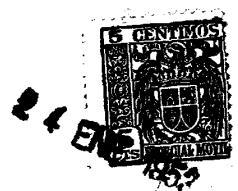
330. del ambiente, 10 partes en peso de p-dibutilamino-anilina y 6'85 partes en peso de p-oxi-fenilisotiocianato disueltas en 50 partes vol. de acetona, con objeto de obtener la 1-(p-dibutilamino-fenilo)-3-(p-oxi-fenilo)-tiourea. A esta solución del oxicompuesto se agregan después 5'3
335. partes en peso de polvo de sosa anhidra, y a continuación se adicionan agitando e hirviendo al reflujo, en el transcurso de 30 minutos 3'68 partes vol. de yoduro etílico. Siguiendo la ebullición durante otros 60 minutos, se enfría la mezcla y se separan los componentes sólidos mediante filtración. Mediante lavado con agua se elimina el material inorgánico y el residuo de 1-(p-dibutilamino-fenilo)-3-(p-etoxi-fenilo)-tiourea, ya descrita en el ejemplo 3, se recristaliza en etanol, fundiendo entonces a 88-91°C.
- 340.

345.

- NOTA -

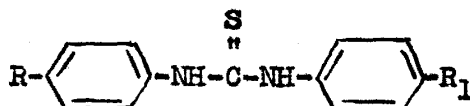
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente norteamericana presentada en 28 de Enero de 1952, N° 268.672, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TIOUREAS DIFENILICAS SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 350.
- 355.

207403



360.

1º - Procedimiento para la obtención de tioureas difenílicas sustituidas, caracterizándose porque se obtienen las tioureas fenílicas bis-p-sustituidas de la fórmula:



365.

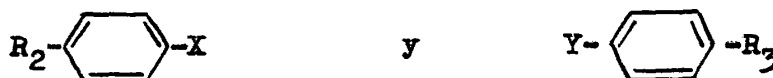
en cuya fórmula, uno de los radicales R y R<sub>1</sub> ocupa el lugar de un radical alifático de hidrocarburo con 3 - 5 átomos de carbono, o bien un oxigrupo sustituido por un radical alifático de hidrocarburo con 2 - 5 átomos de carbono, y el otro sustituyente representa un grupo amino, disustituido por dos radicales alquílicos con 1 - 5 átomos de carbono cada uno, en el cual, los restos R y R<sub>1</sub> juntos contienen más de 4 átomos de carbono, o bien por un radical de pentametileno y porque se preparan dichos compuestos, según métodos conocidos para la obtención de tioureas 1,3-bis-sustituidas.

370.

375.

2º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizándose porque en compuestos de la fórmula:

380.



en la que X e Y representan sustituyentes susceptibles de ser transformados en la agrupación de tiourea  $-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$  que enlaza ambos radicales fenílicos, teniendo R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> las mismas significaciones que los radicales R y R<sub>1</sub> o representando sustituyentes que pueden transformarse en dichos radicales, se forma la citada agrupación de tiourea y se transforman en los compuestos así obtenidos los sustituyentes, transformables en R o R<sub>1</sub>, en estos radi-

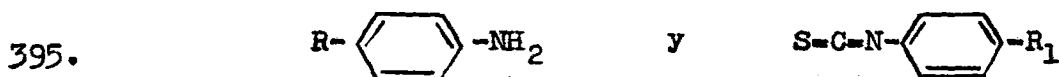
385.



207403

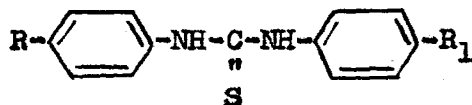
cales.

390. 3º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizándose porque se ponen en reacción entre sí, compuestos de las fórmulas:



donde R y R<sub>1</sub> tienen la significación especificada en la reivindicación 1.

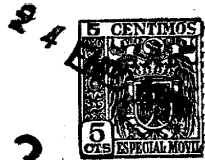
400. 4º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 - 3, caracterizándose porque en la fórmula:



405. del compuesto, uno de los radicales R y R<sub>1</sub> ocupa el lugar de un grupo alcoxi con 2 - 5 átomos de carbono, o bien un grupo alquílico con 3 - 5 átomos de carbono, y el otro radical representa un grupo amino, disustituído por dos radicales alquílicos, con 1 - 5 átomos de carbono cada uno, o bien por un radical de pentametileno, en el cual los restos R y R<sub>1</sub> juntos contienen más de 4 átomos de carbono.

410. 5º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 - 4, caracterizándose porque el compuesto así obtenido es la 1-(p-dimetilamino-fenilo)-3-(p-butiloxi-fenilo)-tiourea.

6º - Procedimiento para la obtención de tioureas



2074(3)

420. difenilicas sustituidas; tal y como queda substancial-  
mente descrito en la presente Memoria, que consta de  
dieciseis hojas escritas a máquina por una sola de sus  
caras.

Madrid, ~~ENE. 1952~~

C I B A, Société Anonyme,

Per Pedro de J. GÓMEZ ACEBO