

PATENTE DE INVENCION

CIBA. CASE SU 64/E.

209084 209084



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de difenilo-tioureas
"sustituidas".

SOLICITANTE: C I B A, Sociéte Anonyme, entidad suiza,
domiciliada en Basilea, Suiza.

Forma objeto de la presente invención la obtención
de bis-(p-sustituidas fenilo)-tioureas de la fórmula



5. donde los sustituyentes R y R₁, que representan cada uno el radical de n-butilo o amilo, o bien un radical alcoxialquilo, con 4 o 5 átomos de carbono y oxígeno, están enlazados, con un grupo propio de metilo, en los núcleos de fenilo.

10. Se obtienen las nuevas tioureas, según procedimientos de por sí conocidos para la preparación de 1,3-bis-sustituidas tioureas.



30209084

De esta manera, en compuestos de las fórmulas



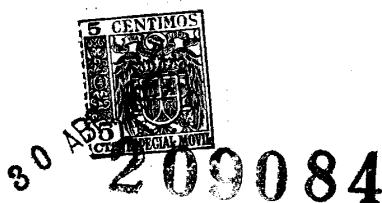
en las que X é Y representan sustituyentes susceptibles de ser transformados en la agrupación de tiourea $-\text{NH}-\underset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}$

15. que enlaza a los dos radicales de fenilo, y donde R_2 y R_3 tienen la misma significación que los radicales R y R_1 arriba citados, o bien representan sustituyentes transformables en dichos radicales, se forma la mencionada agrupación de tiourea y se transforman, en los compuestos así
20. obtenidos con sustituyentes transformables en R o R_1 , dichos sustituyentes en R o R_1 .

- De acuerdo con este procedimiento se podrá poner en reacción, por ejemplo, una fenilamina correspondientemente p-sustituida, con un fenilisotiocianato de correspondiente p-sustitución;
25. con un halogenuro, por ejemplo, el cloruro del ácido fenilo-tiocarbamínico, o con un éster del ácido fenilotio o feniloditio-carbamínico, tal como con un éster alquílico, por ejemplo, el éster etílico. También pueden obtenerse tioureas sustituidas simétricas, mediante reacción de
30. las aminas de correspondiente sustitución, con sulfuro de carbono, tiofosgeno o tiourea.

La transformación, según este procedimiento, de los sustituyentes transformables en R y R_1 , en los citados radicales, se efectúa de acuerdo con métodos conocidos.

35. Así, por ejemplo, un compuesto con grupo oxialquilo



libre, podrá ser transformado mediante reacción con un éster reactivo del correspondiente alcohol, particularmente de fuertes ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácidos halogenohídricos, como por ejemplo, con yoduro etílico o propílico, en presencia de álcalis, en el deseado compuesto con un grupo alcoxialquilo.

40.

Las materias primas son conocidas o pueden obtenerse según métodos conocidos.

45.

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 aislar los isotiocianatos obtenidos; por el contrario, resulta posible seguir directamente en reacción con las correspondientes fenilaminas para obtener las tioureas deseadas.

50.

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

55.

Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades terapéuticas, especialmente contra tuberculosis. Algunos, y particularmente la 1,3-bis-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea, de la fórmula



60.

tienen mejor eficacia y notablemente menor toxicidad que remedios conocidos contra la tuberculosis, como por ejemplo



- 4 -

30 ABR
209084

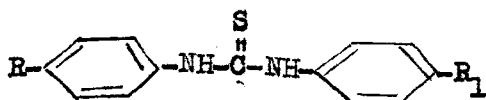
las tiosemicarbazonas. Su eficacia puede determinarse, por ejemplo, por ensayos con animales en la siguiente forma:

- 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 estos ratones se dá luego un alimento al que se agregaron determinadas cantidades de la substancia a ensayar, siguiendo este tratamiento durante 30 días, al cabo de los cuales se administra alimento normal. Si después de dicho tratamiento quedan al cabo de 35 días todavía más del 50% de los animales vivos, se puede considerar que la eficacia del preparado empleado es buena. Tales resultados se obtienen, por ejemplo, con 1 - 2 mgs. de estreptomicina, subcutáneamente y por cada 20 grs. de peso del animal, o 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:



80 APR 5 209084

Compuestos de la fórmula



Concentración
del preparado
en el pienso
% en peso

Porcentaje de
los animales
que aún viven
al cabo de 35
días

R	R ₁	Concentración del preparado en el pienso % en peso	Porcentaje de los animales que aún viven al cabo de 35 días
n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	0.5	100
		0.005	60
n-C ₅ H ₁₁ -	n-C ₅ H ₁₁ -	0.5	100
iso-C ₅ H ₁₁ -	iso-C ₅ H ₁₁ -	0.5	100
		0.05	100
		0.025	90
CH ₃ OC ₂ H ₄ -	CH ₃ OC ₂ H ₄ -	0.5	100
		0.025	90
CH ₃ OC ₃ H ₆ -	CH ₃ OC ₃ H ₆ -	0.5	100
		0.025	80

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 podrá apreciarse por el hecho de que, por ejemplo, una sustitución de un grupo n-butilo por t-butilo conduce a compuestos ineficaces, como se podrá apreciar en la siguiente tabla:

95.



209084

Compuestos de la fórmula :



Concentración del
preparado en el
pienso,
% en peso

Porcentaje de
los animales
que aún viven
al cabo de 35
días.

R	R ₁	Concentración del preparado en el pienso, % en peso	Porcentaje de los animales que aún viven al cabo de 35 días.
CH ₃ -	CH ₃ -	0.5	0
iso-C ₃ H ₇ -	iso-C ₃ H ₇ -	0.5	10
t-C ₄ H ₉ -	t-C ₄ H ₉ -	0.5	10
n-C ₆ H ₁₃ -	n-C ₆ H ₁₃ -	0.5	30

En los siguientes ejemplos se describe la invención

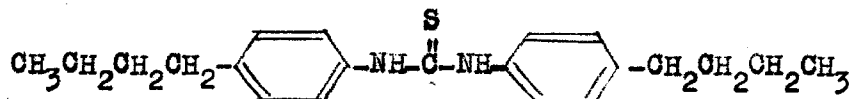
105. más detalladamente, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la misma relación existente entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

EJEMPLO 1.

110. 20 partes en peso de p-n-butilo-anilina se hierven al reflujo durante 4 horas en 100 partes vol. de etanol, con 16 partes vol. de sulfuro de carbono y 2 partes en peso de xantato potásico-etílico. Al enfriar la mezcla de reacción,

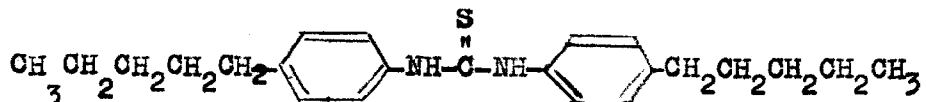


115. cristaliza la 1,3-bis-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea, de la fórmula



en forma de plaquitas que, una vez filtradas, se lavan con alcohol y agua y se recristalizan en etanol. Funden a 149-150° C.

120. Si en lugar de p-n-butilo-anilina se utiliza una cantidad equivalente de p-n-amilo-anilina como materia prima, procediendo por lo demás según descripción anterior, se obtiene la 1,3-bis-(p-n-amilo-fenilo)-tiourea de la fórmula



125. que funde a 152-154° C.

En la reacción descrita se puede utilizar también, en lugar de 2 partes en peso de xantato potásico-etílico, una parte en peso de hidróxido potásico.

EJEMPLO 2.

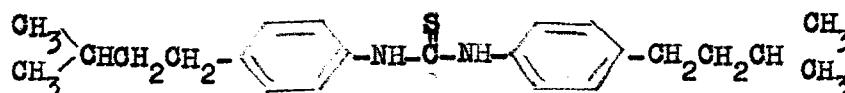
130. Al reflujo, se hierven durante 4 horas, 22 partes en peso de p-isoamilo-anilina en 100 partes vol. de etanol, con 16 partes vol. de sulfuro de carbono y 2 partes en peso de xantato potásico-etílico; se filtra después de enfriar los cristales que se separan en forma de plaquitas, se les lava

135. con alcohol y agua y se obtiene, después de recristalizar en



308
209084

etanol, la 1,3-bis-(p-isoamilo-fenilo)-tiourea de la fórmula



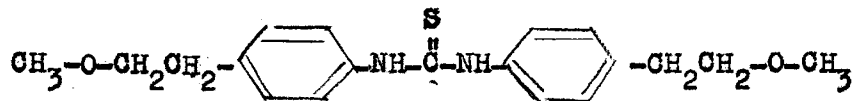
que funde a 147-148^o C.

EJEMPLO 3.

140. Durante 4 horas se hierve al reflujo una mezcla compuesta de p-amino-(β-metoxietilo)-benzol (obtenido mediante hidrogenación de 27 partes en peso de p-nitro-(β-metoxietilo)-benzol en 100 partes vol. de etanol con hidrógeno sobre níquel Raney, hasta la absorción de una equivalencia de 3 mols. de

145. hidrógeno, y subsiguiente separación del catalizador por filtración), 2 partes en peso de xantato potásico-etílico y 15'5 partes vol. de sulfuro de carbono. Se concentra la solución de reacción, dejándola enfriar, cristalizando entonces la 1,3bis-[p-(β-metoxietilo)-fenilo]-tiourea, de la

150. fórmula:



Una vez filtrada y recristalizada en etanol, funde a 118-120^o C.

De una manera análoga se obtiene, partiendo de p-amino-etoxi-metilo-benzol, el p-amino-propoximetilo-benzol y el p-amino-(β'-metoxipropilo)-benzol, respectivamente sus correspondientes nitrocompuestos, es decir:

155.

la 1,3-bis-(p-etoximetilo-fenilo)-tiourea de la fórmula:



30 AD 209084



que funde a 115° C;

160. la 1,3-bis-(p-propoximetilo-fenilo)-tiourea, de la fórmula:



y la 1,3-bis-[p-(γ-metoxipropilo)-fenilo]-tiourea, de la fórmula



165. que funde a 113-115° C.

El p-nitro-(β-metoxietilo)-benzol empleado en este ejemplo, puede obtenerse de la siguiente manera:

A una mezcla bien removida, compuesta de sendas 60 partes vol. de ácido sulfúrico (d=1'84) y ácido nítrico (d=1'42), mantenida mediante refrigeración exterior a -30° C., se adicionan lentamente 45 partes en peso de éter metílico β-feniletílico. Una vez terminada la reacción, se deja calentar hasta -10° C., agregando un gran exceso de hielo. La mezcla, parcialmente cristalina se aspira, separándose el orto-isomero,

175. aceitoso, de p-nitro-(β-metoxietilo)-benzol cristalino que, una vez recristalizado en éter, funde a 60-61° C.

De una manera análoga, y partiendo de γ-metoxipropilo-benzol que hierve a 205-210°C., obtenido mediante reacción de bromuro γ-fenilo-propílico con metilalcoholato sódico, se obtiene p-nitro-(γ-metoxipropilo)-benzol, que
180. funde a 42-49°C.



209084

EJEMPLO 4.

185. A una suspensión de 10'2 partes en peso de tiosogeno en 100 partes vol. de agua, se adicionan, lentamente a 15° C. y removiendo, fuertemente, 20 partes en peso de p-n-butilo-anilina en 65 partes vol. de cloroformo. Al acabar la adición, se sigue todavía removiendo durante un cuarto de hora, se separa la capa de cloroformo, y se ~~extrae~~ destila el n-butilo-fenilo-isotiocianato, que destila a 150-154'5° C. y 14 mm. de presión de mercurio.

190. 2 partes en peso de este isotiocianato se disuelven en 5 partes vol. de etanol y se adicionan 1'7 partes en peso de p-n-amilo-anilina disueltas en 5 partes vol. de etanol. Después de ir terminándose la reacción térmica espontánea, se enfria la mezcla a la temperatura del ambiente y se aspira la 1-(p-n-amilo-fenilo)-3-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea así obtenida, de la fórmula:



que una vez recristalizada en etanol, funde a 144-146° C.

200. Sustituyendo la p-n-amilo-anilina, utilizada como materia prima, por una cantidad equivalente de p-isoamilo-anilina, se obtiene la 1-(p-isoamilo-fenilo)-3-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea, de la fórmula



que funde a 140-141° C.

205. Si se emplea en lugar de la p-n-butilo-anilina,



30 209084

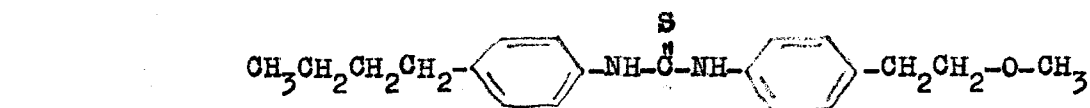
una cantidad equivalente de p-isoamilo-anilina para la obtención del isotiocianato, procediendo por lo demás igual que antes, se obtiene la 1-(p-n-amilo-fenilo)-3-(p-isoamilo-fenilo)-tiourea de la fórmula:



que funde a 140-141° C.

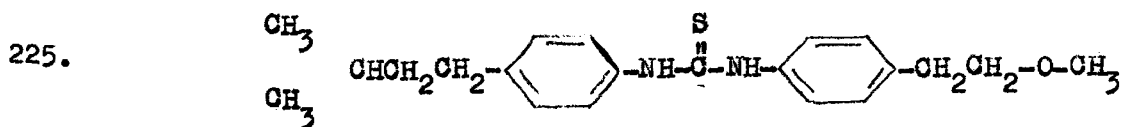
EJEMPLO 5.

215. Se disuelven 4'16 partes en peso de p-(β-metoxi-etilo)-anilina en 15 partes vol. de etanol, agregando a la solución 5'3 partes en peso de p-n-butilo-fenilo-isotiocianato disuelto en 15 partes vol. de etanol. Al terminar la reacción cristaliza la 1-(p-n-butilo-fenilo)-3-[p-(β-metoxietilo)-fenilo]-tiourea, de la fórmula



220. que, después de recrystalizar en etanol, funde a 137-138° C.

De una manera análoga se obtiene, mediante reacción de p-(β-metoxietilo)-anilina con p-isoamilo-fenilo-isotiocianato, la 1-(p-isoamilo-fenilo)-3-[β-metoxietilo)-fenilo]-tiourea, de la fórmula



que funde a 135-136° C.



EJEMPLO 6.

230. 10 partes en peso de p-n-butilanilina se hierven durante 3 días al reflujo con 20 partes vol. de sulfuro de carbono y 50 partes vol. de etanol. Después se evaporan a su mitad los disolventes y se aspira la 1,3-bis-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea así obtenida, que funde, después de recristalizar en etanol, a 149-150° C. Resulta idéntico con el producto descrito en el ejemplo 1.

235. EJEMPLO 7.

240. Se calienta una mezcla de 10 partes en peso de p-n-butilamolina y 5'6 partes en peso de tiourea a 200° C., desprendiéndose gas amoniaco. A continuación se vierte la fusión sobre un exceso de ácido clorhídrico acuoso, separando las fracciones sólidas. De esta manera se obtiene la 1,3-bis-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea, descrita en el ejemplo 1, que funde a 149-150° C.

EJEMPLO 8.

245. 30 partes en peso de p-n-butilo-anilina, disueltas en 33 partes vol. de piridina y 400 partes vol. de sulfuro de carbono, se adicionan lentamente a una solución de 25'4 partes en peso de yodo en 200 partes vol. de sulfuro de carbono. Cuando haya desaparecido el color del yodo, se evapora la mezcla hasta secarla. Se absorbe el residuo en una mínima cantidad de cloroformo, se separa mediante filtración el azufre no disuelto y se precipita de la solución así obtenida la 1,3-bis-(p-butilo-fenilo)-tiourea que ya fué descrita en

250.



30 APR 1954
209084

el Ejemplo 1. Funde a 149-150° C.

EJEMPLO 9.

255. 10 partes en peso de 1-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea (obtenida mediante evaporación de una solución acuosa de cantidades equimoleculares de clorhidrato de p-n-butilo-anilina y tiocianato amónico), y 7'2 partes en peso de p-n-butilo-anilina, se mezclan bien y se calientan hasta que se produzca un escape violento de gas amoniaco. El residuo representa la
260. 1,3-bis-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea, que fué ya descrita en el Ejemplo 1 y que, recristalizada en metanol, funde a 149-150° C.

EJEMPLO 10.

265. 15 partes en peso de éster etílico del ácido p-n-butilo-fenilo tiocarbamínico (obtenido mediante ebullición prolongada de p-n-butilo-fenilo-isotiocianato con metanol al reflujo), y 9 partes en peso de p-n-butilo-anilina se hierven con etanol durante 12 horas al reflujo. A continuación se evapora la solución hasta secarse, se sigue calentando durante
270. otras 12 horas a 100° C. y se recristaliza en etanol la 1,3-bis-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea así obtenida como residuo, compuesto que ya fué descrito en el ejemplo 1. Funde a 149-150° C.

EJEMPLO 11.

275. Se agregan 10 partes en peso de p-n-butilo-fenilo - isotiocianato y 50 partes vol. de etanol, a 3'6 partes vol. de mercaptano etílico. A continuación se hierve la solución durante una hora al reflujo, y luego, o bien se aísla, si se



209084

280. desea, el éster etílico del ácido p-n-butilo-fenilo-ditio-carbámico, así formado, o se hierve directamente con 7'8 partes en peso de p-n-butilo-anilina durante 1 hora al reflujo. Después se evapora la solución de reacción hasta secarla y se recristaliza en etanol la 1,3-bis-(p-n-butilo-fenilo)-tiourea, ya descrita en el ejemplo 1, y que funde a 149-150º C.

285.

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 su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente norteamericana nº 285.806, de fecha 2 de mayo de 1952, 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 obtención de difenilo-tioureas sustituidas"; caracterizándose por lo siguiente:

300. 1º.- Procedimiento para la obtención de difenilo-tioureas sustituidas, y particularmente de bis-(p-sustituidas fenilo)-tioureas de la fórmula



donde los sustituyentes R y R₁, que representan cada uno el radical de n-butilo o amilo, o bien un radical alcoxialquilo,

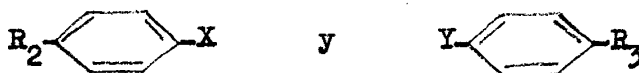


209084

305. con 4 o 5 átomos de carbono y oxígeno, están enlazados, con un grupo propio de metilo, en los núcleos de fenilo, caracterizándose porque éstas se preparan de acuerdo con los métodos conocidos para la obtención de tioureas 1,3-bis-sustituídas.

2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la

310. reivindicación 1ª, caracterizándose porque, en compuestos de las fórmulas

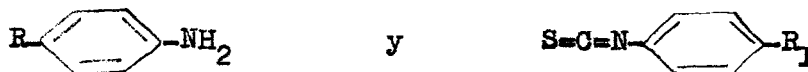


en las que X é Y representan sustituyentes susceptibles de ser transformados en la agrupación de tiourea -NH-C(=S)-NH-

315. que enlaza a los dos radicales de fenilo, y donde R_2 y R_3 tienen la misma significación que los radicales R y R_1 arriba citados, o bien representan sustituyentes transformables en dichos radicales, se forma la mencionada agrupación de tiourea y se transforman, en los compuestos así obtenidos

320. con sustituyentes transformables en R o R_1 , dichos sustituyentes en R o R_1 .

3ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque compuestos de las fórmulas

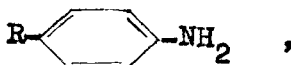


325. donde R y R_1 tienen la significación indicada en la reivindicación 1ª, se ponen entre sí en reacción.

4ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque una anilina de la fórmula



209084



330. donde R tiene la significación indicada en la reivindicación 1ª, se pone en reacción con sulfuro de carbono y tiofosgeno.

5ª.- Procedimiento para la obtención de difenilotioureas sustituidas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

335.

Madrid, 30 de abril de 1953.

C I B A. Société Anonyme.

P. P. de J. GOMEZ ACEBO y CA