

271903

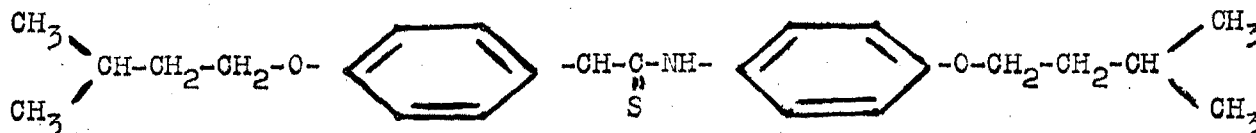
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA 4,4'-DIISOAMI-
LOXITIOCARBANILIDA", a favor de la firma suiza MADAN AG.,
residente en CHUR (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de la 4,4'-diisoamiloxitioacarbanilida, de
fórmula bruta $C_{23}H_{32}O_2N_2S$ y cuya fórmula desarrollada es:



5. Este producto es particularmente interesante en
el tratamiento de la tuberculosis y puede emplearse solo
o asociado con otros medicamentos, lo mismo en medicina
veterinaria que en medicina humana.

271903



5. El procedimiento de preparación de este producto, según el invento, comprende la condensación directa de la p-isoamiloxianilina con sulfuro de carbono, en ausencia de cualquier disolvente o diluyente secundario y en presencia de un catalizador alcalino o alcalinotérreo.

El invento abarca también el producto obtenido por dicho procedimiento.

10. A continuación se da, con carácter no limitativo, un ejemplo de la preparación del producto según el procedimiento del invento.

E J E M P L O.

15. En un aparato apropiado se introducen en primer lugar 3,600 kg de p-isoamiloxianilina recién rectificada; luego, con agitación mecánica, se añade en pequeñas fracciones 1 kg de sulfuro de carbono. La reacción es exotérmica. Si es preciso, se refrigera con agua fría, y la adición de sulfuro de carbono se regula de manera que la mezcla reaccional se mantenga en ebullición suave. En ciertos casos, esta mezcla puede coagularse en masa. Se temple ligeramente para fluidificarla y se la mantiene en suave reflujo durante 2 horas.

20. Se añaden 50 g de potasa en pastillas, disuelta en el mínimo de etanol, y se calienta durante 1 hora todavía para completar la reacción.

25. Se deja enfriar. Se practica el vacío con una gran trompa de agua o con una bomba de anillo líquido para expulsar la mayor parte del hidrógeno sulfurado disuelto o adsorbido en la masa reaccional.

Se seca y se lava abundantemente con agua fría.

30. Se obtiene, con rendimiento cuantitativo, un



10. producto casi puro, es decir, 4 kg de 4,4'-diisoamiloxitio-
carbanilida, que se presenta en forma de pajitas más o menos
amarillas, que funden hacia los 137°-138°C. Una recrista-
lización en etanol purificado o en etanol desnaturalizado
5. (adición de metileno o benceno), en la proporción de
3 a 6 litros por 2 kg de producto secado, permite obtener
pajitas brillantes incoloras; punto de fusión, 139°-140°C,
(en tubos capilares).

Otras características del producto:

10. Peso molecular, 400.

Composición centesimal:

15.	Carbono	69,06%
	Hidrógeno	8,06%
	Nitrógeno	7,0%
	Azufre	8,0%

20. El producto obtenido manifiesta una actividad
antituberculosa notable. En los ensayos en vivo realizados
sobre cobayas, no revela ningún efecto tóxico con las dosis
utilizadas, que varían entre 10 y 200 mg por kg, y la
curva de peso no se modifica. Administrado por vía diges-
tiva, este producto tiene una actividad antituberculosa
realmente interesante sobre las dimensiones y la evolución
de las ulceraciones provocadas por una inoculación intra-
dérmica de 0,05 mg de la cepa H 33 Rv. Esta actividad,
25. aparente ya con dosis débiles de 10 mg/kg, se refuerza
mediante una posología más fuerte; así, la dosis de 200 mg/kg
ha presentado, en condiciones de experiencia particulares,
la actividad máxima, permitiendo la cicatrización completa
de todas las ulceraciones a partir de la séptima semana.

30. Además, un tratamiento a la dosis de 100 mg/kg,



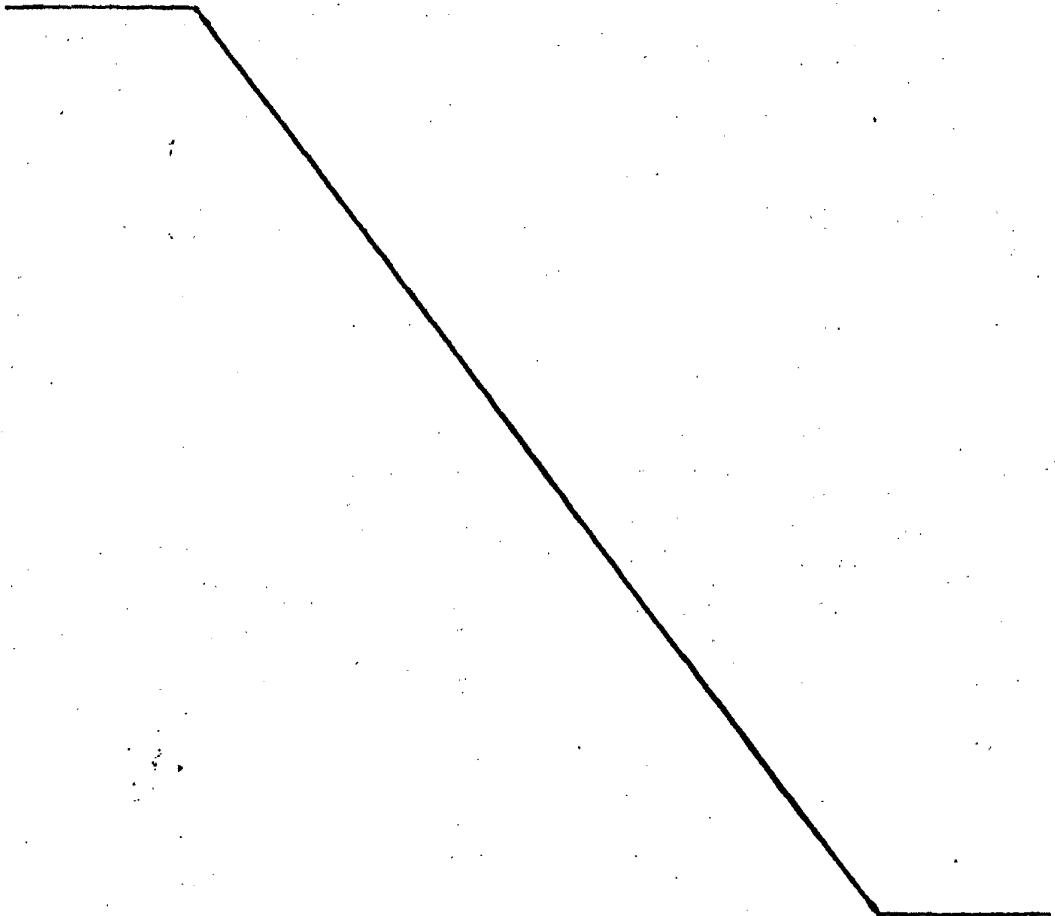
271903

empezado el 21^o día después de la inoculación, permite detener el desarrollo de las lesiones cutáneas y conduce a una regresión que reporta un restablecimiento completo, seis veces de cada ocho, durante la décima semana.

5. Para los seres humanos, la tolerancia es buena y no se ha observado ninguna reacción tóxica al nivel del hígado, de los riñones o del sistema hematopoyético.

10. Es evidente que este invento no queda limitado por los detalles que se han dado, sinó que pueden introducirse numerosas modificaciones o variantes sin por ello salirse del alcance de esta patente.

= . =





NOTA

27 1963

Hecha la descripción del presente invento, lo que se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente belga nº prov. 485.076 del 28 de Septiembre de 1.961.

5. 1. Procedimiento para la preparación de la 4,4'-di-isoamiloxitiocarbanilida, caracterizado por la condensación directa de p-isoamiloxianilina con sulfuro de carbono, en ausencia de cualquier disolvente o diluyente secundario y en presencia de un catalizador alcalino o alcalinotérreo.
10. 2. Procedimiento para la preparación de la 4,4'-diisoamiloxitiocarbanilida.
15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cinco hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de Noviembre de 1.961

MADAN AG.

p. a.

JAMME ESTEBAN ESPALLER
E. E.