



284535

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

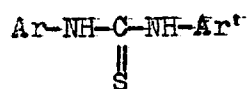
por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE TIOCARBANILIDAS",
a favor de la firma suiza MADAN, A.G., residente en CHUR,
(suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a tiocarbaniidas (o
N,N'-diariltioureas) de propiedades anti-inflamatorias y
anti-fungicidas, que contienen dentro de su molécula grupos
halogenados, preferentemente grupos fluorados.

5. Estos compuestos responden a la fórmula general



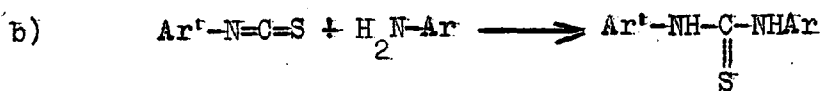
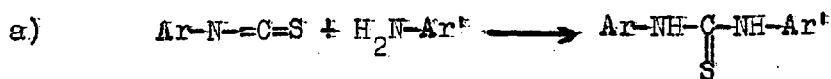
(1)



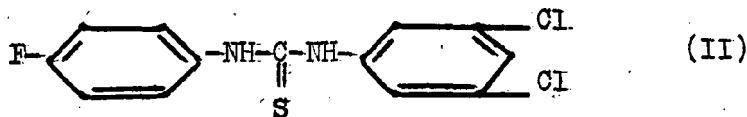
284535

dentro de la cual Ar y Ar^t pueden ser núcleos de benceno halogenados u otros radicales aromáticos o heterocíclicos, igualmente halogenados.

5. Según la invención, estas tiocarbanilidas se preparan al hacer reaccionar isotiocianatos de arilo apropiados según los esquemas siguientes, con arilaminas adecuadas:



10. Uno de los compuestos más interesantes de la serie de las tiocarbanilidas según la invención es la 3,5-dicloro-4^t-fluoar-tiocarbanilida de la fórmula:



peso molecular: 315.

Análisis elemental: Calculado para C₁₃H₉SN₂Cl₂



284535

C: 49,6%; H: 7,3%; N: 8,9%; F: 5,9%; Cl: 22,3%

hallado: C: 49,3%; H: 7,1%; H: 8,5%; F: 6,05%; Cl: 22,3%

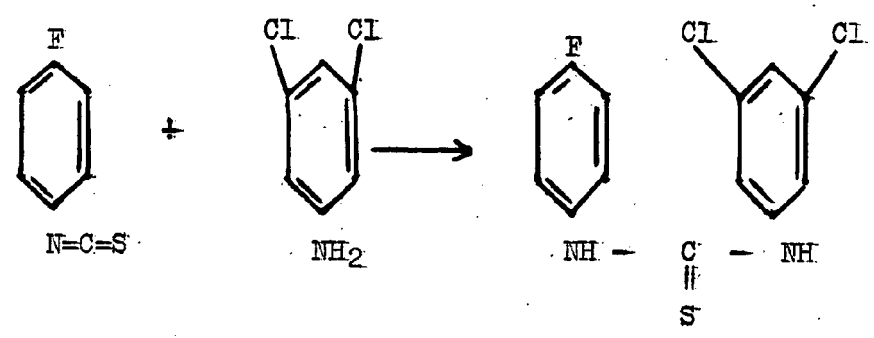
5. Este nuevo producto de fórmula (II) se presenta bajo forma de cristales finos e incoloros, que funden a 148°C. (en tubo capilar). Es insoluble dentro del agua, poco soluble dentro de los alcoholes y de los glicoles, dentro de la dimetilformamida y dentro del ácido acético. Es soluble dentro del oleato de etilo, el miristato de isopropilo y dentro de los excipientes oleosos para pomadas y ungüentos.

10.

El producto de fórmula (II), puede prepararse, por ejemplo, según uno u otro de los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1.

15. El procedimiento de preparación de este ejemplo se basa sobre la condensación del isotiocianato de p-fluorofenilo con la 3,5-dicloroanilina según la ecuación:





284535

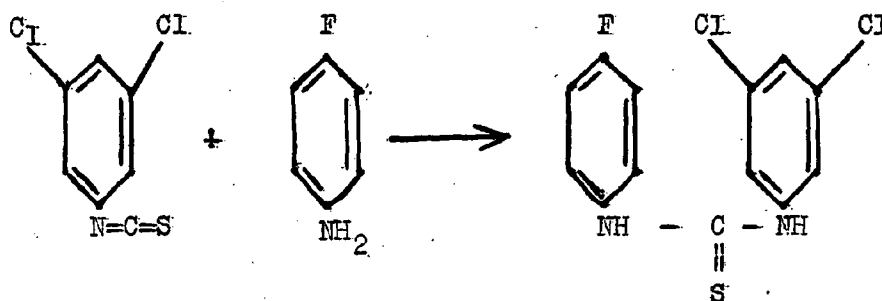
Se mantiene dentro de una cámara calentada a unos 50-55° C., durante 3 horas, una solución de 50 cm³ de etanol absoluto, 16,2 g (0,1 moles) de 3,5-dicloroanilina, y 15,3 g (0,1 moles) de isotiocianato de p-fluorofenilo. Se deja en reposo durante 10 horas, se escurre y recristaliza.

5.

EJEMPLO 2.

El procedimiento de preparación de este ejemplo se basa sobre la condensación del isotiocianato de 3,5-diclorofenilo con la p-fluoroanilina según la ecuación:

10.



Se mantiene dentro de una cámara calentada a unos 50-55° C., durante 3 horas, una solución de 50 cm³ de etanol absoluto, 11,1 g (0,1 moles) de p-fluoroanilina y 20,4 g (0,1 moles) de isotiocianato de 3,5-diclorofenilo.

15.

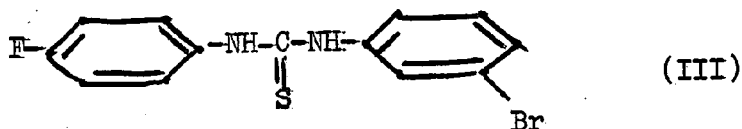
Se deja en reposo durante 6 horas, se escurre y recristaliza dentro de etanol.

284535

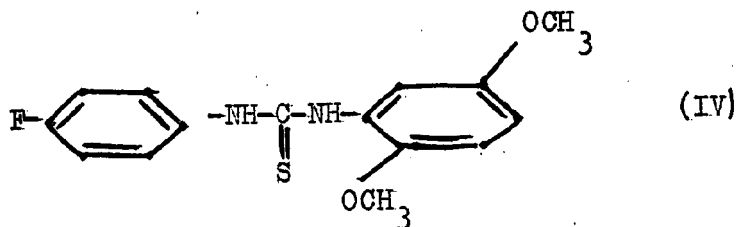


Otros ejemplos de tiocarbanilidas halogenadas, que tienen propiedades anti-inflamatorias y anti-fungicidas, según la invención, son:

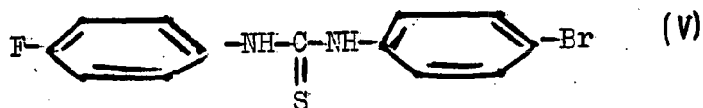
1a) Ia 3-bromo-4^r-fluorotiocarbanilida:



5. 2a) Ia 3,6-dimetoxi-4^r-fluorotiocarbanilida:



3a) Ia 4-bromo-4^r-fluorotiocarbanilida:



Actividad antifungicida in vitro.



284535

Se han estudiado las actividades micostáticas de las tiocarbamilidas halogenadas (II), (III), (IV) y (V).

En los dibujos:

5. Las figuras 1 y 2, representan respectivamente unas tablas I y II, en las que se dan los resultados concernientes a la actividad in vitro del producto de fórmula (II), después de 7 días en la figura 1 y después de 15 días en la figura 2, para diversas concentraciones del producto y sobre diversos organismos, y según el siguiente detalle significan:

10. I - Organismo
- 1 - Trichophyton rubrum
 - 2 - Trichophyton mentagrophytes
 - 3 - Epidermophyton floccosum
 - 4 - Microsporum gypseum
 - 15. 5 - Microsporum canis
 - 6 - Trichophyton yaoundei
 - 7 - Trichophyton verrucosum
 - 8 - Histoplasma capsulatum
 - 9 - Histoplasma duboisii
 - 20. 10 - Phialophora pedrosoi
- II - Concentración del producto II
- A - 1:2.000
 - B - 1:5.000
 - C - 1:10.000
 - 25. D - 1:20.000
 - E - 1:50.000
 - F - 1:100.000
 - G - 1:200.000
 - H - 1:500.000
 - 30. I - 1:1.000.000

284535



Para la perfecta comprensión de estas tablas, se considerará que un cuadro blanco corresponde al 100% de actividad del producto (II), en la concentración correspondiente para el organismo examinado, un cuarto de cuadro en blanco corresponde al 25% de actividad, etc. Recíprocamente un cuarto de cuadro sombreado corresponde al 25% de desarrollo del organismo, etc.

5.

A continuación se dan ciertas actividades in vitro de los productos (III), (IV) y (V), frente a 3 organismos (Candida albicans, Microsporum canis y Histoplasma duboisii).

10.

Porcentaje de inhibición para la concentración dada

15.

Substancia	<u>C.albicans</u>	<u>M.canis</u>	<u>H.duboisii</u>
(III)	50% a 1/100.000	50% a 1/100.000	100% a 1/100.000
(IV)	100% a 1/10.000	100% a 1/5.000	100% entre 1/20.000 y 1/50.000
(V)	100% a 1/8.000	50% a 1/8.000	100% a 1/20.000

Estudios experimentales in vivo.

20.

Se han realizado estudios experimentales in vivo para el producto (II) designado a continuación por "951":

A. Poder antifungicida

25.

Se infectaron experimentalmente cobayos con Microsporum canis, se preve un tratamiento diario de los animales por aplicación de pomada al 951 (1% de producto ac-



284535

tivo dentro de Carbowax), El tratamiento se inicia al día siguiente en el que la infección ha sido reconocida y las lesiones asentadas (término medio 8 días después de la inoculación). Se efectuaron observaciones regulares de los

- 5. sujetos: control de la evolución de la infección (Luz de Wood, exámenes microscópicos y cultivos) y de las lesiones (examen macroscópico).

Las experiencias se han realizado sobre 7 cobayos tratados al 951 y 9 animales testigos no tratados.

- 10. Los resultados se indican en la siguiente tabla.

7 sujetos tratados	9 sujetos testigos no tratados.
--------------------	---------------------------------

Infección: terminada a los 25 días	Terminada a los 47 días
Lesiones: Terminadas a los 34 días	Terminadas a los 51 días.

- 15. Estos resultados muestran que la actividad antifungicida del 951 es muy marcada cuando el tiempo de infección es muy reducido en los animales tratados con respecto al de los testigos (ganancia media de 22 días); y que la 951 posee una actividad interesante sobre las mismas lesiones, pues estas son menos graves en los sujetos tratados que en los testigos, curando esas más rápidamente (ganancia media de 17 días).

- 20. El día 0, es el de la inoculación; en general, las lesiones aparecen al sexto día, la infección se reconoce en el 7 día y el tratamiento se inicia en el día 8 y se mantiene durante unas 3 semanas de promedio.

- 25.



284535

B. Poder anti-inflamatorio

Experimentalmente se provoca una dermatitis en el co-
bayo. Desde que se asientan las lesiones, se instaura un
tratamiento con 951 del 1% dentro de carbowax en un lote
de 5 animales; otros 5 animales se tratan con carbowax
puro y por último otros 3 animales no se tratan.

5.

Los resultados muestran que el 951 posee una acti-
vidad anti-inflamatoria neta: dentro del grupo tratado
con este producto, la curación se obtiene después de 9
días de promedio, mientras que en el grupo tratado con
carbowax solo, se observa esta curación a los 14 días
para 3 animales y después de 19 días para los otros 2.
Por último, en los testigos no tratados, la curación se
observa, en un caso a los 13 días y en los otros 2 casos
después del día 19.

15.

15.

Ensayos clínicos

La 951 se ha utilizado en aplicaciones locales. A
títulos de ejemplos, se pueden exponer las siguientes ob-
servaciones.

20.

- Un caso de eczema de la bóveda de la planta del pie;
debido a Ctenomyces interdigitalis: curación obtenida
después de 15 días.

- Un caso de micosis interdigital complicada con deshi-
drosis, debido al Ctenomyces mentagrophytes: curación
en 3 semanas.

25.



284535

- Dos casos de micosis interdigital ligera, uno debido a Ctenomyces mentagrophytes, y el otro a Trichophyton rubrum: curación total de los dos casos en tres semanas.

5. - Numerosos pacientes tratados con 951 en pomada han señalado una mejoría muy clara desde las primeras aplicaciones.

10. Las tiocarbanilidas halogenadas, en particular las tiocarbanilidas fluoradas, son sustancias anti-fungicidas interesantes, destinadas a combatir las micosis en el hombre, en los animales y en las plantas. Estos productos pueden utilizarse ya sea por la vía externa (en pulverizaciones, lociones, pomadas, etc.), ya sea por vía interna (vías oral y parenteral). Para dosis activas, las tiocarbanilidas halogenadas, poseen una toxicidad muy débil y son fácilmente toleradas a concentraciones que rebasan un gramo por kg del animal. El espectro de actividad es muy
15. basto y asimismo engloba organismos, tales como Histoplasma, que generalmente son muy resistentes frente a la quimioterapia.

= . =



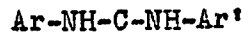
284535

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente belga Nº 613.154 del 26 de enero de 1962.

5. 1. Procedimiento de preparación de tiocarbanilidas, que tienen propiedades anti-inflamatorias y anti-fungicidas, destinadas particularmente al tratamiento de micosis en el hombre, los animales y las plantas, y que responden a la fórmula general

10.



"

S

15. en la que Ar y Ar' pueden ser núcleos de benceno halogenados, u otros radicales aromáticos o heterocíclicos igualmente halogenados, cuyo procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar un isotiocianato de arilo con una arilamina.

20.

2. Procedimiento, conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque comprende condensar el isotiocianato de p-fluorofenilo con la 3,5-dicloroanilina en presencia de etanol para dar la 3,5-dicloro-4'-fluorotiocarbanilida.

25.



284535

3. Procedimiento, conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque comprende condensar el isotiocianato de 3,5-diclorofenilo con la p-fluoroanilina en presencia de etanol para dar la 3,5-dicloro-4'-fluorotiocarbanilida.

5:

4. Procedimiento de preparación de tiocarbanilidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce páginas foliadas y escritas armáquina por una sola de sus caras, acompañadas de una lámina de dibujos.

10:

Madrid, a 25 de enero de 1963.

MADAN A.G.

p. a.

JAIIE ISEPN MIRALLES

R. P.

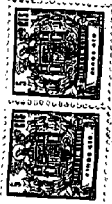


Fig. 2 284535

I	II									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										

Fig. 1

I	II									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										

Mochida 25 ENE. 1963

Jaime Isern