

Case 23184



342431

A 01 N 00/00

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS TETRAHIDRO-1,3,5-TIADIAZIN-2-TIONAS", a favor de la firma suiza AGRIPAT, S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tionas, dotadas de valiosas propiedades microbicidas, a estos nuevos compuestos y asimismo a agentes microbicidas

5. que contienen como materias activas estas tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tionas, además del procedimiento para combatir los microorganismos (hongos y bacterias) y para proteger los materiales orgánicos y los objetos de uso del ataque de los microorganismos con el empleo de tales tetrahi-

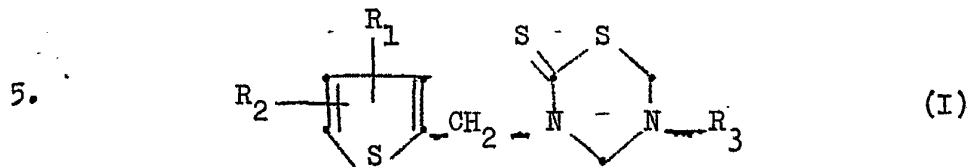
10. dro-1,3,5-tiadiacin-2-tionas o de agentes que contengan estos compuestos, y de los materiales y objetos de uso



342431

protegidos de este modo.

Las tetraidro-1,3,5-tiadiacin-2- tionas de la fórmula general I



donde

10. R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan cada uno hidrógeno, halógeno o un radical alquílico inferior, mientras que
15. R_3 significa un radical hidrocarburo alifático, insustituído o sustituido por un grupo hidrófilo,
- no se conocían anteriormente.

20. Según ahora se ha descubierto, estos compuestos tienen valiosas propiedades microbicidas, con lo que se entiende acción fungicida, bacteriostática, fungistática y en particular bactericida. Su toxicidad es escasa. Por lo tanto, y a causa de su amplia falta de color, la ausencia de acción irritante sobre la piel y las mucosas humanas y asimismo su estabilidad, las nuevas materias activas pueden emplearse en los campos de aplicación más diversos;
25. por ejemplo, para proteger materiales y objetos orgánicos del deterioro y la destrucción por microorganismos y como



342431

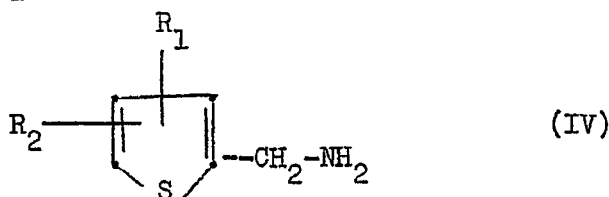
donde

R_3 tiene el significado que se le ha atribuido en la fórmula II,

- pero de preferencia con una sal de adición de ácido de esta amina con un ácido inorgánico u orgánico. En calidad de sales de ácidos ditiocarbámicos de la fórmula II se emplean, por ejemplo, las sales alcalinas o alcalinotérricas o las sales de una amina terciaria. El procedimiento que se ha descrito se realiza preferentemente en presencia de un disolvente inerte respecto a los componentes de la reacción, en particular agua.

- Según una variante de este procedimiento, se transforman primeramente sales del ácido ditiocarbámico de la fórmula II en el ácido libre y luego se hace reaccionar éste con dos equivalentes de formaldehído y un equivalente de la amina de la fórmula general III.

- Las sales del ácido ditiocarbámico de la fórmula general II se preparan por reacción de tenilaminas de la fórmula IV



25. donde

R_1 y R_2 tienen el significado que se les ha atribuido en la fórmula I,

como, por ejemplo:



342431

5. la 2-tenilamina,
la 5-cloro-2-tenilamina,
la 3,5-dicloro-2-tenilamina,
la 4,5-dicloro-2-tenilamina,
la 5-bromo-2-tenilamina,
la 4,5-dibromo-2-tenilamina,
la 5-metil-2-tenilamina o
la 5-tercibutil-2-tenilamina,
10. con sulfuro de carbono en presencia de una base, como, por ejemplo, de hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, de carbonatos alcalinos o de una amina terciaria.

En calidad de aminas de la fórmula general III están indicadas, por ejemplo, las siguientes:

15. la metilamina,
la etilamina,
la n-propilamina,
la isopropilamina,
la n-butilamina,
la isobutilamina,
20. la butilamina secundaria,
la butilamina terciaria,
la arilamina,
la etanolamina,
la propanolamina,
25. el ácido alfa-aminoacético,
el ácido beta-aminopropiónico y
el ácido gamma-aminobutírico.



342431

Las aminas de la fórmula general III se introducen en la reacción en forma de sus sales, como por ejemplo de sus clorhidratos, sulfatos, acetatos, etc.

- La preparación de tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tionas sustituidas en posición 3,5 simétrica o asimétricamente es conocida (véase: patente alemana 1 145 624; patente alemana 1 149 014; A. Rieche y col., Arch. Pharm. 296, 1963, páginas 641 y 770). Pero hasta ahora no se habían descrito todavía tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tionas sustituidas asimétricamente que presentaran en posición 3 un radical heterocíclico de cinco miembros, ligado por un miembro puente alifático, y en posición 5 un radical alifático.
- 5.
- 10.

- Las tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tionas de la fórmula general I manifiestan en la prueba de incorporación al agar elaborada por Leonard y Blackford (examen del crecimiento de las bacterias y los hongos en agar al que se han incorporado en diversas concentraciones las materias activas) excelente acción inhibidora del crecimiento respecto a los microorganismos, como bacterias (por ejemplo, bacterias grampositivas y gramnegativas) y hongos (por ejemplo, *Aspergillus niger*, *Penicillium italicum*, *Fusarium oxysporum*, *Candida albicans*, *Acrostalagmus spec.*, etcétera), por lo cual son particularmente aptas para proteger los materiales orgánicos de toda clase de la destrucción y el deterioro por las bacterias y los hongos. Estas materias activas son además utilizables en la higiene y en cosmética
- 15.
- 20.
- 25.



342431

- a causa de su escasa toxicidad. Para la protección de los materiales orgánicos, éstos se elaboran con incorporación de las materias activas de la fórmula general I o bien se impregnan con soluciones o dispersiones de las materias activas.
5. De esta manera pueden protegerse del ataque de tales microorganismos materiales ceratínicos, como pieles, cuero o lana, lo mismo que materiales a base de celulosa, como madera, celulosa, papel o algodón, y además preparaciones, como mucílagos, espesantes para estampación a base
10. de derivados de almidón y de celulosa, aceites de toda clase, baños de tratamiento para el papel y los géneros textiles, materias artificiales y materiales sintéticos de toda clase, etcétera.

15. Para la higiene y la cosmética, las materias activas se incorporan a agentes de limpieza, como jabones, y a agentes cosméticos, como pomadas, cremas, desodorantes, etc. Para las soluciones destinadas a la impregnación de material están indicados en particular los disolventes orgánicos, como las fracciones de petróleo, los alcoholes y los
20. éteres (como el éter alquílico de etilenglicol). A estas soluciones pueden agregarse sustancias tensioactivas aptas para la protección de los materiales, como dispersantes y otros agentes de distribución, con lo cual se obtienen dispersiones apropiadas para la impregnación de los mate-
25. riales. El contenido de materia activa de tales soluciones o dispersiones es de 0,1 g por litro a lo menos.

En todas las formas de empleo, tanto si están



342431

destinadas a campos de aplicación técnicos como cosméticos o higiénicos, las materias activas de la fórmula general I pueden utilizarse solas o junto con otras materias activas microbicidas conocidas.

5. Por ejemplo, pueden combinarse con alquilamidas y anilidas halogenadas de ácido salicílico, con difenilureas halogenadas, con benzoxazoles halogenados o benzoxazolonas halogenadas, con policlorohidroxidifenilmetanos, con sulfuro de halogen-dihidroxi-difenio, con éteres hidroxí-difenílicos halogenados, con 2-imino-imidazolidinas o -tetrahidropirimidinas o con compuestos cuaternarios o ciertos derivados de ácido ditiocarbámico, como sulfuro de tetrametiltiuramida. Eventualmente pueden emplearse también materias de vehículo con acción propia favorable, por
10. ejemplo azufre, en calidad de substrato para polvos, o estearato de zinc, en calidad de componente de substratos para pomadas.
- 15.

20. En el ejemplo que sigue se describe la preparación de tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tionas de la fórmula general I. En este ejemplo las partes significan, en tanto no se indique otra cosa, partes en peso. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

25.

A una solución de la sal sódica del ácido N-tenil-ditiocarbámico en 1300 partes de agua, preparada



342431

- a base de 34,4 partes de carbonato sódico, 36,6 partes de tenilamina y 24,6 partes de sulfuro de carbono, se añaden 19,4 partes de una solución acuosa de formaldehído al 36 % en volumen, aproximadamente. Se filtra para separar
5. un poco de aceite segregado y se trata el filtrado límpido con 25,5 partes de clorhidrato de etilamina disueltas en 40 partes de agua. Se ajusta la solución fuertemente alcalina a pH de 8-9 con ácido clorhídrico concentrado y a continuación se la agita a la temperatura ambiente duran-
10. te 5 horas. Se separa por succión la substancia cristalina precipitada, se la seca en vacío y se la recrystaliza en bencina (punto de ebullición, 80 - 100°) / benceno 1:2. La 3-tenil-5-etil-tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona tiene el punto de fusión de 131-132°.
15. De la manera que se ha descrito en este Ejemplo 1 se preparan, con empleo de cantidades correspondientes de tenilamina, sulfuro de carbono y base, las sales de un ácido ditiocarbámico de la fórmula general II y se hacen reaccionar éstas con formaldehído y el clorhi-
20. drato de la respectiva amina de la fórmula general III para obtener las nuevas tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tionas que se reseñan en la tabla que sigue:



342431

Compuesto	Punto de fusión
3-tenil-5-metil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	120-121°
5. 3-tenil-5-isopropil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	148°
3-tenil-5-beta-hidroxi-etil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	118-119°
3-fenil-5-carboximetil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	157-159°
10. 3-(5'-clorotenil)-5-metil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	160-161°
3-(5'-clorotenil)-5-isopropil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	94°
3-(5'-clorotenil)-5-(2"-hidroxi-etil)-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	97-98°
15. 3-(5'-clorofenil)-5-(4"-hidroxibutil)-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	
3-(5'-clorotenil)-5-carboximetil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	130-131°
3-(3', 5'-diclorotenil)-5-etil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	
20. 3-(5'-metiltenil)-5-alil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	
3-(5'-etiltenil)-5-carboxipropil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	



342431

Con la serie de ensayos que siguen se comprobó la acción antimicrobiana de algunos de los compuestos del invento, cuya amplitud de acción puede verse en las tablas que se exponen a continuación:

5. 1. La acción sobre las bacterias se examinó con las siguientes razas de bacterias: *Staphylococcus aureus* SG 511, *Escherichia coli* NCTC 8196, *Bacillus punilus*, *Sarcina ureae* y *Pseudomonas pyocyanea*.

10. Como método de ensayo se utilizó la "prueba de incorporación al agar" de Leonard y Blackford: unas placas de agar nutricio con 100, 30, 10 y 3 ppm de substancia activa (ppm significa partes de materia activa por 10^6 partes de diluyente) se inoculan con soluciones de las razas citadas antes y se incuban a 37° durante 2 x 24 horas. En
15. la tabla que sigue se reseñan las concentraciones límites que inhiben el crecimiento de las diversas razas:

Compuesto	Staph. aureus SG 511	E. coli NCTC8196	Bac. punilus	Sar. ureae	Pseudomonas pyocyanea
3-tenil-5-carboximetil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	100	100	100	100	100
3-(5'-cloro-tenil)-5-beta-hidroxi-etil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	30	100	100	100	100
3-(5'-cloro-tenil)-5-isopropil-tetrahydro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona.	30	100	30	100	---



342431

2. La acción sobre los hongos se comprobó con las siguientes razas de hongos: *Aspergillus niger*, *Penicillium italicum*, *Fusarium oxysporum*, *Candida albicans* y *Acrostalagmus spec.*

5. Como método de ensayo se utilizó la "prueba de incorporación al agar" de Leonard y Blackfor. Unas placas de agar nutricio con 100, 30, 10 y 3 ppm de sustancia activa (ppm significa partes de materia activa por 10^6 partes de diluyente) se inoculan con soluciones de las razas citadas antes y se incuban a 28° durante 3 x 24 horas. En la tabla que sigue se reseñan las concentraciones límites que inhiben el crecimiento de las diversas razas:

Compuesto	Asp. niger	Pen. italicum	Fus. oxysporum	Cand. Albicans	Acr. spec.
3-tenil-5-carboxi-metil-tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	>100	10	100	>100	10
3-(5'-cloro-tenil)-5-beta-hidroxi-etil-tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	>100	30	100	30	30
3-(5'-cloro-tenil)-5-isopropil-tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona	100	10	30	30	100



342431

Las formas de elaboración que siguen tienen por objeto la ilustración del invento aquí expuesto; en tanto no se indique otra cosa, las partes significan partes en peso.

5.

E J E M P L O I

En una solución constituida por 50 partes de dimetilformamida y 50 partes de éter monometílico de etilenglicol se disuelven 5 partes de 3-tenil-5-metil-tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona. A esta solución se añaden 1000 partes de un color de dispersión con pigmento blanco, que se ha preparado a base de acetato de polivinilo copolímero como aglutinante y que contiene alrededor de 50 % de materia sólida. El color extendible obtenido, que contiene 0,1 % de materia activa, es insensible al ataque de las bacterias.

10.

15.

E J E M P L O II

20.

Para preparar un jabón se mezclan entre sí:

25.

76 - 76,5 partes de jabón de sebo
0,5 - 1 partes de materia activa, por ejemplo 3-tenil-5-(2'-hidroxi-etil)-tetrahidro-1,3,5-tiadiacin-2-tiona
15,00 partes de jabón de coco o de palmiche
0,010 partes de álcali libre (calculado como Na_2O)
6,065 partes de agua



342431

	1,000	partes de perfume
	0,200	partes de aclarador óptico
	0,050	partes de colorante
	0,125	partes de blanco de titanio
5.	0,050	partes de Sequestren ST
	0,500	partes de glicerina

El jabón así preparado presenta acción microbici-
da.

= . =



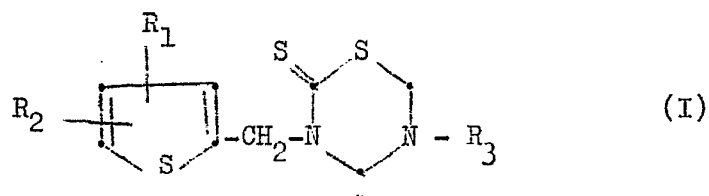
342431

N O T A

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para preparar nuevas tetrahidro-1,3,5-tiadiazin-2-iones de la fórmula general

5.



10. en la que

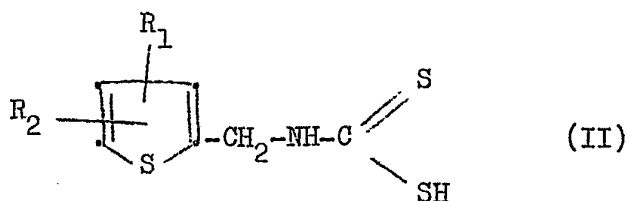
R_1 y R_2 significan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno o un radical alquílico inferior, mientras que

15. R_3 significa un radical de hidrocarburo alifático, insustituído o bien substituído por un grupo hidrófilo,

caracterizado por hacerse reaccionar una sal de un ácido ditiocarbámico de la fórmula general II



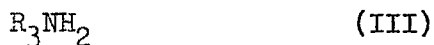
342431



5. en la que

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes, por el orden de sucesión que se quiera, con 2 moléculas de formaldehído y 1 molécula de amina de la fórmula general III

10.



en la que

R_3 tiene el mismo significado que antes, o de una sal de adición de una amina de esta índole con un ácido inorgánico u orgánico.

15.

2. Procedimiento para preparar nuevas tetrahidro-1,3,5-tiadiazin-2-tionas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Junio 1967

p.a.

JOSE RODRIGUEZ

Firmado: JOSE RODRIGUEZ