

5-247

PATENTE DE INVENCION

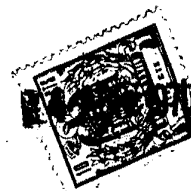
SECCION	CLASIFICACION
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE B	K

Es A 12 163-Sp.

378247

Memoria Descriptiva

sobre:



PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL
ACIDO TIOCARBAMICO.

Solicitante

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en :
LEVERKUSEN-BAYERWERK, Alemania.

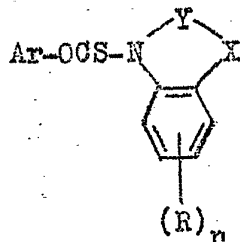
La invención se relaciona con un procedimien-
to para la producción de derivados del ácido tiocarbá-
mico, de fórmula general:

POOR
QUALITY

378247



4 APR 1950



(I)

5. en la que X representa S, O, NH¹, CO, CHR¹ o CR¹, en don
de R¹ es hidrógeno o alquilo inferior; Y es una cadena
alifática con 1-3 átomos de carbono que puede estar rami
ficada y puede estar enlazada a X mediante un doble enla
ce; R es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, alquilmex
capto inferior, o trifluormetilo; n es 1, 2 o 3; y Ar es
un radical aromático opcionalmente sustituido.

10. Los radicales alquilo, alcoxi o alquilmercapto
inferior mencionados anteriormente son preferiblemente
radicales con 1-4 átomos de carbono, pudiendo ser rami
ficados estos radicales.

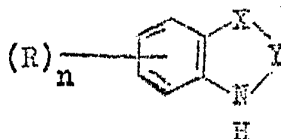
Quando R es halógeno, éste es con preferencia
flour, cloro o bromo.

15. Los radicales aromáticos opcionalmente susti
tuídos Ar contienen generalmente hasta 12 átomos de car
bono en la parte aromática. Los radicales aromáticos pre
feridos son los radicales fenilo y naftilo. Los sustitua
yentes adecuados en el radical aromático son los átomos
de halógeno antes mencionados, así como los radicales al
quilo o alcoxi inferior con preferiblemente 1 - 4 átomos
20. de carbono.

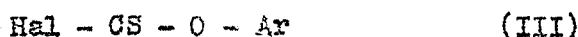
El procedimiento de la presente invención para
preparar los compuestos de fórmula (I), se caracteriza
porque un compuesto heterocíclico de fórmula general:

378247

ABR



en la que X, Y, R y n se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un haluro de un éster del ácido tiocarbámico general:



5. en la que Ar se define como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, con preferencia bromo y más especialmente cloro.

Naturalmente, el compuesto heterocíclico (II) puede emplearse en forma de sal.

10. En una forma especialmente conveniente de llevar a cabo el procedimiento, se forma primeramente la sal sódica de la base heterocíclica (por ejemplo, en un disolvente adecuado, tal como triamida del ácido hexametil-fosfórico (HMPA), dimetilformamida (DMF) tolueno o benceno) con el uso de, por ejemplo, hidruro sódico, y
15. ulteriormente se hace reaccionar con el cloruro del éster del ácido tiocarbámico a una temperatura ligeramente elevada (30 a 50°C aproximadamente).

20. Evidentemente, es posible también hacer reaccionar la base heterocíclica como tal con el cloruro del éster del ácido carbónico en un disolvente adecuado, por ejemplo, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , benceno, tolueno, etanol, metanol o acetona, y con la adición de una base terciaria, por ejemplo, trietilamina o N,N-dimetilbencilamina.

578247



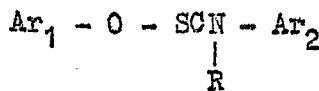
Las bases heterocíclicas y los haluros de óxido empleados como materiales de partida son conocidos y pueden obtenerse mediante métodos también conocidos.

El procesado de las mezclas de reacción puede efectuarse del modo usual.

5.

El excelente efecto antimicótico de los compuestos recientemente preparados es sorprendente y no podía preverse, puesto que después de las investigaciones elaboradas por T. Noguchi, Y. Hashimoto, K. Miyazaki y A.

10. Kayi, J. Pharm. Soc. Japan, 88 (2), 227-234 (1968), 88 (3), 335-343 (1968), 88 (3), 344-352 (1968) y 88 (3), 353-358 (1968) hasta el presente se ha supuesto que solamente los compuestos del tipo:



15.

poseen un efecto antimicótico e incluso solo aquellos en los que R representa un grupo metilo.

El excelente efecto de los nuevos compuestos preparados de acuerdo con la invención, se demuestra por los siguientes valores de inhibición con respecto a hongos patogénicos, tomando como ejemplo a la 2,3-dihidro-
20. -N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-1,4-benzotiazina (tabla 1).

4 ABR. 1970

- 5 -

372247

TABLA 1.



Germen	Concentración mínima de inhibición T/ml. de medio de ensayo.	
	sin suero	con suero
5. Trichophyton mentagroph.	< 1 T	1 T
Trichophyton equinum	< 1 T	4 T
Trichophyton verucosum	< 1 T	< 1 T
Trichophyton rubrum var. Algochorosa	< 1 T	< 1 T
10. Trichophyton rubrum var. Yesosa	< 1 T	< 1 T
Trichophyton concentricum	< 1 T	-
Trichophyton schoenlein	4 T	-
Microsporum felineum	< 1 T	-
Microsporum audouinii	< 1 T	-
15. Microsporum gallinae	40 T - 1 T = 50% inhibición	-
Chromomyces carrioni	40 T - 1 T = 50% inhibición	40 T - 1 T = 50% inhibición
Epidermophyton floccos	< 1 T	4 T
Nocardia brasiliensis	4 T = 50% inhibición	-
20. Candida albicans	> 100 T	-
Sporotrichum	> 40 T	> 40 T
Cryptococcus neoformans	> 40 T	40 T
Madurelle grisea	40 T	40 T
Histoplasma capsulatum	-	4 T - 1 T
25. Allescheria boydii	> 40 T	> 40 T
Phialophora pedrosoi	> 40 T	> 40 T
Penicillium commune	> 100 T	-
Aspergillus niger	100 T	100 T

378247

TABLE 2 (CONTINUATION)



Grupos de ensayo	Evaluación del curso de la infección después de días de post-infección.									
Sustancia (b) 1% como control:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 ^{er} animal			0-1	1	1	0-1	1	1-2	2-3	2
2 ^a animal			0-1	1	1	1	1	1-2	2	2-1
Sustancia (c) 1%:										
1 ^{er} animal			0-1	1	1	0-1	1	1-2	1-2	1-2
2 ^a animal			0-1	1	1	0-1	0-1	1	1-2	1-2
3 ^{er} animal			0-1	0-1	1	0-1	0-1	1	1	2
Sustancia (d) 1%:										
1 ^{er} animal			0-1	0-1	0-1	0-1	1	1	1	1
2 ^a animal			0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0	0	0
3 ^{er} animal			0-1	0-1	0-1	0-1	1	1	1-2	1-2
Sustancia (e) 1%:										
1 ^{er} animal			1	1-2	0-1	0-1	0-1	1	1	1
2 ^a animal			1	1-2	1	0-1	0-1	1	1	1
3 ^{er} animal			0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
4 ^a animal			1	1	0-1	0-1	0	0-1	0-1	0-1

En la tabla 2, sustancia (a) = compuesto del ejemplo 1

(b) = 3-metil-N-metil-N-naftil-(2)-oxi-
-tiocarbonil/-anilina
(para comparación)

(c) = compuesto del ejemplo 24

(d) = compuesto del ejemplo 25

(e) = compuesto del ejemplo 42

378247



Explicación de los números:

- 1 = enrojecimiento;
- 2 = enrojecimiento y comienzo de la pérdida de pelo;
- 3 = fuerte pérdida de pelo;
- 5. 4 = comienzo de ulceración sangrante;
- 5 = expansivas ulceraciones sangrantes.

10. Se pudo encontrar un efecto fungicida primario sobre Dermatophytes, en el ensayo de Warburg para el nuevo compuesto (a), a concentraciones de 0,2 a 1 T/ml de sustrato.

15. Naturalmente, los nuevos compuestos pueden usarse también en medicina veterinaria. Son especialmente adecuados para combatir infecciones por hongos causadas por los siguientes hongos: *Trichophyton verrucosum*, *trichophyton quinckeianum*, *trichophyton rubrum*, *trichophyton mentagrophytes*, *trichophyton gallinae*, así como *microsporon species*, particularmente *microsporon canis* y *felineum*.

20. En general, ha resultado conveniente administrar localmente formulaciones que contengan 1-2% aproximadamente de ingrediente activo, de una a dos veces al día, con el fin de conseguir unos resultados efectivos.

25. No obstante, puede ser necesario desviarse de las cantidades anteriormente mencionadas, en función del peso corporal del animal de ensayo y del método de aplicación, así como también de la especie animal y de la reacción individual al medicamento, y del tipo de formulación y del momento de tiempo o del intervalo en el cual tiene lugar la aplicación. En algunos casos, puede ser suficiente utilizar menos de la cantidad mínima antes mencionada

30.



- mientras que en otros casos será necesario sobrepasar el límite superior citado. Si se administran grandes cantidades, puede ser aconsejable distribuir éstas a lo largo del día en diversas dosis individuales. Idéntico régimen de dosificación es aconsejable para la aplicación en medicina humana, aplicándose análogamente las otras explicaciones dadas anteriormente.
- 5.

- Los nuevos compuestos quimioterapéuticos pueden aplicarse solos o en combinación con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Las formas adecuadas para aplicación junto con varios vehículos inertes son los polvos, pulverizaciones, suspensiones acuosas, elixires, jarabes y similares. Dichos vehículos comprenden extendedores o cargas sólidas, un medio acuoso estéril, así como también disolventes orgánicos no tóxicos y similares. En el caso antes citado, el compuesto terapéuticamente activo deberá estar presente en una concentración de 0,5 a 90% en peso aproximadamente de las mezclas totales, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el régimen de dosificación mencionado.
- 10.
- 15.
- 20.

En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, el ingrediente activo puede usarse junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y compuestos similares o combinaciones de este tipo.

25. EJEMPLO 1 -

- Se disolvieron 37,8 g (0,25 moles) de 2,3-dihidro-1,4-benzotiazina en 250 ml de triamida del ácido hexametil-fosfórico y se añadieron 11,3 g (0,25 moles) de hidruro sódico (53,3% en parafina). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desarrollo
- 30.

578247

-10-

578247



1970

de hidrógeno (30 minutos aproximadamente). Ulteriormente, se añadieron lentamente 55,7 g (0,25 moles) de cloruro del éster del ácido $O-\beta$ -naftil-tiocarbónico, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y entonces a 50°C durante 15 minutos. La solución de reacción se vertió en 2,5 litros de agua, se filtró con succión el producto crudo precipitado, se eliminaron los barros adherentes mediante agitación con algo de acetona y el producto se recrystalizó en dioxano/etanol.

5.

10.

Se obtuvieron 64,5 g (76,5%) de 2,3-dihidro-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-1,4-benzotiazina en forma de prismas ligeramente amarillentos de p.f. 133°C.

De forma análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

15.

(2) 2,3-Dihidro-6-metil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-1,4-benzotiazina.

Después de recrystalización en dioxano/etanol el compuesto forma pequeños cuboides incoloros de p.f. 128°C.

20.

(3) 2,3-Dihidro-6-trifluormetil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-1,4-benzotiazina.

Prismas bastos incoloros dioxano/etanol; p.f. 126°C.

25.

(4) 2,3-Dihidro-2-metil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-1,4-benzotiazina.

Escamas rectangulares incoloras (dioxano/etanol) de p.f. 169°C.

(5) 2,3-Dihidro-2,6-dimetil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-1,4-benzotiazina.

30.

Prismas incoloros en dioxano/etanol; p.f. 154°C.

378247

4 AB



(6) 2,3-Dihidro-5,6-benzo-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-1,4-benzotiazina.

Prismas incoloros de p.f. 164°C en dioxano/etanol.

(7) 2,3-Dihidro-N-(4-fluorfenoxi-tiocarbonil)-1,4-benzotiazina.

5.

Escamas hexagonales incoloras (dioxano/etanol) de p.f. 124°C.

(8) 2,3-Dihidro-N-(4-clorofenoxi-tiocarbonil)-1,4-benzotiazina.

10.

Escamas brillantes incoloras (dioxano/etanol) de p.f. 140°C.

(9) 2,3,4,5-Tetrahidro-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-1,5-benzotiazepina.

Después de recristalización en dioxano/etanol, pequeños prismas incoloros de p.f. 167°C.

15.

(10) 2,3-Dihidro-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-1,4-benzoxazina.

Amplios prismas incoloros (dioxano) de p.f. 181°C.

20.

(11) 2,3-Dihidro-6-metil-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-1,4-benzoxazina.

Prismas incoloros de p.f. 143°C en dioxano.

(12) 2,3-Dihidro-6-metoxi-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-1,4-benzoxazina.

25.

Prismas incoloros (dioxano/etanol) de p.f. 158°C.

(13) 2,3-Dihidro-2,7-dimetil-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-1,4-benzoxazina.

Pequeños prismas incoloros (dioxano/etanol) de punto fusión 144°C.

30.

(14) 2,3-Dihidro-2-metil-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-1,4-benzoxazina.

378247



1,4-benzoxazina.

Prismas incoloros de p.f. 158°C en dioxano/
etanol.

5. (15) 2,3-Dihidro-2,6-dimetil-N-(naftil-(2)-oxi-tiocar-
bonil)-1,4-benzoxazina.

Después de recristalización en dioxano/etanol,
prismas incoloros de p.f. 132°C.

- (16) 2,3-Dihidro-2-metil-6-metoxi-N-(naftil-(2)-oxi-tio-
carbonil)-1,4-benzoxazina.

10. Escamas rectangulares incoloras (dioxano/eta-
nol de p.f. 151°C.

- (17) 2,3-Dihidro-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-indol.

Prismas incoloros de p.f. 162°C en dioxano/
etanol.

15. (18) 2,3-Dihidro-2-metil-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-
indol.

Prismas incoloros de p.f. 138°C en dioxano.

- (19) 1,2,3,4-Tetrahidro-N-(naftil-(2)-oxi-tiocarbonil)-
quinolina.

20. Casi prismas incoloros de p.f. 122°C en dioxano/
etanol.

- (20) 1,2,3,4-Tetrahidro-6-metil-N-(naftil-(2)-oxi-tio-
carbonil)-quinolina.

25. Después de recristalización en etanol, peque-
ñas agujas, delgadas, incoloras, apelmazadas de p.f.
128°C.

- (21) 1,2,3,4-Tetrahidro-2-metil-N-(naftil-(2)-oxi-tio-
carbonil)-quinolina.

30. Pequeñas y delgadas agujas incoloras de p.f.
147°C en dioxano/etanol.



- (22) 1,2,3,4-Tetrahidro-5-metil-N-[naftil-(2)-oxi-tio-carbonil]-quinolina.
Prismas incoloros (en etanol) de p.f. 121°C.
5. (23) 1,2,3,4-Tetrahidro-7-metil-N-[naftil-(2)-oxi-tio-carbonil]-quinolina.
Pequeñas agujas incoloras (en etanol) de p.f. 114°C.
- (24) 1,2,3,4-Tetrahidro-8-metil-N-[naftil-(2)-oxi-tiocarbonyl]-quinolina.
10. Después de recristalización en etanol, escamas incoloras de p.f. 102°C.
- (25) 1,2-Dihidro-4,6-dimetil-N-[naftil-(2)-oxi-tiocarbonyl]-quinolina.
Después de recristalización en dioxano/etanol,
15. el compuesto forma cristales amarillentos de p.f. 124°C.
- (26) 1,2-Dihidro-4-metil-N-[naftil-(2)-oxi-tiocarbonyl]-quinolina.
Pequeñas escamas amarillentas (dioxano/etanol) de p.f. 122°C.
20. (27) 1,2,3,4-Tetrahidro-5-metil-N-[4-fluorfenoxi-tiocarbonyl]-quinolina.
Prismas incoloros (dioxano/etanol) de p.f. 151°C.
- (28) 1,2,3,4-Tetrahidro-8-metil-N-[4-cloro-fenoxi-tiocarbonyl]-quinolina.
25. Escamas rectangulares incoloras (dioxano/etanol) de p.f. 134°C.
- (29) 1,2,3,4-Tetrahidro-4-oxo-N-[naftil-(2)-oxi-tiocarbonyl]-quinolina.
30. Prismas incoloros de p.f. 142°C en dioxano/

- 14 -
378247



etanol.

(30) 1,2,3,4-Tetrahidro-1-metil-6-metilmercapto-4-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-quinoxalina.

Prismas amarillo pálido (dioxano/etanol) de p.f. 133°C.

(31) 1,2,4,5-Tetrahidro-2-metil-1-etil-5-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-1,5-benzodiazepina.

Prismas incoloros de p.f. 112°C en etanol.

(32) 2,3-Dihidro-N-4-clorofenoxi-tiocarbonil-1,4-benzoxazina.

10.

Escamas brillantes e incoloros, p.f. 140°C (dioxano/etanol).

(33) 2,3,4,5-Tetrahidro-2-metil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-1,5-benzotiazepina.

15.

Prismas incoloros (dioxano/etanol) p.f. 154°C.

(34) 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-quinolina.

Prismas incoloros en dioxano/etanol, p.f. 151°C.

(35) 1,2,3,4-Tetrahidro-6,8-dimetil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-quinolina.

20.

Cuboides incoloros (acetónitrilo), p.f. 99°C.

(36) 1,2,3,4-Tetrahidro-4,6,7-trimetil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-quinolina.

Prismas incoloros (acetónitrilo), p.f. 116°C.

25.

(37) 1,2,3,4-Tetrahidro-3,8-dimetil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil-quinolina.

Prismas incoloros en acetónitrilo, p.f. 101°C.

(38) 1,2,3,4-Tetrahidro-N-4-clorofenoxi-tiocarbonil-quinolina.

30.

Prismas incoloros (dioxano/etanol), p.f. 124°C.

378247



- (39) 1,2,3,4-Tetrahidro-6-metil-N-4-clorofenoxi-tiocarbonil7-quinolina.
Escamas incoloras en dioxano/etanol, p.f. 121°C.
- 5. (40) 1,2,3,4-Tetrahidro-2-metil-N-4-clorofenoxi-tiocarbonil7-quinolina.
Prismas incoloros en dioxano/etanol, p.f. 138°C.
- (41) 1,2,3,4-Tetrahidro-3-metil-N-4-clorofenoxi-tiocarbonil7-quinolina.
10. Prismas incoloros (dioxano/etanol), p.f. 117°C.
- (42) 1,2,3,4-Tetrahidro-4-metil-N-4-clorofenoxi-tiocarbonil7-quinolina.
Escamas amarillentas en dioxano/etanol, p.f. 99°C.
- 15. (43) 1,2,3,4-Tetrahidro-4,6-dimetil-N-4-clorofenoxi-tiocarbonil7-quinolina.
Prismas incoloros (dioxano/etanol), p.f. 145°C.
- (44) 1,2-Dihidro-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil7-quinolina.
20. Prismas incoloros en dioxano/etanol), p.f. 137°C.
- (45) 1,3-Dihidro-8-metil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil7-quinolina.
Cristales incoloros en acetoni-trilo, p.f. 99°C.
- 25. (46) 1,2-Dihidro-3-metil-N-naftil-(2)-oxi-tiocarbonil7-quinolina.
Prismas incoloros en dioxano/etanol, p.f. 175°C.
- (47) 1,2-Dihidro-4,6-dimetil-N-4-clorofenoxi-tiocarbonil7-quinolina.
30. Escamas incoloras (dioxano/etanol), p.f. 165°C.

378247



(48) 1,2-Dihidro-3-metil-N-[4-clorofenoxi-tiocarbonil]-quinolina.

Escamas incoloras (dioxano/etanol), p.f. 184°C.

(49) 1,2-Dihidro-8-metil-N-[4-clorofenoxi-tiocarbonil]-quinolina.

5.

Cristales incoloros (dioxano/etanol), p.f. 165°C.

(50) 1,2,3,4-Tetrahidro-4-metil-N-[naftil-(2)-oxi-tiocarbonil]-quinolina.

Prismas incoloros (dioxano/etanol), p.f. 105°C.

10.

- 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.

15.

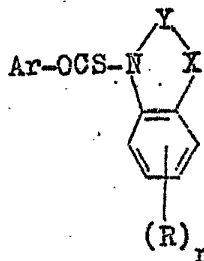
También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, con fecha 5 de abril de 1969, bajo el nº P 19 17 739.0, acciéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España :

20.

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO TIOCARBAMICO; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido tiocarbámico, de fórmula general:



(I)

[Handwritten signature or scribble]

378247

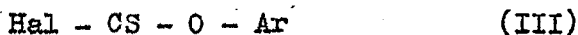


en la que X es S, O, NR¹, CO, CHR¹ o OH¹, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo inferior; Y es una cadena alifática con 1 - 3 átomos de carbono que puede ser ramificada y puede estar enlazada a X mediante un doble enlace;

- 5. R es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, alquilmercapto inferiores, o trifluormetilo; n es 1, 2 o 3; y Ar es un radical aromático opcionalmente sustituido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto heterocíclico de fórmula general:



- 10. en la que X, Y, R y n se definen como anteriormente, con un haluro de un éster del ácido tiocarbónico de fórmula general:



en la que Ar se define como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno.

- 15.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido tiocarbámico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

- 20.

Madrid,

4 ABR. 1970

FABRIK BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

L. GOMEZ ACEBO Y MODER
Dr. D. Florencio F. Hernández Ruiz