



Int. Cl.²: C07C//A01N
F.E. 10-4-75

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO TIOCARBAMICO", a favor de la firma italiana CARLO ERBA S.p.A., residente en Via Carlo Imbonati, 24 MILAN (Italia).

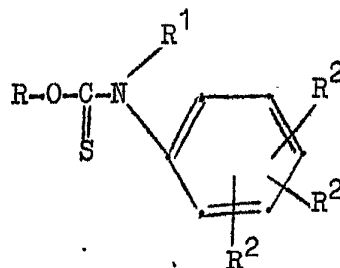
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de ácido tiocarbámico dotados de actividad fungicida.

Los compuestos del invento tienen la fórmula ge-

5. neral (I)



(I)

10.

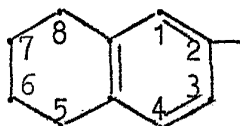
412766



en la que

R es un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo,
o sea, un grupo de la fórmula general

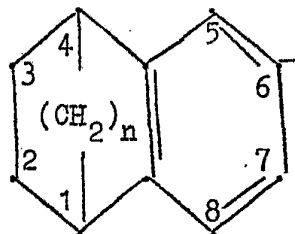
5.



o bien

R es un grupo de la fórmula general

10.



15.

en la que

n es 1, 2 ó 3,

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo
C₁₋₆; y cada uno de los grupos

20.

R², que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo
de hidrógeno o de halógeno, un grupo nitro, ciano,
trihalometílico, fenílico, alquílico C₁₋₆, o
alcofílico C₁₋₆ o un grupo de la fórmula -SR³,
COR³ o -NHCOR³ donde R³ es un grupo alquílico C₁₋₆

25.

Los compuestos preferidos son aquellos en los
que R¹ es un grupo alquílico y uno de los grupos R² es un
grupo alquílico o alcofílico o un átomo de halógeno, mien-
tras que los otros dos grupos R² son átomos de hidrógeno.

Los grupos alquílico pueden ser grupos alquílicos

412766



de cadena lineal o ramificada.

El grupo alquílico preferido es el grupo metílico.

Ejemplos de compuestos particularmente preferidos

son :

- 5. O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-tolil)-tiocarbamato,
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-tolil)-tiocarbamato, y
- O-(5,5,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-tolil)-tiocarbamato.

10.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse

(a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)

15.



en la que

R tiene el significado indicado antes, y

X es un átomo de halógeno, un grupo de la fórmula

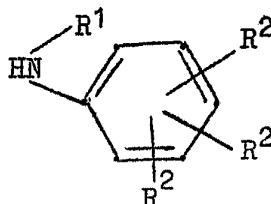
- 20. -S-R⁴ donde R⁴ es un grupo alquílico o fenílico sustituido o insustituido, o un grupo de la fórmula -S-C-OR donde R tiene el significado

"

indicado antes e Y es un átomo de oxígeno o de azufre,

25.

con una amina de la fórmula general (III)



(III)



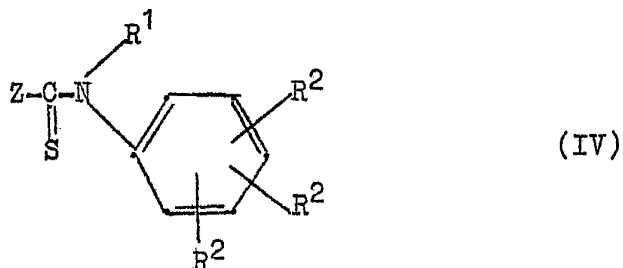
412766

en la que

R^1 y R^2 tienen el significado indicado antes; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV)

5.



en la que

10. R^1 y R^2 tienen el significado indicado antes y

Z es un átomo de halógeno,

con un compuesto de la fórmula general (V)



en la que R tiene el significado indicado antes y

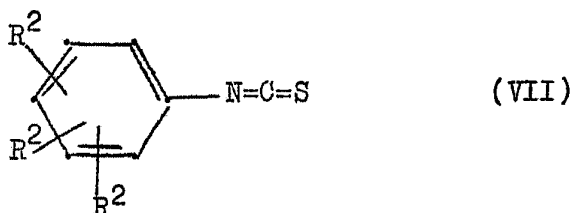
15. M es un átomo de hidrógeno o metálico; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI)



en la que

20. R tiene el significado indicado antes, con un compuesto de la fórmula general (VII)



25.

en la que

R^2 tiene el significado indicado antes, para obtener un compuesto de la fórmula general (I) en donde R^1 es un átomo-



412766

mo de hidrógeno.

Cuando X es un átomo de halógeno en los compues -
tos de la fórmula general (II), éste es de preferencia un
átomo de cloro.

5. Estos compuestos de la fórmula general (II) pue -
den prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los com -
puestos de la fórmula general (VIII)



en la que

10. W es, de preferencia, un átomo de metal alcalino
o alcalinotérreo,
con tiofosgeno, de preferencia efectuando la reacción en un
disolvente orgánico, por ejemplo cloroformo o dioxano, y a
0^o-40^oC, de preferencia 20-30^oC. Los compuestos de la fórmu -
la general (VIII) pueden prepararse, a su vez, a partir de
15. los compuestos de la fórmula general (VI) con métodos cono -
cidos, por ejemplo mediante reacción con hidróxido sódico
en un disolvente apropiado.

20. El compuesto de la fórmula general (VI) en la que
R es un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo es conocido en
la literatura (véase por ejemplo J. Am. Chem. Soc., 1947,
69, 578). El compuesto de la fórmula general (VI) en la que
R es el radical 1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftilo puede
prepararse, por ejemplo, con el método de Tetrahedron Letters,
25. 1970, 14, 1145 partiendo del derivado metoxi correspondien -
te, que se describe en, por ejemplo, Can. J. Chem., 45 (11)
1185. El compuesto de la fórmula general (VI), en la que R
es un grupo 1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftilo puede pre -
pararse, por ejemplo, siguiendo el mismo método, a partir

412766



del derivado metoxi correspondiente descrito, por ejemplo, en *J. Org. Chem.*, 1971, 36 (3), 425. El compuesto de la fórmula general (VI) en donde R es un radical 1,4-propan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftilo puede prepararse de modo análogo

5. Los compuestos de la fórmula general (II) en la que X es un grupo $-S-R^4$ son conocidos en la literatura (véase, por ejemplo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* [3], 35, 838; *Agr. Biol. Chem.* 1969, 33(12) 1691). Asimismo se conocen los compuestos de la fórmula general (II) en donde X es $-S-C-O-R$, (véase por ejemplo, *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3647). Se conocen también los compuestos de la fórmula general (IV) y pueden obtenerse con los métodos de por sí conocidos.
- 10.

- La reacción entre los compuestos de la fórmula general (II), en donde X es halógeno, y los compuestos de la fórmula general (III) se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente orgánico, por ejemplo cloroformo o dioxano y en presencia de un aceptor de ácido halohídrico, por ejemplo, bicarbonato sódico; sin embargo, la propia amina utilizada en la reacción puede actuar como el aceptor de ácido halohídrico.
- 15.
- 20.

- Cuando los compuestos de la fórmula general (VIII) reaccionan con tiofosgeno, el compuesto de la fórmula general (II) no debe aislarse necesariamente, sino que puede reaccionar directamente con el compuesto de la fórmula general (III) en la solución de disolvente orgánico, por ejemplo dioxano o cloroformo, utilizado en la reacción entre los compuestos de la fórmula general (VIII) y tiofosgeno. La reacción entre los compuestos de la fórmula general (II), en la que X es un grupo $-S-R^4$, con los compuestos de la fórmula
- 25.

412766



general (III) se lleva a cabo, de preferencia, en disolventes orgánicos, en particular alcoholes alifáticos, a 20°-60°C

La reacción entre los compuestos de la fórmula general (II),

en la que X es un grupo $-S-\underset{\text{Y}}{\underset{|}{\text{C}}}-O-R$, con los compuestos de la

5. fórmula general (III) se lleva a cabo, de preferencia, en disolventes orgánicos, de preferencia alcoholes alifáticos, por ejemplo, etanol a temperatura comprendida entre -10° y +20°C.

10. La reacción entre los compuestos de la fórmula general (IV) y los compuestos de la fórmula general (V) se lleva a cabo, de preferencia, en disolventes orgánicos, por ejemplo acetona, a temperatura comprendida entre 10° y 20°C.

15. La reacción entre los compuestos de la fórmula general (VI) y los compuestos de la fórmula general (VII), que se conocen en la literatura (véase, por ejemplo, J.Chem. Soc., 125, 1407) puede llevarse a cabo, por ejemplo, a la temperatura de reflujo en un disolvente apolar orgánico, por ejemplo, benceno o tolueno, de preferencia añadiendo a la mezcla reaccional una base terciaria, por ejemplo trietilamina.
- 20.

25. Los compuestos del presente invento poseen una buena actividad fungicida tópica de la clase fungicida que es particularmente eficaz contra los hongos dermatofitos, por ejemplo Trichophyton, Epidermophyton y Microsporum, y por consiguiente son útiles en el tratamiento de las infecciones motivadas por estos microorganismos.

La Tabla I muestra ejemplos de la actividad fungicida de los compuestos

O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-to-

412766



lil)-tiocarbamato (A)

O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-to-

lil)-tiocarbamato (B) y

O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-tolil)-tio -

5. carbamato (C)

en comparación con tolnaftato en la piel de cobayos infec-
tada con Trichophyton asteroides utilizando el método modi-
ficado de Weinstein (Antimicrobial Agents and Chemotherapy,
1964, 595-601). Los resultados se exponen en la tabla I.

10.

TABLA I

Compuesto	Dosis ⁺	% de lesiones curadas	D ₅₀	Relación de potencia frente al tolnaftato
A	0,01	25,0	0.029	3.2
	0,03	53,6		
	0,10	77.9		
	1,00	100.0		
B	0,01	12.5	0.048	1.93
	0,03	29.16		
	0,10	70.83		
	1.00	100.00		
C	0,01	12.5	0.045	2.06
	0.03	50.0		
	0.10	62.5		
	1.00	100.0		
Tolnaftato	0.01	10.7	0.093	
	0.03	18.7		
	0.10	60.0		
	1.00	88.8		

15.

20.

25.

412766



+ Las dosis se dan como concentraciones (p/v) de las so-
luciones con las que se llevó a cabo cada tratamiento.

En la Tabla I se ensayó la actividad fungicida según un control microbiológico realizado por medio de cul-
tivos de agar de muestras de piel tomadas de las lesiones
y según los valores DE_{50} calculados siguiendo el método de
Litchfield y Wilcoxon (J.Pharmacol. Exp. Ther. 1949, 96,
99-113) a base de porcentaje de lesiones curadas, o sea ne-
gativo al cultivo de control. Según puede apreciarse, los
compuestos del invento tienen una actividad sorprendentemen-
te superior a la del tolnaftato.

La tabla II muestra la relación de actividad del
compuesto A del tolnaftato en la piel de cobayos infectada
con Trichophyton asteroides, calculada según una evaluación
macroscópica de las lesiones en "señales".

TABLA II

Dosis+	0.01	0.03	0.10	1.00
\bar{x} (media de señales)	2.531	1.857	1.485	1.227
Compuesto A n(número de lesiones)	32	28	68	44
S.E. (error standard)	0.126	0.111	0.076	0.063
\bar{x}	3.392	3.062	2.650	1.833
Tolnaftato n	28	32	60	36
E.S.	0.187	0.190	0.171	0.129
Relación de potencia frente al tolnaftato =	26.84			

+ - Las dosis se dan como concentraciones (p/v) de las so-
luciones con las que se llevan a cabo cada tratamiento.

El ensayo de la Tabla II se efectuó según un es-
quema factorial con dos productos, o sea el compuesto A y

412766



el tolnaftato, cada uno de ellos administrado en cuatro dosis, siguiendo el método ensayo biológico de línea paralela (Finney Statistical Method in Biological Assay, Griffin, London, 1952). Los valores obtenidos en tres ensayos se dan como una media aritmética y error standard medio.

5. Los datos indicados en la Tabla II muestran que la señal media relativa al compuesto A es inferior a la del tolnaftato en todas las dosis ensayadas, o sea el compuesto A es más activo. Para obtener una evaluación cuantitativa de la diferencia entre los dos productos, se calculó la relación de actividad utilizando la función registrada de dosis-efecto estimada a base de los datos contenidos en la Tabla. Esta relación es de 26,84 con límites de variación (límites fiduciales) que oscilan entre 11,78 y 81,46 con un grado de probabilidad del 95%. El límite inferior de 11,78 es muy superior a 1 y esto demuestra que existe una diferencia significativa entre los dos productos, evidenciando que el compuesto A es siempre más activo que el tolnaftato.

10. Las formas apropiadas para la administración de los compuestos del invento son, por ejemplo, soluciones, ungüentos, cremas, así como cualquier otra composición farmacéutica indicada para uso tópico. Una crema apropiada para uso tópico contiene 0,5 a 1 g del compuesto por 100 g de crema.

15. Por consiguiente, el invento proporciona, a simismo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) y un vehículo o disolvente aceptable en farmacia.

20. Los ejemplos que siguen ilustran el presente in-



412766

vento.

EJEMPLO 1

- Se trata lentamente, con agitación, tiofosgeno (1,15 g; 0,01 mol) en cloroformo (100 cc) con 1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftóxido sódico (1,82 g; 0,01 mol). Después de agitar durante 30 minutos a la temperatura ambiente se instila a la solución obtenida m-anisidina (2,46 g; 0,02 moles) en cloroformo (50 cc). Luego se agita la mezcla durante dos horas a la temperatura ambiente, se evapora el disolvente, se vuelve a disolver el residuo en agua y se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos dan, después de secado (Na_2SO_4), evaporación, y cristalización en etanol a 95°, 0-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-metoxi-fenil)-tiocarbamato (1,2 g), punto de fusión 121-124°C.

Utilizando el mismo método se obtienen los compuestos siguientes :

- 0-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-fenil-tiocarbamato (después de cristalización en etanol a 95°), punto de fusión 150-152°C;
- 0-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-tolil)-tiocarbamato (etanol a 95°), punto de fusión 115-118°C;
- 0-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-clorofenil)-tiocarbamato (etanol a 95°), punto de fusión 119-122°C;
- 0-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-nitrofenil)-tiocarbamato (ciclohexano), punto de fusión 129-131°C;
- 0-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(p-difenil)-tiocarbamato (isopropanol), punto de fusión 150-153°C;
- 0-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(2-metil-4-clo-

412766



rofenil)-tiocarbamato (ciclohexano), punto de fusión 118-122°C;

O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(2-metoxi-5-nitrofenil)-tiocarbamato (etanol absoluto), punto de fusión

5. 132-135°C;

O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-trifluorometil-fenil)-tiocarbamato (etanol/agua), punto de fusión 116-119°C;

10. O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-acetilfenil)-tiocarbamato (etanol absoluto), punto de fusión 125-127°C;

O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-acetamidofenil)-tiocarbamato;

O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-ciano-fenil)-tiocarbamato;

15. O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-metiltiofenil)-tiocarbamato (ciclohexano), punto de fusión 103-104°C.

EJEMPLO 2

Se trata de forma lenta, a la temperatura ambiente tiosfogeno (1,15 g; 0,01 mol) en cloroformo (40 cc) con 1,4-
20. metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftóxido sódico (1,82 g; 0,01 mol). Al cabo de 30 minutos se instila, a temperatura ambiente, a la solución así obtenida N-metil-m-toluidina (2,42 g; 0,02 mol) en cloroformo (40 cc). Se agita la mezcla reaccional durante 48 horas a la temperatura ambiente y luego se somete a
25. reflujo durante 2 horas. Se evapora el disolvente y el residuo se vuelve a disolver con agua y se extrae repetidamente con éter dietílico. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evapora hasta sequedad lo que da, después de cristalización en isopropanol, O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-



412766

metil-N-(m-tolil)-tiocarbamato (1,3 g), punto de fusión 92-94°C.

Utilizando el mismo método se obtienen los compuestos siguientes :

5. O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-fenil-tiocarbamato (alcohol isopropílico), punto de fusión 94-97°C;
- O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(p-nitrofenil)-tiocarbamato (acetato de etilo), punto de fusión 177-182°C;
10. O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-clorofenil)-tiocarbamato (etanol a 95°), punto de fusión de 110-115°C.
- O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-nitrofenil)-tiocarbamato (metanol), punto de fusión 123-126°C;
15. O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-metoxifenil)-tiocarbamato (éter diisopropílico/éter de petróleo), punto de fusión 82-84°C.
20. O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(p-tolil-tiocarbamato (Etanol absoluto), punto de fusión 98-101°C ;
- O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(p-difenil)-tiocarbamato (éter de petróleo), punto de fusión 104-107°C;
25. O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-etil-N-fenil-tiocarbamato (éter diisopropílico), punto de fusión 89-91°C
- O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-trifluorometilfenil)-tiocarbamato (etanol absoluto), punto



412766

de fusión 113-116°;

O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-acetilfenil)-tiocarbamato, (ligroina), punto de fusión 96-97° C

5. O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-acetamidofenil)-tiocarbamato;

O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-cianofenil)-tiocarbamato;

O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-metiltiofenil)-tiocarbamato.

10.

EJEMPLO 3

Se trata lentamente, con agitación, tiosfogeno (0,575 g; 0,005 mol) en cloroformo (40 cc) con 1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftóxido sódico (0,98 g; 0,005 mol) a la temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos se instila

15.

a la solución así obtenida m-toluidina (1,01 g; 0,01 mol) en cloroformo (30 cc). La mezcla se agita a continuación durante una hora a la temperatura ambiente, se evapora el disolvente y se vuelve a disolver en agua el residuo y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica, después de secado

20.

(Na_2SO_4), evaporación hasta sequedad y cristalización en etanol absoluto, da O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-tolil)tiocarbamato (1,25 g), punto de fusión 127-131° C.

25.

Utilizando el mismo método se obtienen los compuestos siguientes :

O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-tolil)-tiocarbamato (etanol a 95°), punto de fusión 110-112° C.



412766

- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-fenil-tiocarbamato;
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-clorofenil)-tiocarbamato;
5. O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-nitrofenil)-tiocarbamato;
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(p-difenil)-tiocarbamato;
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(2-metil-4-clorofenil)-tiocarbamato;
10. O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(2-metoxi-5-nitrofenil)-tiocarbamato;
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-trifluorometil-fenil)-tiocarbamato;
15. O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-acetilfenil)-tiocarbamato;
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-acetamidofenil)-tiocarbamato;
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-cianofenil)-tiocarbamato;
20. O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-metiltiofenil)-tiocarbamato;
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-(m-metoxifenil)-tiocarbamato;
25. O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-fenil-tiocarbamato;
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-clorofenil)-tiocarbamato;
- O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-nitro

412766



- fenil)-tiocarbamato;
O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(p-nitro-
fenil)-tiocarbamato;
O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-meto-
5. xifenil)-tiocarbamato;
O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(p-to -
lil)-tiocarbamato;
O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(p-dife-
nil)-tiocarbamato;
10. O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-etil-N-fenil-tio
carbamato;
O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-tri-
fluorometilfenil)-tiocarbamato;
O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-acetil
15. fenil)-tiocarbamato;
O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-ace-
tamidofenil)-tiocarbamato;
O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-ciano
fenil)-tiocarbamato;
20. O-(1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-metil
tifenil)-tiocarbamato.

EJEMPLO 4

- Se trata lentamente, a la temperatura ambiente,
tiofosgeno (5,75 g; 0,05 mol) en cloroformo (100 cc) con
25. 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftóxido sódico (8,5 g; 0,05 mol).
Después de agitar la suspensión durante una media hora, se
adiciona, a la temperatura ambiente, N-metil-m-toluidina
(12,1 g; 0,1 mol) en cloroformo (100 cc). Después de agi-
tar durante 12 horas a la temperatura ambiente se evapora



412766

- el disolvente y se extrae el residuo, disuelto en agua, con éter dietílico. Los extractos etéreos, después del secado y evaporación, dan un aceite bruto que se purifica mediante cromatografía de columna y luego se deja reposar durante un largo período de tiempo, lo que da
5. O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-tolil)-tiocarbamato (10,4 g), punto de fusión 48-51°C.

De modo análogo se preparan los compuestos siguientes:

10. O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(m-tolil)-tiocarbamato
(punto de fusión 108-112°C);
O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-fenil-tiocarbamato;
O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(m-clorofenil)-tiocarbamato;
15. O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(m-nitrofenil)-tiocarbamato;
O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(p-difenil)-tiocarbamato;
O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(2-metil-4-clorofenil)-tiocarbamato;
20. O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(2-metoxi-5-nitrofenil)-tiocarbamato;
O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(m-trifluorometil-fenil)-tiocarbamato;
O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(m-acetilfenil)-tiocarbamato;
25. O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(m-acetamidofenil)-tiocarbamato;
O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(m-cianofenil)-tiocarbamato;

412766



- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(m-metiltiofenil)-tiocar-
bamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-(m-metoxifenil)-tiocarbamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-fenil-tiocarbamato;
5. O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-clorofenil)-tio-
carbamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-nitrofenil)-
tiocarbamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(p-nitrofenil)-
10. tiocarbamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-metoxifenil)-
tiocarbamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(p-tolil)-tiocarba-
mato;
15. O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(p-difenil-tiocar-
bamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-etil-N-fenil-tiocarbamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-trifluoro-metil-
fenil)-tiocarbamato;
20. O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-acetil-fenil)-
-tiocarbamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-acetamido-fenil)-
-tiocarbamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-cianofenil)-tio-
25. carbamato;
- O-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-N-metil-N-(m-metil-tiofenil)-
-tiocarbamato.

EJEMPLO 5

Se trata lentamente tiosfosgeno (1,15 g; 0,01 mol)

412766



- en cloroformo (40 cc), con 1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftóxido sódico (1,82 g; 0,01 mol) a la temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, se separa por filtración el material sin disolver y se evapora el filtrado hasta sequedad para obtener 0-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-clorotioformato (2,3 g; $n_D^{20} = 1,5930$). Se instila a este compuesto, en un poco de cloroformo y a la temperatura ambiente, N-metil-m-toluidina (2,42 g; 0,02 mol). Se agita la mezcla reaccional durante 48 horas a la temperatura ambiente, y
5. luego se somete a reflujo durante dos horas. Se evapora el disolvente y el residuo se vuelve a disolver con agua y se extrae repetidamente con éter dietílico. Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4) y se evapora hasta sequedad, lo que da, después de cristalización en isopropanol, 0-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-tolil)-tiocarbamato (1,3 g), punto de fusión 92-94°C.
- 10.
- 15.

Siguiendo el mismo método pueden obtenerse los otros compuestos descritos en los ejemplos 1 a 4.

EJEMPLO 6

20. Se adiciona a gotas, con agitación, tiofosgeno (0,115 g; 0,001 mol) en cloroformo (20 cc) a 1,4-etan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftóxido sódico (0,197 g; 0,001 mol). Luego se calienta la mezcla durante 15 minutos a 30-40°C y se enfría, se filtra el producto sin disolver y el filtrado se
25. instila a una suspensión de N-metil-m-toluidina (0,121 g; 0,001 mol) y bicarbonato sódico (0,001 mol) en etanol, (30 cc). Se agita la mezcla y se enfría a 0-10°C. Se mantiene la mezcla durante 30 minutos a 40-50°C y luego se evapora el disolvente. Se vuelve a disolver el residuo con agua y

412766



se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos dan, después de secado (CaCl_2), evaporación y cristalización en etanol/agua, O-(1,4--etan-1,2,3,4--tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-tolil)-tiocarbamato (0,19 g), punto de fusión 110-112°C.

5. Siguiendo el mismo método pueden obtenerse los otros compuestos descritos en los ejemplos 1 a 4.

EJEMPLO 7

10. Se trata m-toluidina (1,07 g; 0,01 mol) en etanol (10 cc) con O-(1,4--metan-1,2,3,4--tetrahidro-6-naftil)-ditiocarbonato S-etílico (2,64 g; 0,01 mol) en etanol (20 cc) a la temperatura ambiente. Se mantiene la mezcla a 50°C durante unas 20 horas y luego se evapora hasta sequedad, dando el residuo, después de repetidas cristalizaciones en etanol a 95°C, O-(1,4--metan-1,2,3,4--tetrahidro-6-naftil)-N-(m-tolil)-tiocarbamato (1,55 g), punto de fusión 115-118°C.

15. Siguiendo el mismo método pueden obtenerse los otros compuestos descritos en los ejemplos 1 a 4.

EJEMPLO 8

20. Se trata a gotas, con agitación y enfriamiento a 0°C, ticoanhídrido de 1,4--metan-1,2,3,4--tetrahidro-6-naftiloxitiofórmico y 1,4--metan-1,2,3,4--tetrahidro-6-naftiloxifórmico (4,22 g; 0,01 mol; preparado según el método de Holmberg (J. Prakt. Chem. 1905, 2, 71, 264) en etanol (~ 50 cc) con anilina (2,0 g; 0,0215 mol). Después de agitar durante tres horas a la temperatura ambiente, se acidifica suavemente la mezcla reaccional con ácido clorhídrico 3N, se diluye en agua, se enfría y se filtra. El precipitado así obtenido, después de repetidas cristalizaciones en isopropanol, da O-(1,4--metan-1,2,3,4--tetrahidro-6-naftil)-N-fe-
- 25.

412766



nil-tiocarbamato (1,4 g), punto de fusión 150-152°C.

Siguiendo el mismo método pueden obtenerse los otros compuestos descritos en los ejemplos 1 a 4.

EJEMPLO 9

5. Se trata 1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftol (16 g; 0,1 mol) en acetona (~ 100 cc) con carbonato sódico (10,6 g; 0,1 mol). Luego se adiciona, a la temperatura ambiente, N-metil-N-(m-tolil)-tiocarbamoil/cloruro (19,9 g; 0,1 mol). La mezcla se agita, se somete a reflujo durante dos horas, se enfría y se vuelve a disolver en agua (~ 200 cc), y el producto sólido así obtenido se filtra, se lava con agua y se cristaliza en ligroina, lo que da O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-metil-N-(m-tolil)-tiocarbamato (12,9 g), punto de fusión 92-94°C.

15. Siguiendo el mismo método pueden prepararse los otros compuestos de los ejemplos 1 a 4.

EJEMPLO 10

20. Se someten a reflujo durante 8 horas en benceno seco (100 cc), después de la adición de unas pocas gotas de trietilamina, 1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-ol (12 g; 0,075 mol) e isotiocianato fenílico (10 g; 0,074 mol). La separación del benceno bajo vacío da un residuo oleoso que se recristaliza luego en isopropanol para obtener el O-(1,4-metan-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)-N-fenil-tiocarbamato (8,9 g), punto de fusión 150-152°C.

25. Siguiendo el mismo método pueden obtenerse los otros compuestos descritos en el ejemplo 1 y adicionalmente pueden obtenerse los compuestos descritos en los ejemplos 3 y 4, en donde R₁ es un átomo de hidrógeno.

412766



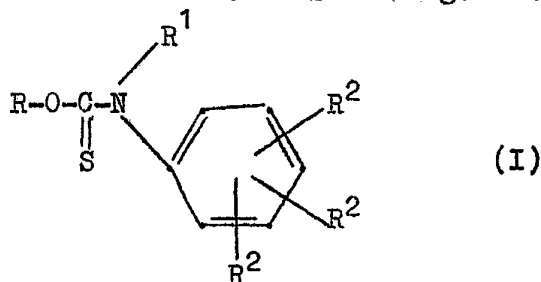
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana número 22102 A/72 del 20 de marzo de 1972.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido tiocarbámico de la fórmula general (I)

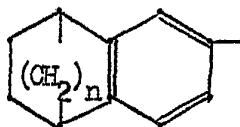
10.



en la que

15.

R es un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo o un grupo de la fórmula general



20.

en la que

n es 1, 2 o 3;

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico C₁₋₆; y cada uno de los grupos

25.

R² que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo nitro, ciano, trihalometilo, fenilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxilo C₁₋₆ o un grupo de la fórmula -SR³, -COR³ o -NHCOR³ en donde R³ es un grupo alquílico C₁₋₆;

Handwritten initials or signature.

412766



cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende :

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)



5.

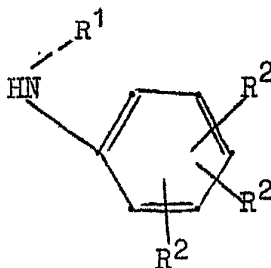
en la que

R tiene el significado indicado antes y

X es un átomo de halógeno, un grupo de la fórmula -S-R⁴, donde R⁴ es un grupo alquílico o fenílico sustituido o insustituido, o un grupo de la fórmula -S-C(OR) donde R tiene el significado indicado antes e Y es un átomo de oxígeno o de azufre,

10.

con una amina de la fórmula general (III)



(III)

15.

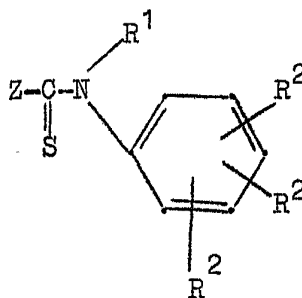
en la que

R¹ y R² tienen el significado indicado antes; o

20.

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

la general (IV)



(IV)

25.

mgc

412766



en la que

R^1 y R^2 tienen el significado indicado antes y
Z es un átomo de halógeno,

con un compuesto de la fórmula general (V)

5. $R-OM$ (V)

en la que

R tiene el significado indicado antes y
M es un átomo de hidrógeno o de metal; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

10. la general (VI)

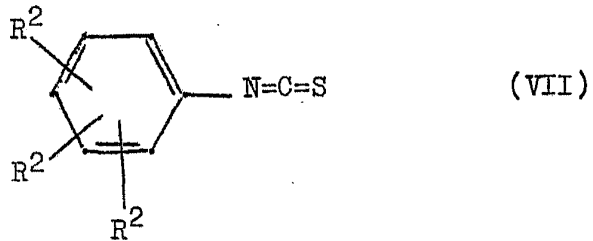
$R-OH$ (VI)

en la que

R tiene el significado indicado antes,

con un compuesto de la fórmula general (VII)

15.



20.

en la que

R^2 tiene el significado indicado antes, para obtener un compuesto de la fórmula general (I) en donde R^1 es un átomo de hidrógeno.

25.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido tiocarbámico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

ME

Madrid, a JAN 17 1973
p.a. p.p.

~~_____~~