

26 OCT 1975

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 648-Sp.

419990

419990

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ISOTIOUREAS.-

Incl. Cl.:	CO 7D

F.E. 30-9-75

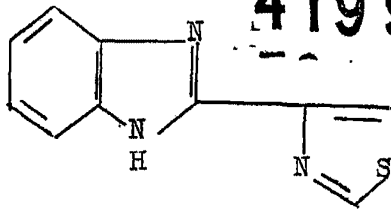
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

El presente invento se refiere a un procedimiento para la producción de nuevas amidofenilisotiúreas.

Ya se dió a conocer que el preparado Thiabendazole de la fórmula

5.

419990



5.

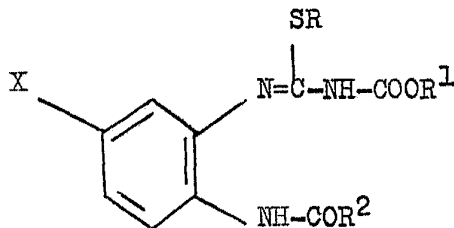
que es un antihelmíntico conocido corriente en el comercio, muestra un buen efecto antihelmíntico. Los compuestos a preparar según esta invención, sin embargo, muestran un efecto esencialmente más fuerte contra helmintos que el Thiabendazole.

10.

Ahora se ha encontrado que muestran efectos antihelmíntico. Los compuestos a preparar según esta invención, sin embargo, muestran un efecto esencialmente más fuerte contra helmintos que el Thiabendazole.

15.

Ahora se ha encontrado que muestran efectos antihelmínticos fuertes las nuevas isotiúreas de la fórmula



(I)

20.

25.

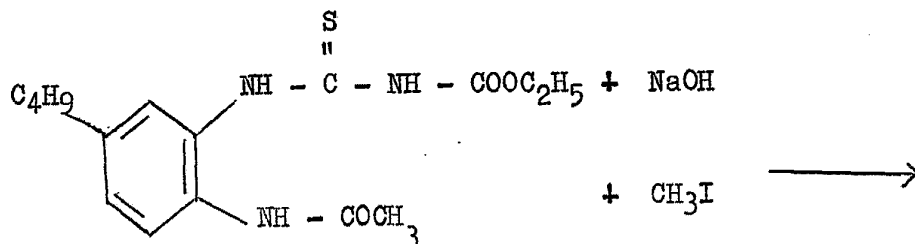
en la cual representan: X un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, R alquilo con 1 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo con hasta 8 átomos de carbono, alqueno con hasta 12 átomos de carbono y aralquilo (eventualmente substituido en la parte arilo por alquilo y/o alcoxi, cada uno con 1 a 4 átomos de carbono, y/o por halógeno), R¹ un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R² hidrógeno o alquilo con 1 a 18 átomos de carbono (eventualmente substituido por halógeno, ciano, al-

30.

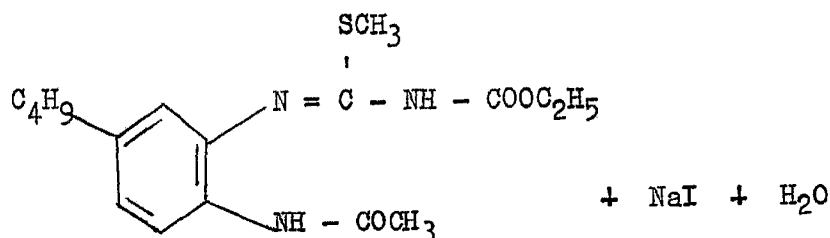


Si como sustancias de partida, se emplean N-(2-acetamido-5-n-butilfenil)-N'-etoxicarboniltiurea, yoduro de metilo e hidróxido de sodio, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas

5.



10.



15.

Las tioureas empleadas como sustancias de partida están definidas generalmente por la fórmula II. En la fórmula II, X representa preferiblemente metilo, etilo y n-butilo; R¹ representa preferiblemente metilo, etilo, isopropilo y sec-butilo; R² representa preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, isoamilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilmetilo, fenoxi-metilo, fenilo, p-tolilo.

20.

Los agentes de alquilación empleados como sustancias de partida, están definidos generalmente por la fórmula III.

25.

En la fórmula III, R representa preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, alilo, ciclohexilo y bencilo e Y representa preferiblemente halógeno, particularmente yodo.

30.

Las amidofeniltiúreas II aplicables según el in-



5. venta hasta ahora no son conocidas. Pero se las pueden preparar según una proposición nuestra anterior, de tal manera que derivados de 2-aminoanilina se hacen reaccionar con aceites de mostaza en presencia de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre preferiblemente 0° y 40°C (Véase: Patente publicada no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 1.960.029).

Como ejemplos de los agentes de alquilación (III) a emplear según la invención, sean mencionados:

10. Yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de isopropilo, bromuro de ciclohexilo, sulfato de dimetilo, éster metílico de ácido toluensulfónico, bromuro de alilo, cloruro de bencilo. Estos compuestos son generalmente conocidos.

15. Como diluyentes, para la realización del procedimiento según la invención, entran en consideración agua o disolventes orgánicos, tales como por ejemplo alcohol, acetona, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida o acetonitrilo, ya sea solos o sea en mezcla con agua.

20. Las bases a emplear como sustancias auxiliares en el procedimiento según la invención, pueden comprender la mayoría de las sustancias para esto usuales. Sin embargo, de preferencia, se emplea hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio.

25. Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre -10° y +40°C, preferiblemente entre 0° y +30°C.

30. En la realización del procedimiento según la invención, por 1 mol de amidofeniltiúrea se aplican 1 mol de agente de alquilación y 1 mol de base. Agente de alquilación y base en exceso pueden emplearse sin desventaja. La elaboración puede efectuarse de tal manera que se introduce la mezcla de



reacción en agua, se recoge por succión el producto precipitado, se lo seca y se lo purifica por recristalización.

Como nuevas sustancias activas sean detalladas:

5. N-(2-acetamido-5-metil-fenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
N-(2-acetamido-5-etil-fenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
N-(2-acetamido-5-n-butil-fenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
N-(2-acetamido-5-n-butil-fenil)-N'-etoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
10. N-(2-acetamido-5-n-butil-fenil)-N'-isopropoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
N-(2-acetamido-5-n-butil-fenil)-N'-sec-butoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
15. N-(2-propionamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
N-(2-butiramido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
N-(2-isobutiramido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
20. N-(2-valeramido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
N-(2-isovaleramido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
25. N-(2-caproamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
N-(2-isocaproamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
30. N-(2-ciclopentancarbonamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,
N-(2-ciclohexancarbonamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotioúrea,



- N-(2-fenilacetamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotiúrea,
- N-(2-fenoxiacetamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotiúrea,
- 5. N-(2-benzamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-metilisotiúrea,
- N-(2-acetamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-etilisotiúrea,
- N-(2-acetamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-isopropilisotiúrea,
- 10. N-(2-acetamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-alilisotiúrea,
- N-(acetamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-ciclohexilisotiúrea,
- N-(acetamido-5-n-butilfenil)-N'-metoxicarbonil-S-bencilisotiúrea.
- 15.

En detalle, los compuestos producidos según la invención muestran, a título de ejemplo, un efecto sorprendentemente bueno y amplio contra los siguientes nematodos:

- 1) Anquilostomas (p.ej. *Bunostomum trigonocephalum*)
- 20. 2) Tricostrogílidos (p.ej. *Nematospiroides dubius*, *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Nippostrongylus muris*)
- 3) Estrongílidos (p.ej. *Oesophagostomum columbianum*)
- 4) Rhabdítidos (p.ej. *Strongyloides ratti*)
- 25. 5) Ascárides: (p.ej. *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ascaris suum*)
- 6) Oxiuros: (p.ej. *Aspiculuris tetraptera*)
- 7) Heteraquidos: (p.ej. *Heterakis spumosa*)
- 8) Filarias: (p.ej. *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*).

30. El efecto fué examinado en ensayos con animales, des-



pués de la administración oral y parenteral, en animales de ensayo fuertemente atacados por parásitos. Las dosis aplicadas fueron toleradas muy bien por los animales de ensayo.

5. Las nuevas sustancias activas pueden ser aplicadas como antihelmínticos tanto en la medicina humana, como también en la medicina veterinaria.

Las nuevas sustancias activas, pueden ser elaboradas en forma conocida en las formulaciones usuales.

10. Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación ya sea como tales o bien en combinación con sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversas sustancias inertes de vehículo, entran en consideración pastillas, cápsulas, granulados, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, emulsiones y suspensiones, elixires, jarabe, pastas y preparados similares. Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes o rellenos sólidos, un medio acuoso estéril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y similares.

15. Naturalmente, las pastillas y preparados que entran en consideración para la administración oral, pueden proveerse de una adición de un edulcorante. En el precitado caso, el compuesto terapéuticamente activo debe estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.

20. Las formulaciones pueden ser preparadas en forma conocida, por ejemplo por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o sustancias de vehículo, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pu-
- 25.
- 30.



diéndose, por ejemplo en el caso de la utilización del agua como diluyente, emplear eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

5. Como sustancias auxiliares, a título de ejemplo, pueden citarse: agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), aceites vegetales (por ejemplo aceite de maní y sésamo), alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol) y agua; substancias sólidas de vehículo, tales como por ejemplo minerales naturales molidos (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes tales como
10. emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos); agentes dispersantes (por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y
15. agentes lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).

- En el caso de la administración oral, pastillas pueden contener naturalmente, además de las citadas sustancias de vehículo, también aditamentos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversas sustancias de adición, tales como almidón, preferiblemente fécula de papas, gelatina y lo similar. Además, para la producción de comprimidos o pastillas, pueden emplearse concomitantemente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio
- 25.
- 30.



y talco.

5. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la administración oral, además de las substancias auxiliares arriba mencionadas, a las substancias activas pueden agregarse bajo mezclamiento diversos agentes mejoradores del sabor o colorantes.

Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las substancias activas con el empleo de materiales de vehículo líquidos apropiados.

10. Las substancias activas pueden estar contenidas en cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, ampollas, etc. también en forma de unidades de dosificación, estando cada unidad de dosificación adaptada de tal modo que suministra una dosis individual del componente activo.

15. Los nuevos compuestos pueden estar presentes también en mezcla con otras substancias activas conocidas.

20. Las nuevas substancias activas pueden ser aplicadas en forma usual. La administración es efectuada, de preferencia, oralmente, pero también es posible una administración parenteral, particularmente subcutánea, y así mismo también una aplicación dermal.

25. Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar diariamente cantidades de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de los nuevos compuestos por kg del peso de cuerpo, para lograr resultados eficaces.

30. No obstante, eventualmente puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades mencionadas, y es decir, en dependencia del peso de cuerpo del animal de ensayo, respectivamente del tipo de la vía de administración, pero también por razón de la especie de animal y su reacción indi-

419990



5. individual al medicamento, o de la clase de su formulación y del tiempo o intervalo a que procede la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar una cantidad menor que la cantidad mínima precitada, mientras que en otros casos ha de sobrepasarse el límite superior indicado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, es recomendable repartir éstas en varias administraciones individuales sobre el día. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria, se provee el mismo margen de dosificación. Debidamente interpretadas valen también las demás explicaciones arriba dadas.

10. A continuación se explica más detalladamente el efecto antihelmíntico de las sustancias obtenidas según el invento, en base a los siguientes ejemplos de aplicación.

15. Ejemplo A

Ensayos con estrongílicos/oveja

Unas ovejas infectadas experimentalmente con *Bunostomum trigonocephalum* fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia.

20. La cantidad de sustancia activa fué administrada oralmente como sustancia activa pura en cápsulas de gelatina.

25. El grado de eficacia es determinada de tal manera que se cuentan los estrongílicos expulsados después del tratamiento y aquellos que después de la sección, quedaron en los animales de ensayo, y se calcula el porcentaje de los estrongílicos expulsados.

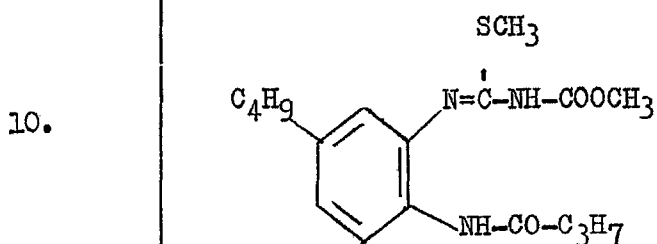
30. En las siguientes tablas 1 a 9, se indican las sustancias activas según el invento y la dosis mínima que reduce el ataque por helmintos de los animales de ensayo en más de un 90% (dosis eficaz mínima (reducción > 90%) en mg de



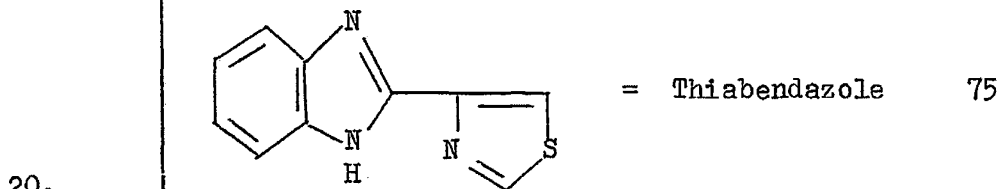
substancia activa por kg del peso de cuerpo del animal de ensayo). Como substancia de comparación sirve en todos los casos Thiabendazole.

TABLA 1 (pertinente al Ejemplo A)

5.	Substancia activa según la invención	dosis eficaz mínima (reducción 90%) en mg/kg
----	--------------------------------------	--



15.	<u>Preparado conocido para la comparación</u>	
-----	---	--



25.	<u>Ejemplo B</u>	
-----	------------------	--

30.	<u>Nematospiroides dubius / ratón</u>	
-----	---------------------------------------	--

30.	<p>Unos ratones experimentalmente infectados con Nematospiroides dubius fueron tratados una vez transcurridos el tiempo de prepatencia. La cantidad de substancia activa fué administrada oralmente como suspensión acuosa.</p>	
-----	---	--



El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que se cuentan, después de la sección, los helmintos que quedaron en el animal de ensayo, en comparación con animales testigos no tratados, y luego se calcula el porcentaje del efecto.

5.

TABLA 2 (pertinente al Ejemplo B)

Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg
------------------------------------	---

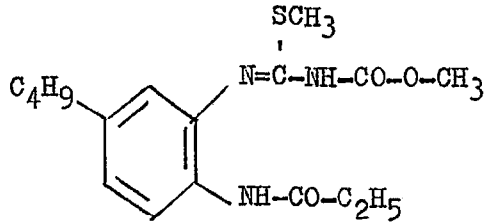
10.		100
15.		250
20.		250
25.		250
30.		



TABLA 2 (continuación)

Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg
---------------------------------------	---

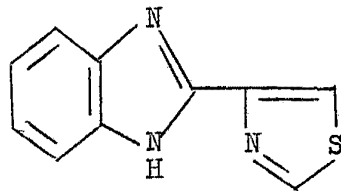
5.



50

Preparado conocido de comparación

10.



Thiabendazole

500

15.

Ejemplo C

Ensayo con vermes de estógeno e intestino / oveja

20.

Unas ovejas experimentalmente infectadas con *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis*, fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de substancia activa fué administrada oralmente como substancia activa pura en cápsulas de gelatina.

25.

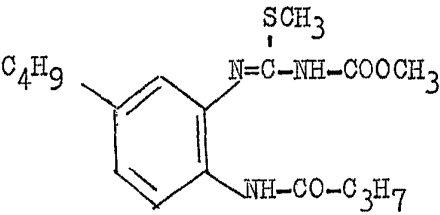
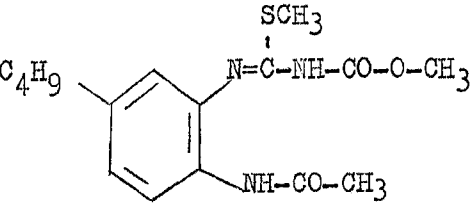
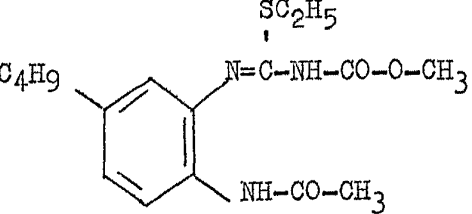
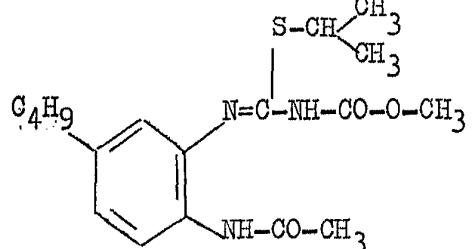
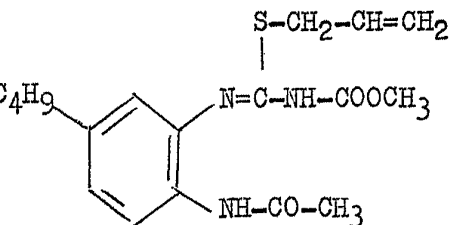
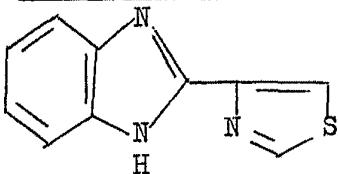
El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan cuantitativamente los huevos de vermes eliminados con el excremento antes y después del tratamiento.

30.

Una cesación total de la eliminación de huevos después del tratamiento significa que los vermes fueron expulsados o dañados a tal grado que dejan de producir huevos (dosis eficaz).



TABLA 3 (pertinente al Ejemplo C)

Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg
5. 	Haemonchus contortus 10 Trichostrongylus colubriformis 10
10. 	Haemonchus contortus 10
15. 	Haemonchus contortus 10
20. 	Haemonchus contortus 10
25. 	Haemonchus contortus 10
Preparado conocido de comparación	
30. 	Haemonchus contortus 50 Trichostrongylus colubriformis 25



Ejemplo D

Ensayo con estromgílicos / oveja

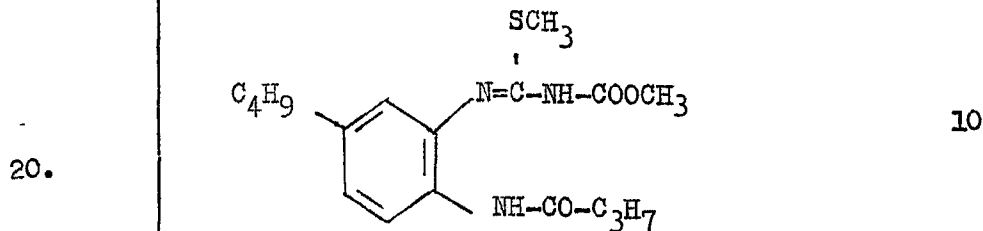
5. Unas ovejas experimentalmente infectadas con Oesophagostum columbianum, fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia.

La cantidad de substancia activa es administrada oralmente como substancia activa pura en cápsulas de gelatina.

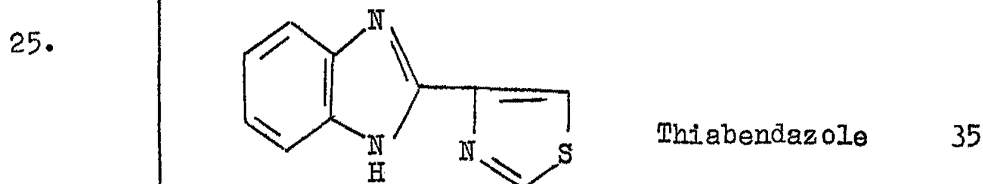
10. El grado de eficacia es determinado de tal manera que se cuentan los estromgílicos expulsados después del tratamiento y aquellos que quedaron en los animales de ensayo después de la sección y se calcula el porcentaje de los estromgílicos expulsados.

TABLA 4 (pertinente al Ejemplo D)

15.	Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción > 90%) en mg/kg
-----	------------------------------------	--



Preparado conocido de comparación



30.

419990



Ejemplo E

Strongyloides ratti / rata

5. Unas ratas infectadas experimentalmente con Strongyloides ratti fueron tratadas una vez transcurrido el tiempo de prepatencia de los parásitos. La cantidad de substancia activa fué administrada oralmente como suspensión acuosa.

10. El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que se cuentan, después de la sección, los estromgiloides que quedaron en el animal de ensayo en comparación con los animales testigos no tratados y luego se calcula el porcentaje del efecto.

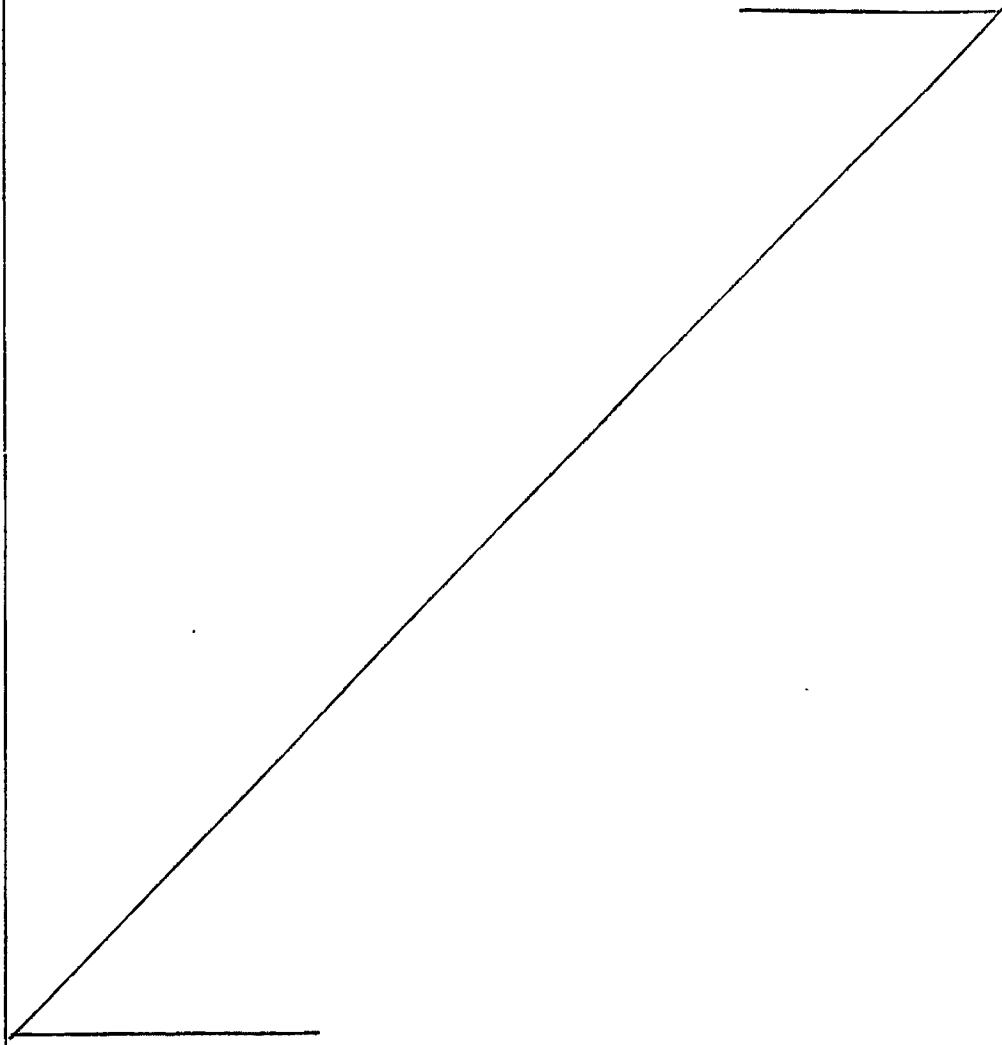
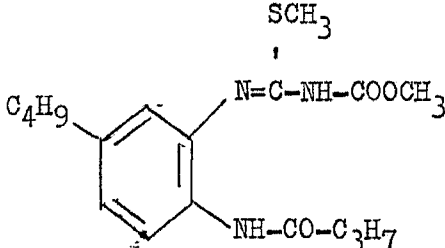
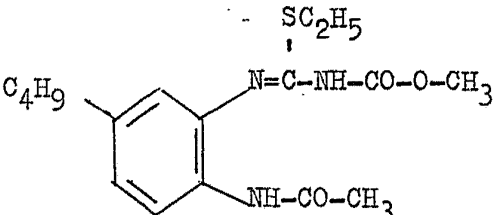
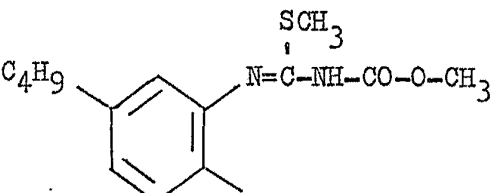
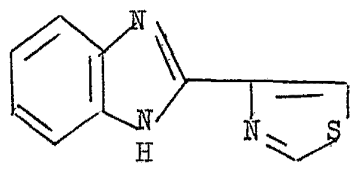




TABLA 5 (pertinente al Ejemplo E)

Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg
5. 	25
10. 	25
15. 	10
20. Preparado conocido de comparación	
25. 	Thiabendazole 25
30.	



Ejemplo F

Ensayo con ascárides / rata

5. Unas ratas infectadas experimentalmente con *Ascaris suum* fueron tratadas 2 a 4 días después de la infección. La cantidad de substancia activa fué administrada oralmente como suspensión acuosa.

10. El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que se cuenta, después de la sección, los ascárides que quedaron en el animal de ensayo en comparación con los animales testigos no tratados y luego se calcula el porcentaje del efecto.

TABLA 6 (pertinente al Ejemplo F)

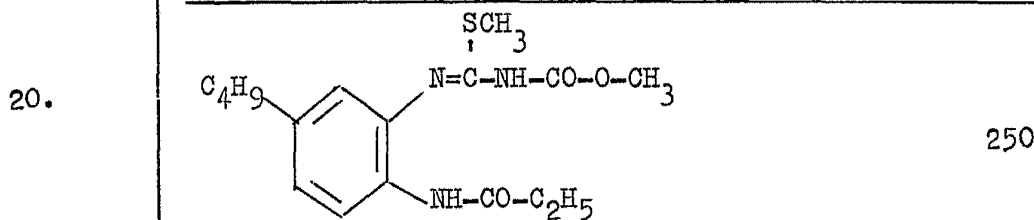
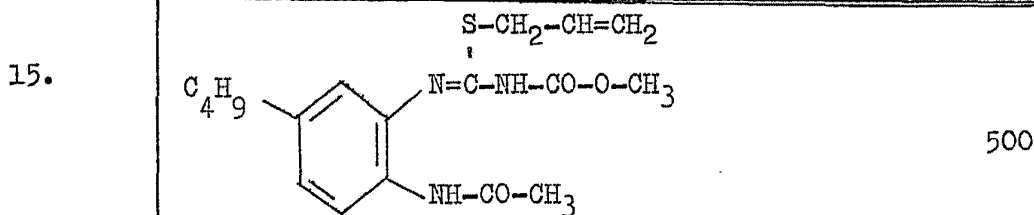
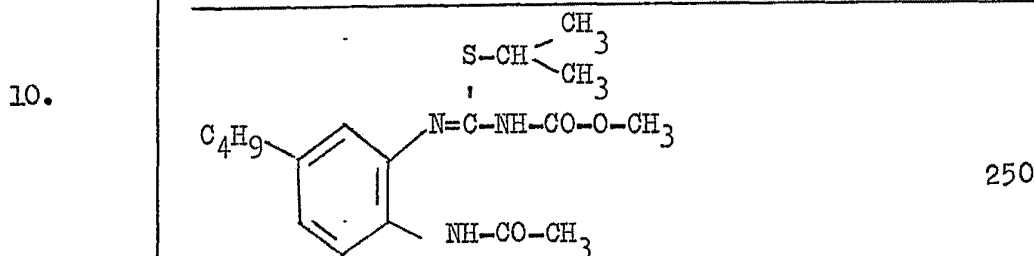
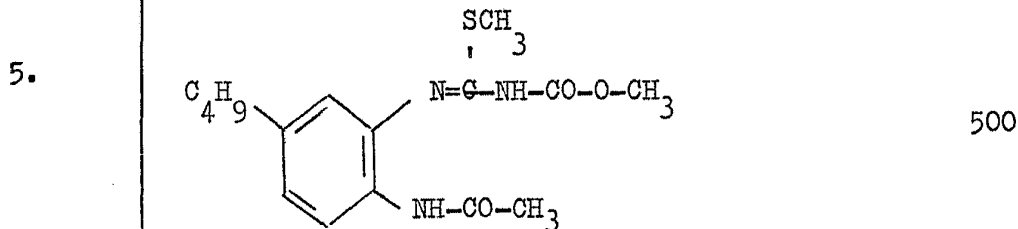
Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción > 90%) en mg/kg
	500
	250



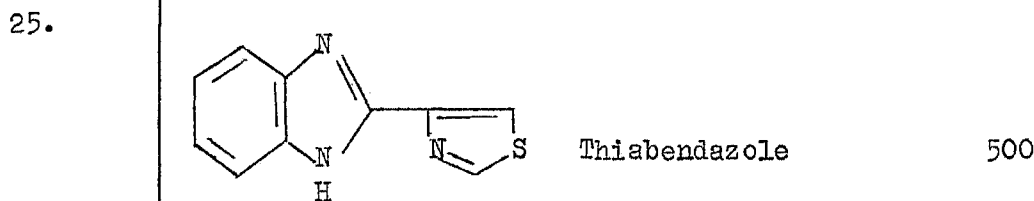
Tabla 6 (continuación)

Substancia activa según el invento

dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg

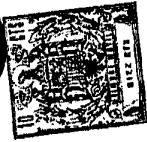


Preparado conocido de comparación



30.

419990



Ejemplo G

Ensayo con heteraquidas (Heterakis spumosa) / ratón

5. Únos ratones infectados experimentalmente con Heterakis spumosa fueron tratados una vez vencido el tiempo de prepatencia de los parásitos.

La substancia activa fué administrada oralmente como suspensión acuosa.

10. El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que se cuentan después de la sección los heteráquidos que quedaron en el animal de ensayo, en comparación con los animales testigos no tratados, y entonces se calcula el porcentaje del efecto.

15.

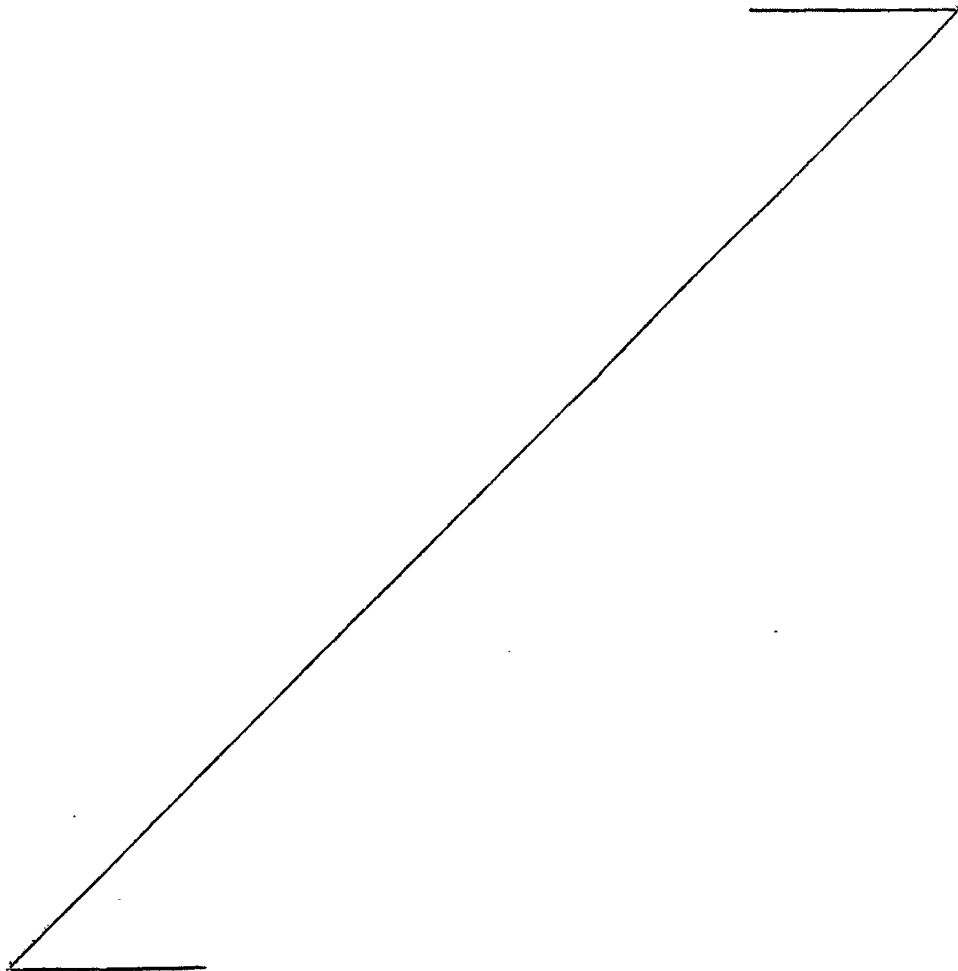
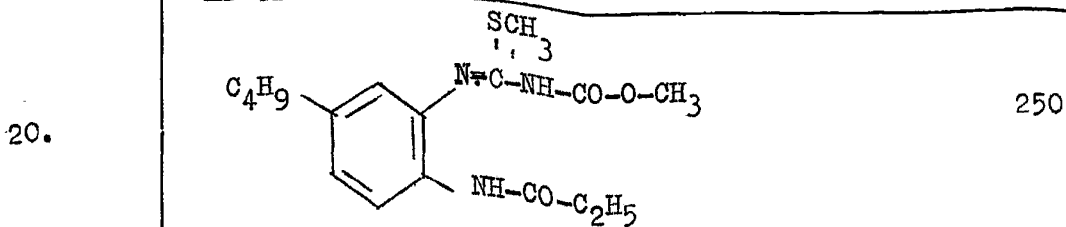
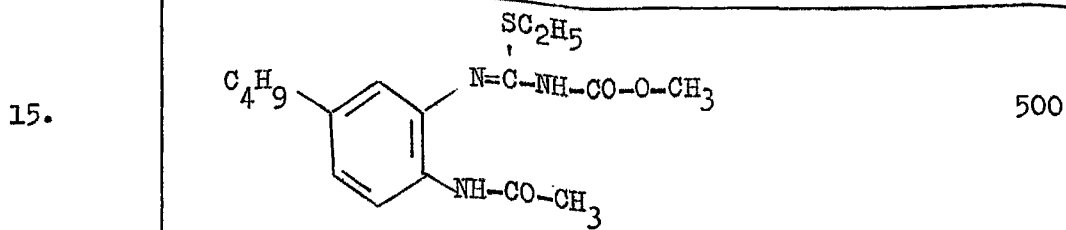
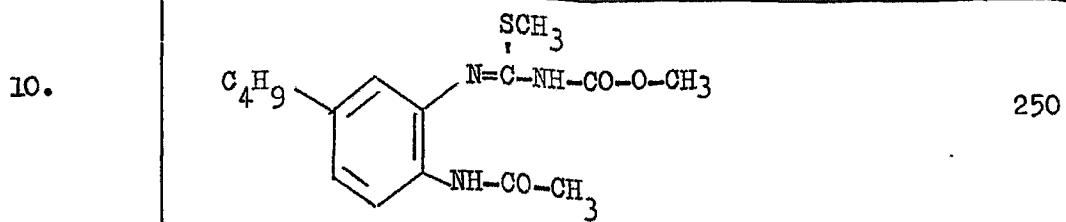
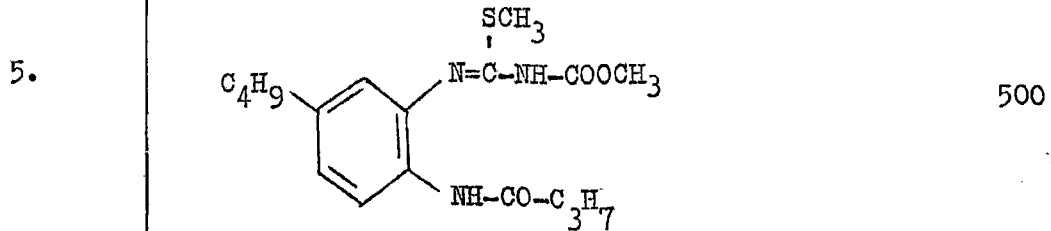


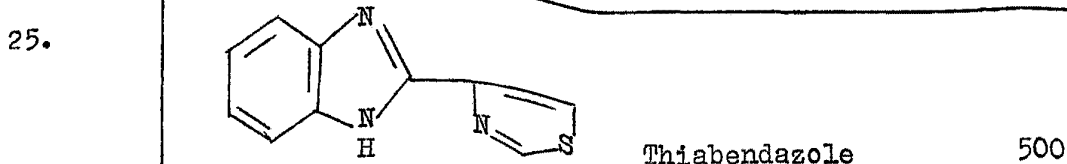


TABLA 7 (pertinente al Ejemplo G)

Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg
---------------------------------------	---



Preparado conocido de comparación



30.



Ejemplo H

Ensayo con oxiuros (Aspicularis tetraptera) / ratón

5. Unos ratones infectados experimentalmente con Aspicularis tetraptera fueron tratados una vez transcurrido el tiempo de prepatencia.

La cantidad de substancia activa fué administrada oralmente como suspensión acuosa.

10. El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que se cuentan, después de la sección, los oxiuros que quedaron en el animal de ensayo, en comparación con los animales testigos no tratados, y entonces se calcula el porcentaje del efecto.

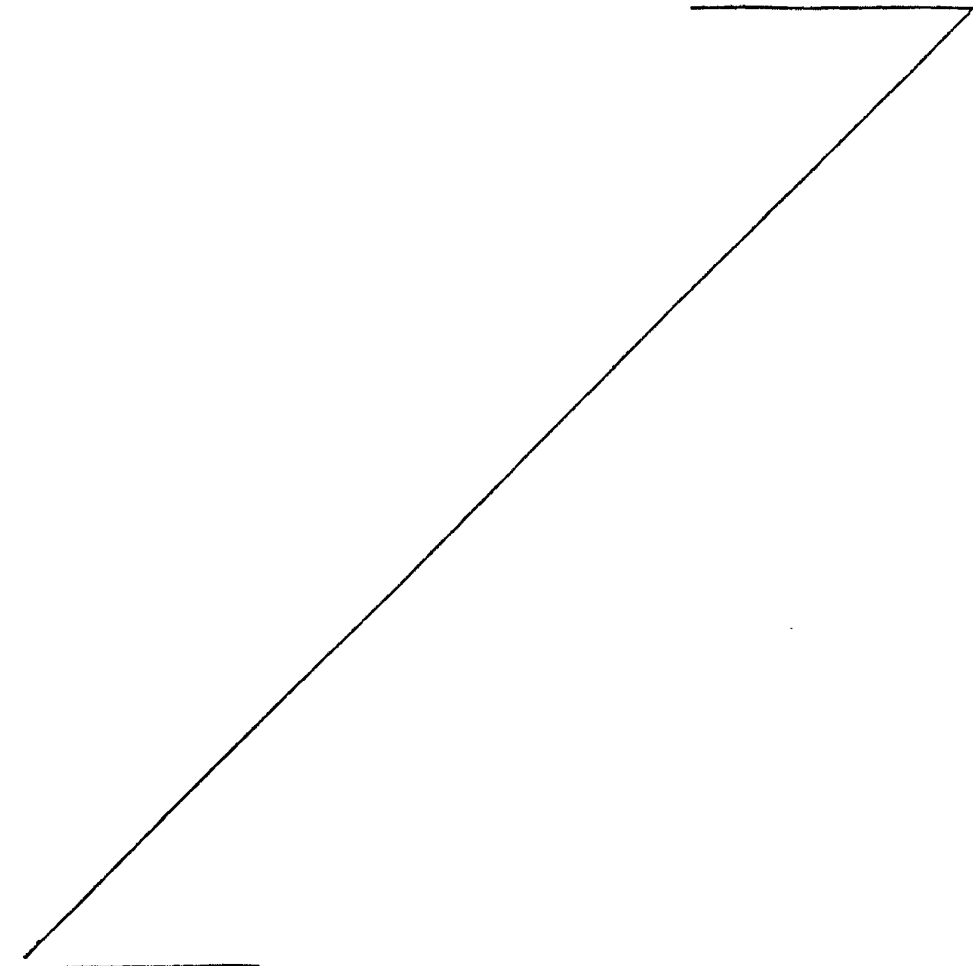
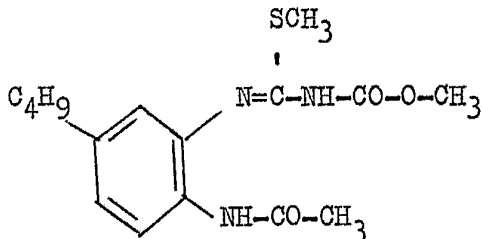
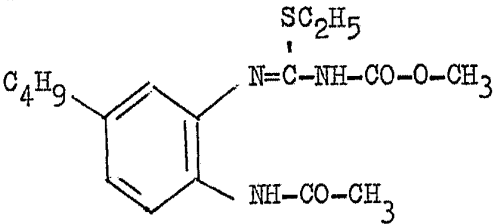
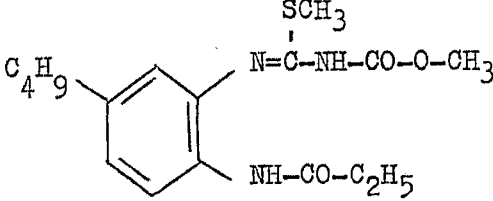
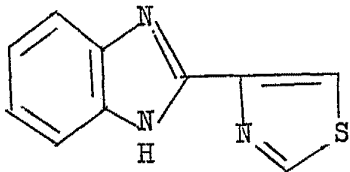




TABLA 8 (pertinente al Ejemplo H)

Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg
5. 	50
10. 	50
15. 	50
20. Preparado conocido de comparación	
25.  Thiabendazole	500
30.	



Ejemplo I

Ensayo con tricocéfalos (Trichuris muris) / ratón

Unos ratones infectados experimentalmente con Trichuris muris fueron tratados una vez transcurrido el tiempo de prepatencia.

La cantidad de sustancia activa fué administrada oralmente como sustancia activa.

El grado de eficacia del preparado es determinado de tal manera que se cuentan, después de la sección, los tricocéfalos que quedaron en el animal de ensayo, en comparación con los animales testigos no tratados, y entonces se calcula el porcentaje del efecto.

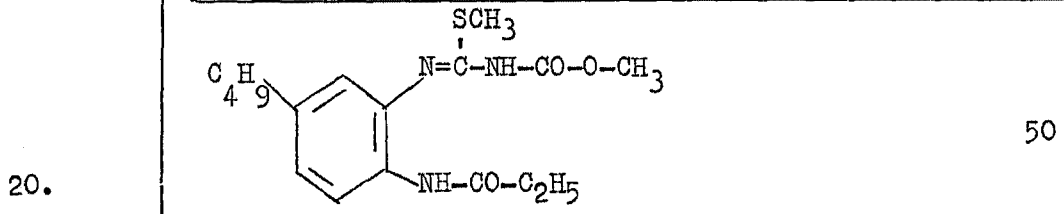
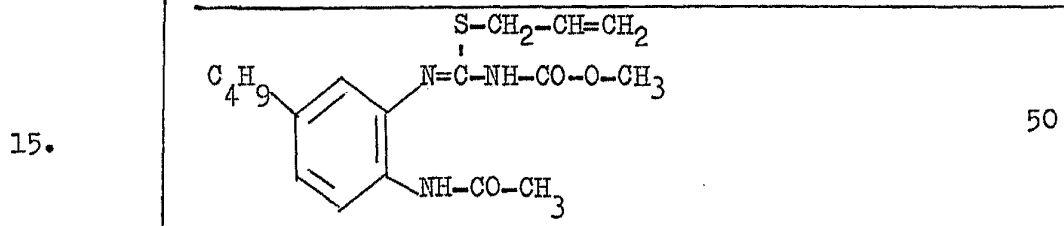
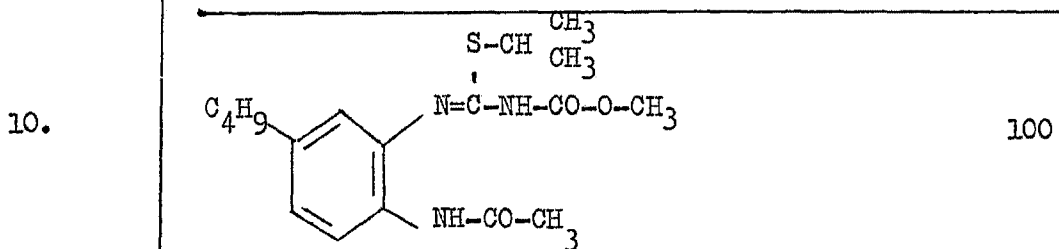
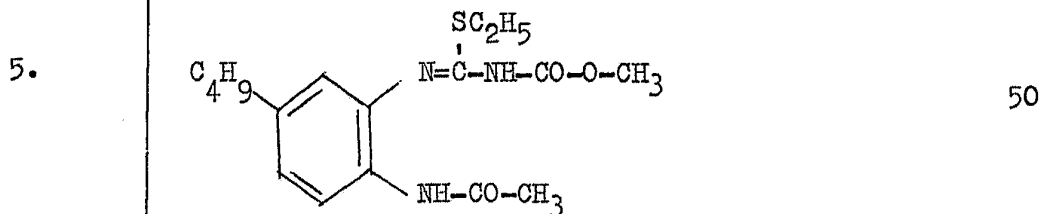
TABLA 9 (pertinente al Ejemplo I)

15.	Sustancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg
		100
20.		50
25.		100
30.		

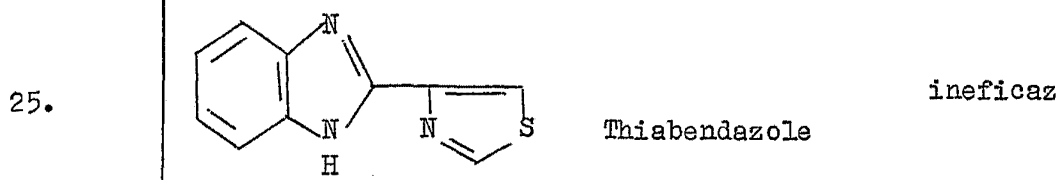


Tabla 9 (continuación)

Substancia activa según el invento	dosis eficaz mínima (reducción >90%) en mg/kg
---------------------------------------	---



Preparado conocido de comparación



30.

Ejemplos de Preparación



Ejemplo 1

5.



10.

35,1 g (0,1 mol) de N-metoxicarbonil-N'-(2-butiramido-5-n-butilfenil)-tioúrea en 200 ml de alcohol metílico se mezclan con una solución de 5,6 g (0,1 mol) de hidróxido de potasio en 10 ml de agua, produciéndose la disolución. Bajo agitación y un enfriamiento débil, en esta mezcla se instilan 15 g (aprox. 0,1 mol) de yoduro de metilo.

15.

Después de un reposo durante una hora, se vierte la mezcla en 1 litro de agua, se recoge por succión el producto de reacción precipitado y se lo recristaliza en una mezcla de metanol y agua. Se obtienen 24 g (63 % de la teoría) de N-metoxicarbonil-N'-(2-butiramido-5-n-butilfenil)-S-metil-isotioúrea del punto de fusión de 116°C.

20.

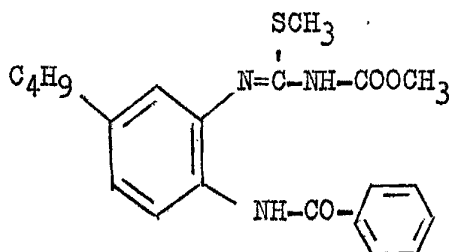
Los compuestos de los siguientes ejemplos fueron preparados en forma análoga.

Ejem-
plo No.

Punto de fusión
°C

25.

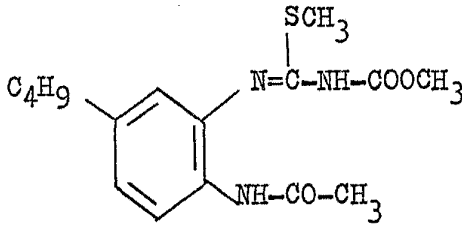
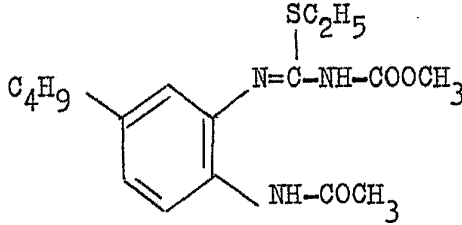
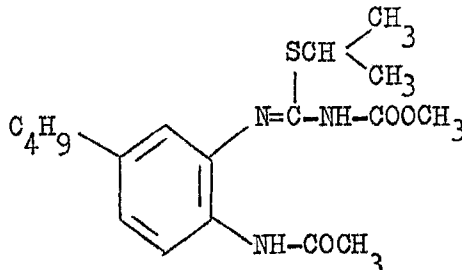
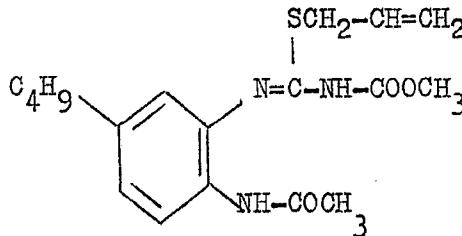
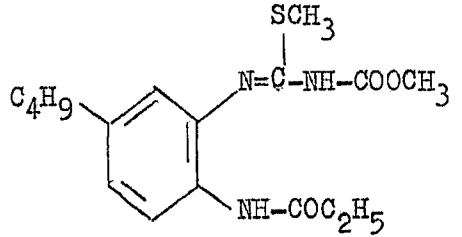
2



148 - 50°

30.

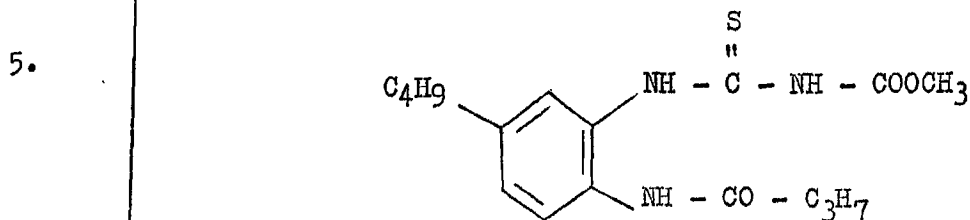


	Ejem- plo No.	Punto de fusión °C
5.	3 	143°
10.	4 	146°
15.	5 	140°
20.	6 	107°
25.	7 	133°
30.		



Los derivados de tioúrea aplicados como sustancias de partida pueden ser producidos como sigue:

Ejemplo 1 A



10. 100 g de isotiocianato de potasio (aprox. 1 mol) se suspenden en 400 ml de acetona seca. Se agregan gota a gota y bajo enfriamiento a 0° - 5°C 94,5 g (1 mol) de éster metílico de ácido clorofórmico. Terminada la reacción se agita todavía durante 2 horas a la temperatura ambiente.

15. Entonces se agregan en porciones bajo leve enfriamiento 177 g (0,5 moles) de 2-amino-4-n-butyl-butiranilida. Otra vez se agita durante 2 horas, entonces se vierte la mezcla de reacción en 5 litros de agua y se recoge por succión lo precipitado. Subsiguientemente se lava el precipitado formado con una mezcla de acetona y agua. Después del secamiento, se recristaliza en dioxano y agua y se obtienen 110 g de N-metoxicarbonil-N'-(2-butiramido-5-n-butyl-fenil)-tioúrea que son 63 % de la teoría. La referida sustancia funde a 156°C bajo descomposición.

20. En forma análoga pueden prepararse también las demás tioúreas aplicadas en el procedimiento según la invención.

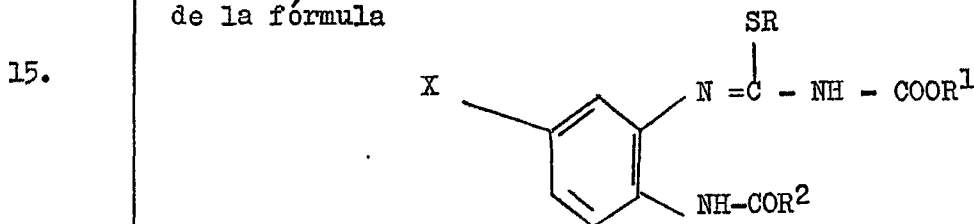
N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe



5. hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
das, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan-
to no alteren su principio fundamental. También se hace
constar que el invento corresponde a una Solicitud de Pa-
tente, presentada en Alemania, con fecha 27 de Octubre de
1.972, bajo el número P 22 52 691.6; acogándose por lo
tanto a los beneficios que conceden los Convenios Interna-
cionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del
referido invento y por lo que se solicita Patente de Inven-
ción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA
10. PRODUCCION DE ISOTIOUREAS; caracterizándose por lo siguien-
te:

1. - Procedimiento para la producción de isotioureas
de la fórmula

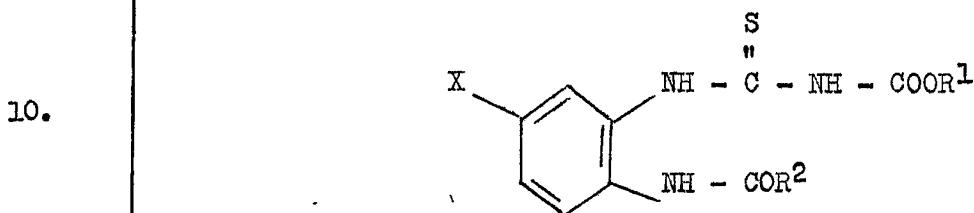


20. en la cual representan: X un radical alquilo con 1 a 6 áto-
mos de carbono, R alquilo con 1 a 12 átomos de carbono,
cicloalquilo con hasta 8 átomos de carbono, alqueno con
hasta 12 átomos de carbono y aralquilo (eventualmente subs-
tituido en la parte arilo por alquilo y/o alcoxi, cada uno
25. con 1 a 4 átomos de carbono, y/o por halógeno), R¹ un ra-
dical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R² hidrógeno o
alquilo con 1 a 18 átomos de carbono (eventualmente substi-
tuido por halógeno, ciano, alcoxi con 1 a 4 átomos de car-
bono, alcocarbonilo con 2 a 5 átomos de carbono, fenoxi,
30. halogenofenoxi, alquifenoxi, alcóxifenoxi); además, ci-



01.7 1973

5. cloalquilo con 5 a 8 átomos de carbono, aralquilo (eventualmente sustituido por halógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono), arilo (eventualmente sustituido por halógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono), y además, 1-furilo, caracterizado porque se hacen reaccionar tióúreas de fórmula



15. en la que X, R¹ y R² tienen los significados arriba definidos, con agentes de alquilación de fórmula



20. en la que R tiene el significado arriba indicado e Y representa halógeno, sulfonato de arilo o sulfonato de alquilo, en presencia de una base y de un diluyente.

2.- Procedimiento para la producción de isotiúreas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de 31 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 OCT. 1973

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

AGENCIADO Y REPRESENTANTE
 DE LA EMPRESA LA CAJA DE FARMACIAS