

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 FEB. 1978

CONCEDIDA

Case 26

PATENTE DE INVENCIÓN

ES

11	NUMERO
21	458548
22	REC. DE INVENCIÓN
	6-5-77

AI

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	23066 A/76		7 Mayo 1976		Italia

43	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7C		

64	TITULO DE LA INVENCIÓN
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZAMIDA"

71	SOLICITANTE (S)
	I-S-F, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Via Leonardo da Vinci, 1 - 20090 TREZZANO S/N - Milan (Italia)

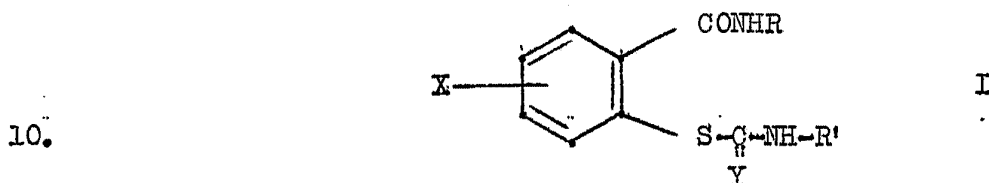
72	INVENTOR (ES)
	Carlo SCAVINO

73	TITULAR (ES)
	I-S-F, S.p.A.

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados biológicamente activos de benzamida. Mas particularmente el objeto del presente invento consiste en un procedimiento para la preparación de nuevos derivados con actividad antifungica de la fórmula general



en donde

- R es hidrógeno, radical alquílico conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,
15. R' es un radical alquílico conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalquílico conteniendo 5 o 6 átomos de carbono, un radical arílico,
20. X es un átomo de hidrógeno, un radical de alquilo inferior, un átomo de halógeno,
- Y es oxígeno y azufre.

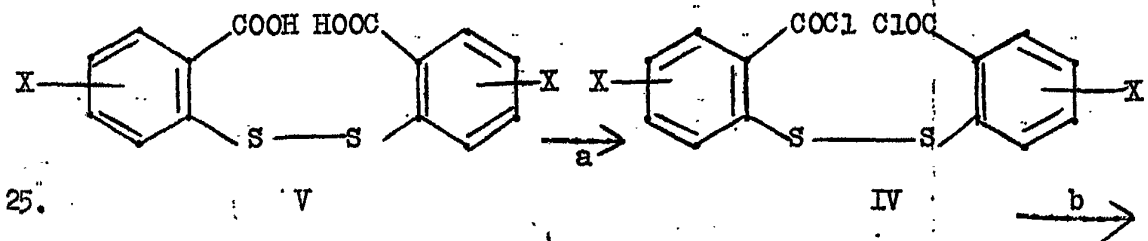
25. El término radical alquílico conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono comprende radicales alquílicos saturados o insaturados que tienen cadena lineal o ramificada: mas particularmente comprende entre otros, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, t. butilo, isopentilo, t. pentilo, isohexilo, alilo, vinilo, isopropenilo, etinilo, propargilo.

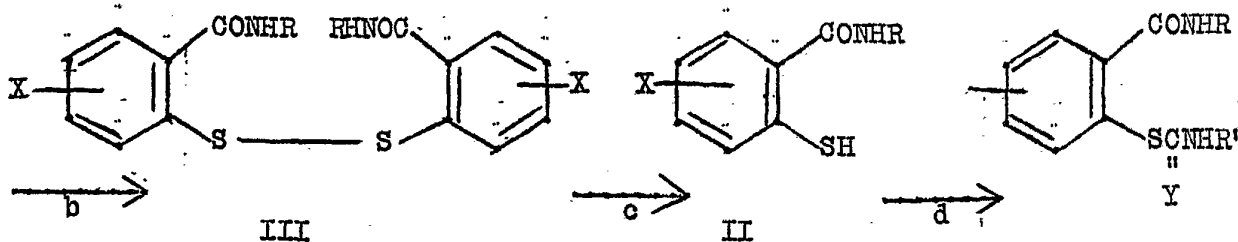
La expresión radical cicloalquílica conteniendo

5 ó 6 átomos de carbono comprende, entre otros radicales de ciclopentilo y ciclohexilo.

5. El término radical arílico comprende entre otros, radicales de fenilo y naftilo opcionalmente substituidos con uno o mas grupos de alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y halógeno. El término radical de alquilo inferior y alcoxilo inferior significa radicales alquílicos y alcoxílicos que contienen de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, metoxilo, etoxilo y propoxilo.

10. Según el procedimiento del presente invento, los compuestos de la fórmula I se preparan a partir de ácidos ditioldifenildicarboxílicos V que, en primer lugar a) se cloruran para formar los dicloruros correspondientes IV, b) se tratan con una amina apropiada para obtener las diamidas III, luego c) se reducen por medio de zinc y un ácido mineral fuerte a tioamida II y por último d) se edicionan a un isocianato o isotiocianato apropiado. Esquemáticamente el producto puede indicarse como sigue:





5. en donde

R', R, Y y X tienen el significado antes indicado.

10. Más concretamente, la reacción a) se lleva a cabo en condiciones anhidras en un disolvente aprótico por ejemplo hidrocarburos clorados tal como cloruro de metileno, cloroformo 1,2-dicloroetano o benceno y tolueno a la temperatura de ebullición del disolvente.

15. En calidad de agentes clorantes puede utilizarse cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo o de preferencia pentacloruro de fósforo. La reacción b) se lleva a cabo en ambiente acuoso en un disolvente polar aprótico tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano o dimetoxietano en presencia de exceso de amina RNH₂ en donde R tiene el significado antes indicado o, alternativamente con la cantidad estequiométrica de una amina RNH₂, en donde R tiene el significado antes indicado y una base terciaria. Una reacción de esta índole se lleva a cabo, de preferencia, en frío en la primera etapa y se completa a una temperatura de 25°C a 60°C. La reacción de reducción

20. c) se lleva a cabo en un ambiente acuoso-alcohólico por medio de un agente reductor apropiado tal como zinc en presencia de un ácido mineral fuerte; entre los ácidos preferidos se utilizan con mayor frecuencia el ácido clorhídrico.

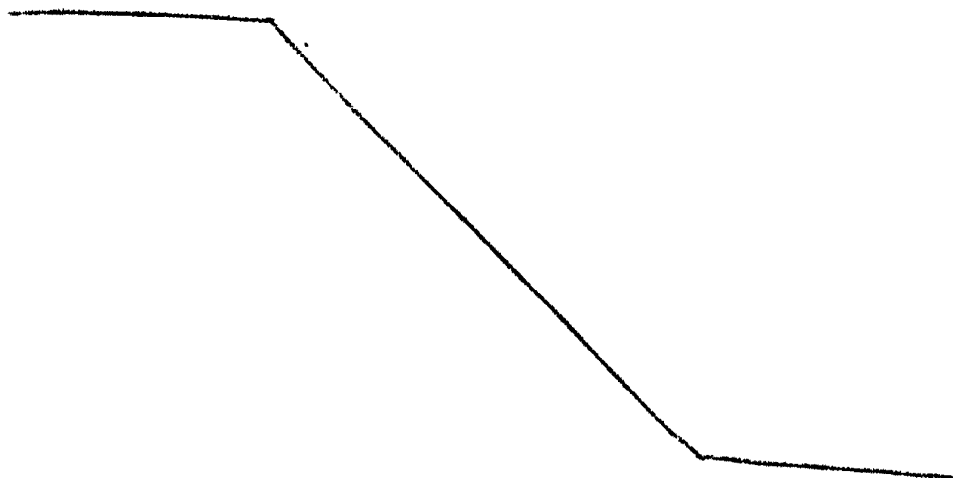
drico y el ácido sulfúrico.

5. Por último, en la reacción d) el tiol obtenido en la etapa previa se hace reaccionar en caliente en un disolvente aprótico anhidro apropiado, con el isocianato apropiado o el isotiocianato $R'-NCOY$ en donde R' e Y tienen el significado antes indicado, de preferencia en presencia de un alcoholato de un metal alcalino, tal como, por ejemplo tercibutilato potásico. Los compuestos de la fórmula I así obtenidos se aislan en forma de por sí conocida.

10. Los compuestos del invento poseen una interesante actividad antifúngica y anti-Candida. Estos compuestos se probaron in vitro según la técnica de concentración inhibidora mínima (MIC) tanto en cultivo de caldo líquido y agar, comparado con la 8-hidroxiquinolina, un producto comercial conocido por su actividad antifúngica y anti-Candida.

15. Los productos del invento en comparación de uno estandard de esta índole son todos claramente mas activos tanto como agentes antifungicos y anti-Candida. Los resultados obtenidos, expresados en mcg/cc se exponen en la

20. tabla siguiente.



TABLA

	N-etil-o. (N-etil- carbamoil- tio)benza- mida Ejemplo 1	N-etil-o. (N-metil- carbamoil- tio)-ben- zamida Ejemplo 4	N-etil-o. (N-metil- tiocarpa- móiltio) benzamida Ejemplo 23	N-metil- -2-(n-me- tilcar- bamoil- tio)-5- -cloro benzami- da Ejemplo 21	N-etil-o. (N-alil- carbamoil- tio)-ben- zamida Ejemplo 25	8-hidro- xiquina lina
Trichophyton mentagrophytes	0,39	0,78	0,78	0,78	0,39	1,56
Trichophyton tonsurans	0,39	0,19	0,19	0,78	0,19	1,56
Epidermophyton floccosum	0,78	0,19	0,19	0,19	0,78	1,56
Microsporium canis	1,56	3,12	0,78	0,19	0,19	1,56
Candida albi- cans 1	3,12	3,12	1,56	1,56	1,56	6,25
Candida albi- cans 2	3,12	3,12	1,56	1,56	1,56	12,5

Los ejemplos que siguen se ofrecen para ilustrar el presente invento sin que impliquen limitación del mismo.

EJEMPLO 1

N-etil-o. (N-etilcarbamoil-tio)benzamida

Se adicionan 92 gramos de 2,2'-dicarboxídifenil-disulfuro a 450 cc de benceno anhídrido con 167 g de pentacloruro de fósforo; se hierve la mezcla hasta la disolución y se prolonga el calentamiento durante otros 30 minutos.

Se filtra la mezcla resultante sobre un poco de carbón y se adicionan, en caliente 450 cc de ligroina. Con el enfriamiento se obtiene un precipitado que se fil-

tra y lava con éter de petróleo.

- El producto bruto se recristaliza en benceno/ligroina. Se obtienen 73 gramos de dicloruro de 2,2'-dicarboxidifenildisulfuro, fundente a 152-154°C. El producto
5. obtenido, suspendido en 350 cc de dioxano, se adiciona en frío a 140 cc de solución acuosa de etilamina al 33%. La mezcla resultante se deja reposar durante una hora, se calienta a 50°C sobre un baño de agua durante una hora mas y por último se vierte en hielo y agua. Se separa por filtración el producto que se segrega y se lava con agua. El
10. producto resultante se recristaliza disolviéndolo en 1000 cc de alcohol etílico, se decolora sobre carbón y se adiciona agua en caliente hasta la precipitación incipiente. Se obtienen 60 gramos de N,N'-bis-etilamida de 2,2'-dicarboxidifenildisulfuro fundente a 200-202°C. El producto
15. obtenido, en 250 cc de alcohol etílico y 50 cc de agua se reduce con 60 g de voladuras de zinc y 200 cc de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla reaccional se mantiene en ebullición durante 30 minutos; luego se separa por
20. filtración en exceso de zinc; se concentra el filtrado bajo vacío hasta reducido volumen y se diluye con un poco de agua e hielo; el producto obtenido se lava con un poco de agua hasta neutralidad y se recristaliza en tetracloruro de carbono decolorándose con adsorción de carbón.
25. Se obtienen 51 gramos de N-etiltiosalicilamida a los que en 260 cc de benceno anhidro a 50-60°C se adicionan 25,8 cc de tercibutilato potásico y 23,9 cc de etilisocianato disuelto en 130 cc de benceno.

Se deja reposar el producto durante una noche

y luego se concentra hasta cristalización incipiente; se adicionan luego 390 cc de petróleo y se enfría la mezcla. El producto segregado se separa por filtración y se re-cristaliza en 400 cc de acetato de etilo.

5. Se obtienen 46 gramos de N-etil-o. (N-etil-carbamiltio)benzamida, fundente a 120-124°C.

EJEMPLOS 2 a 25

Operando como se ha descrito en el ejemplo I, se obtienen los compuestos indicados en la tabla siguiente.

10. Los puntos de fusión expuestos en la tabla muestran generalmente descomposición.

EJ.	R	R'	X	Y	M. P. en °C
2	CH ₃	CH ₃	H	0	224-5
3	CH ₃	C ₂ H ₅	H	0	162-3
4	C ₂ H ₅	CH ₃	H	0	187-9
5	C ₂ H ₅	nC ₃ H ₇	H	0	134-6
6	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇ Iso	H	0	153-5
7	C ₂ H ₅	nC ₄ H ₉	H	0	120-2
8	C ₂ H ₅	tC ₄ H ₉	H	0	157-9
9	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₁	H	0	165-7
10	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	0	172-4
11	C ₂ H ₅	3, CH ₃ C ₆ H ₄	H	0	159-61
12	C ₂ H ₅	4, CH ₃ C ₆ H ₄	H	0	181-3

Tabla (Continuación)

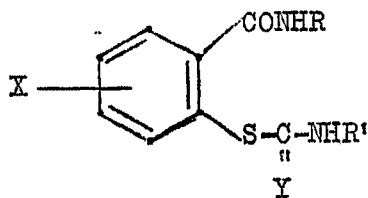
EJ.	R	R'	X	Y	M.P. en °C
13	C_2H_5	4, $CH_3OC_6H_4$	H	O	160-2
14	C_2H_5	3, ClC_6H_4	H	O	152-4
15	C_2H_5	4 ClC_6H_4	H	O	192-4
16	C_2H_5	4 $NO_2C_6H_4$	H	O	200-2
17	C_2H_5	3, 4 $Cl_2C_6H_3$	H	O	179-81
18	C_2H_5	alfa-naftil	H	O	183-5
19	nC_4H_9	CH_3	H	O	134-6
20	nC_6H_{13}	CH_3	H	O	151-3
21	CH_3	CH_3	5Cl	O	164-6
22	CH_3	C_2H_5	5Cl	O	169-71
23	C_2H_5	CH_3	H	S	113-5
24	C_2H_5	C_2H_5	5 CH_3	O	158-60
25	C_2H_5	$CH_2CH=CH_2$	H	O	135-8

= . =

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 nº 23066 A/76 del 7 Mayo de 1976.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de benzamida, de la fórmula general



5.

en donde

R es un átomo de hidrógeno y un radical alquí-
lico saturado o insaturado conteniendo de 1
a 6 átomos de carbono,

10.

R' es un radical alquílico saturado o insatu-
rado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,
un radical cicloalquílico que contiene 5 o
6 átomos de carbono, un radical arílico op-
cionalmente mono- o bis-substituido,

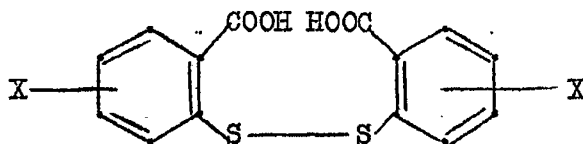
15.

X es un átomo de hidrógeno, un radical alquí-
lico que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
un átomo de halógeno,

Y es un átomo de oxígeno o de azufre,

20.

caracterizado porque se transforman por cloruración los
ácidos ditioldifenilcarboxílicos de fórmula



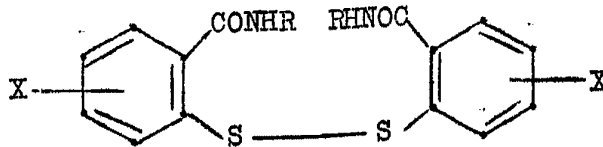
en donde

25.

X tiene el significado antes indicado,
en los dicloruros correspondientes y éstos se tratan con
una amina apropiada del tipo R-NH_2 en donde R tiene el

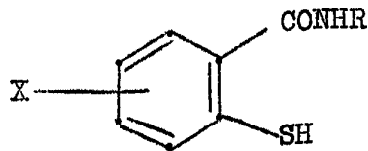
significado antes indicado y se transforman en las diamidas correspondientes:

5.



y éstas se someten a reducción por medio de cinc y un ácido mineral fuerte para obtener los tiolderivados correspondientes

10.



que por reacción de adición con un isocianato ó isotiocianato de fórmula R'-NCOY, en donde R' e Y tienen el significado antes indicado, proporciona los compuestos deseados.

15.

2. Procedimiento para la preparación de derivados de benzamida.

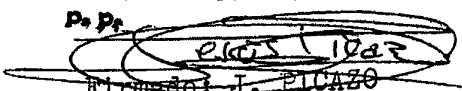
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 de Mayo 1977

p. a.

JAIME ISERN

P. P.


Firmado J. PICAZO

