



1953

2 18750

208750

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

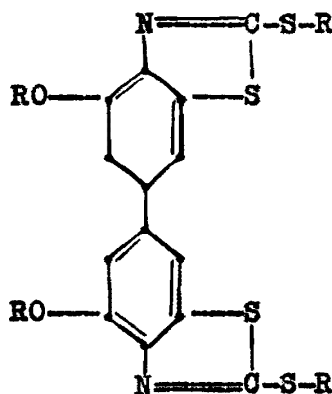
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIBENZOTIAZOLES", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., Société Anonyme, de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de dibenzotiazoles y sus sales, que presentan la fórmula general

5.



10.

en la cual R representa un radical dialcoilaminoalcoholo. Estos dibenzotiazoles y sus sales son compuestos nuevos que presentan una notable eficacia contra los tricomonados y que pueden ser utilizados, por consiguiente, como medicamentosos.

15.

Conforme al invento, los nuevos dibenzotiazoles son pre-

208750

13



- parados de modo que se hace reaccionar una sal alcalina de un 2,2-bis-(mercapto)-4,4'-bis-(hidroxi)-6,6'-dibenzotiazol con un halogenuro de dialcoilaminoalcoilo. De preferencia, se utiliza en esta caso, cloruros de dialcoilaminoalcoilos, como por ejemplo, el 1-dimetilamino-2-cloro-etano, el 1-dietilamino-2-cloro-etano, el 1-dietilamino-2-cloro-propano y cloruros análogos. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente, o en un agente de dilución orgánicos, por ejemplo, clorobenceno, xileno. Para aislar de la mezcla reaccional los 2,2'-bis-(dialcoilaminoalcoilmercapto)-4,4'-bis-(beta-dialcoilaminoalcoxi)-6,6'-dibenzotiazoles formados, se puede, ya sea eliminar el disolvente, gracias a lo cual se obtienen las bases libres, ya sea introducir en la mezcla reaccional ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, por lo cual se obtienen las sales correspondientes, particularmente los hidroccloruros o los hidrobromuros. Con fuertes ácidos orgánicos o inorgánicos, las bases libres formando sales muy fácilmente. De esta manera se obtienen, cuando se tratan las bases libres con una cantidad equivalente de ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido caprílico, ácido undecilen-carbónico, ácido tártrico, o ácido cítrico, las sales correspondientes de los 2,2'-bis-(dialcoilaminoalcoilmercapto)-4,4'-(beta-dialcoilaminoalcoxi)-6,6'-dibenzotiazoles.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- El 2,2'-bis-(mercapto)-4,4'-bis-(hidroxi)-6,6'-dibenzotiazol utilizado como materia de partida puede ser preparado como sigue:
- Una mezcla de 160 g de dihidrocloruro de 3,3'-dimetoxibencidina, 450 cc. de monoclóruo sulfuroso y 150 cc. de ácido acético, es calentada durante 1 hora a 100° C., seguidamente durante

208750



- 6 horas a 108-110°C. El producto de la reacción es separado por filtración a 50°C., lavado en benceno y secado al aire. El cloruro de 4,4'-dimetoxi-6,6'-(benzo-2,3-tiaza-1-tionio) obtenido
5. es introducido, bajo agitación, en una solución de 600 cc. de alcohol, 550 cc. de hidróxido sódico a un 40 por ciento, 25 g. de hidrosulfito sódico y 25 g. de sulfuro sódico. La temperatura se eleva a 65°C. Se adiciona aún una mezcla de 300 cc. de agua y 10 g. de hidrosulfito sódico, y se calienta la mezcla reaccional durante 1/2 hora a 70°C. En este momento se añade una
10. mezcla de 100 cc. de sulfuro de carbono y 100 cc. de alcohol, calentando la mezcla reaccional con reflujo, durante 2 horas. El alcohol y el sulfuro de carbono en exceso son eliminados por filtración. Al residuo se adiciona 150 g de cloruro sódico. De este modo se obtiene la sal sódica del 2,2'-bis-(mercapto)-4,4'-bis-
15. (metoxi)-6,6'-dibenzotiazol que es separado por filtración a temperatura ambiente, siendo lavado con una solución de cloruro sódico al 20 por ciento. La sal sódica es disuelta en agua a 90°, la solución es filtrada y el filtrado es acidificado con ácido clorhídrico, después de lo cual se separa el 2,2'-bis-(mercapto)-
20. -4,4'-bis-(metoxi)-6,6'-dibenzotiazol. Es sometido a una filtración y secado. 40 g. de este compuesto son calentados en combinación con 400 cc. de clorobenceno y 70 g. de cloruro de aluminio anhidro durante 3 horas con reflujo y agitación, a 130-133°C. Seguidamente se enfría a 20°C., se añade 100 g de hielo y 100 cc.
25. de agua, después de lo cual se procede a una nueva agitación durante una hora. Entonces es eliminado el clorobenceno, mediante destilación de la mezcla reaccional al vapor de agua. Al residuo se adiciona 25 cc. de ácido clorhídrico concentrado (peso específico 1,19) y 500 cc. de agua, después de lo cual la mezcla es sometida a una filtración. El polvo arenoso obtenido después del seca

208750



do del residuo y que presenta un color ligeramente pardusco, es constituido por 2,2'-bis-(mercapto)-4,4'-bis-(hidroxi)-6,6'-dibenzotiazol.

EJEMPLO 1.

5. Una mezcla de 18 g. de 2,2'-bis-(mercapto)-4,4'-bis-(hidroxi)-6,6'-dibenzotiazol, 300 cc. de clorobenceno, 12 g de metilato sódico y 35 cc. de metanol, es calentada bajo agitación durante 1/2 hora a 70°C., seguidamente durante 1 hora a 130-133°C. para provocar la destilación total del metanol. La mezcla reaccional que contiene la sal sódica del 2,2'-bis-(mercapto)-4,4'-bis-(hidroxi)-6,6'-dibenzotiazol es enfriada a 90°C. y se adiciona a la misma 30 g de 1-dietilamino-2-cloro-etano, luego es calentada, finalmente, bajo agitación, durante 4 horas y enfriando bajo reflujo, a 130-133°C. Entonces se deja enfriar a 100°C.
10. y se adiciona 150 cc. de agua y 10 cc. de hidróxido sódico, se agita durante otra media hora y, seguidamente, se separa la capa de clorobenceno de la capa acuosa en un embudo de decantación. La capa de clorobenceno es secado sobre sulfato sódico y filtrada. Al filtrado se le adicionan 50 cc. de ácido clorhídrico metanólico al 30 por ciento, después de lo cual se separa el tetrahidrocloruro de 2,2'-bis-(beta-dietilaminoetilmercapto)-4,4'-bis-(beta-dietilaminoetoxi)-6,6'-dibenzotiazol bajo la forma de un polvo arenoso de color crema. Después de la recristalización en metanol-éter, esta sal funde con descomposición a 230°C. El compuesto es muy fácilmente soluble en agua, metanol y etanol.
- 15.
- 20.
- 25.

30. 9 g. del tetracloruro son disueltos en 100 cc. de agua. La solución formada es tratada con 100 cc. de éter y 8 cc. de hidróxido sódico al 40 por ciento, en un embudo de decantación. La solución etérea de la base que se forma así, es separada y concentrada. El concentrado es disuelto en alcohol y filtrado. Al



filtrado se adiciona 4,5 g de ácido láctico en 10 cc. de alcohol y se elimina el alcohol en el vacfo. De esta manera se obtiene el lactato de 2,2'-bis-(beta-dietilaminoetilmercapto)-4,4'-bis-(beta-dietilaminoetoxi)-6,6'-dibenzotiazol bajo la forma de un aceite siruposo, muy fácilmente soluble en agua.

5.

EJEMPLO 2.

Una mezcla de 72 g. de 2,2'-bis-(mercapto)-4,4'-bis-(hidroxi)-6,6'-dibenzotiazol, 48 g. de metilato sódico, 900 cc. de clorobenceno, y 120 cc. de metanol, es calentada a 70°C. bajo agitación durante media hora. Seguidamente durante una hora a 130-133°C., en cuyo caso se debe separar el metanol por destilación en su totalidad. Después del enfriamiento a 90°C. se adiciona 500 cc. de una solución de clorobenceno conteniendo 120 g de 1-dimetilamino-2-cloro-etano, y se calienta a ebullición durante 4 horas, agitando bien y enfriando con reflujo. En este momento, se enfría a 30°C., se añade 500 cc. de agua y 25 cc. de una solución de hidróxido sódico al 40 por ciento y se calienta la mezcla a 70°C. durante una hora. La capa de clorobenceno es separada en un embudo de decantación, secada sobre sulfato sódico y filtrada. El filtrado es diluido con 1.000 cc. de acetona, seguidamente tratado con 115 cc. de ácido clorhídrico metanólico al 35 por ciento. El tetrahidrocioruro de 2,2'-bis-(beta-dimetilaminoetilmercapto)-4,4'-bis-(beta-dimetilaminometoxi)-6,6'-dibenzotiazol se separa bajo la forma de cristales de color crema. Es filtrado, lavado con acetona y recristalizado en metanol-acetona, después de lo cual funde a 223°C. Esta sal es muy soluble en agua. Es bien soluble en metanol, etanol e isopropanol.

10.

15.

20.

25.

EJEMPLO 3.

Una mezcla de 18 g. de 2,2'-bis-(mercapto)-4,4'-bis-(hidroxi)-6,6'-dibenzotiazol, 300 cc. de clorobenceno, 12 g. de metil

30.



233753

13 ABA

- to sódico y 35 cc. de metanol, es calentada a 70°C., bajo agitación durante 1/2 hora, seguidamente una hora a 130-133°C., para provocar la separación total por destilación del metanol. Después del enfriamiento a 95°C. se adiciona 32 g. de 1-dimetilamino-2-
5. -cloro-propano y se calienta la mezcla reacciona a 130-133°C., enfriándola con reflujo y agitándola durante 4 horas. Se deja enfriar a 100°C. y se adiciona 200 cc. de agua y 5 cc. de una solución de hidróxido sódico al 40 por ciento. La mezcla es agitada durante una hora, seguidamente la capa de clorobenceno es separada
10. de la capa acuosa en un embudo de decantación. La capa de clorobenceno es separada por filtración y evaporada en el vacío; El residuo es disuelto en metanol y diluido en acetona. Entonces se le adiciona 50 cc. de ácido clorhídrico metanólico al 25 por ciento. El tetrahidrocloruro del 2m2'-bis-(beta-dimetilaminoisopropil-mercaptop)-4,4'-bis-(beta-dimetilaminoisopropoxi)-6,6'-dibenzotiazol
15. formado es obtenido bajo la forma de un precipitado de color crema claro. Es recristalizado en etanol-acetona y funde entonces a 238°C. Esta sal es muy fácilmente soluble en agua, y bien soluble en metanol, etanol e isopropanol.
20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse empleando los medios, proporciones y temperaturas más
25. adecuados a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

208750

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la demanda de patente estadounidense nº 282.680, depositada el 16 de abril de 1952, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

5. 1ª.- Procedimiento para la preparación de dibenzotiazoles, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una sal alcalina de un 2,2'-bis-(mercapto)-4,4'-bis-(hidroxi)-6.6'-dibenzotiazol con un halogenuro de dialcoilaminoalcoilo.
10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza el 1-dietilamino-2-cloro-etano como halogenuro de dialcoilaminoalcoilo.
15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho que se utiliza el 1-dimetilamino-2-cloro-etano como halogenuro de dialcoilaminoalcoilo.
- 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho que se utiliza el 1-dimetilamino-2-cloro-propano como halogenuro de dialcoilaminoalcoilo.
20. 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª o 4ª, caracterizado por el hecho que la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, clorobenceno, tolueno, o xileno.
25. 6ª.- Procedimiento para la preparación de dibenzotiazoles. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de abril de 1953.-

p.a.

ENCARGADO DE LA ASISTENCIA