

289457

27



PATENTE DE INVENCION

Le A 7459-Sp.

289457

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados  
de la 2-fenilamino-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina"

-----

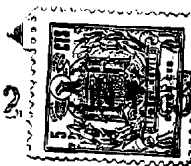
*Solicitante:* FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad alemana, residente en  
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

-----

Es sabido que se obtienen las 2-fenilo  
amino-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacinas insustituídas o  
monosustituídas en el anillo benzólico si los acei-  
tes de mostaza arílicos reaccionan con 3-aminopro-  
panol o imina trimetilénica, y las tioureas así

5.

289457 2



-2-

5. formadas se ciclizan mediante calentamiento en ácido clorhídrico concentrado (M. Tisler, Arch. pharm. 293, 621 (1.960)). Asimismo es conocido que la reacción de amina  $\gamma$ -yodopropílica con aceite de mostaza p-tolílico conduce a la 2-p-tolilamino-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina (m. Fränkel, Ber. 30, 2497 (1897)).

10. Los compuestos hasta ahora conocidos no tienen o solo muy reducido efecto farmacológico. Así, por ejemplo la 2-o-tolilamino-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina actúa sólo muy débilmente tranquilizante.

15. Se ha descubierto ahora que se obtienen compuestos de excelente eficacia farmacológica si

a) los aceites de mostaza fenílicos, varias veces sustituidos, en 3-aminopropanol-(1) ó imina trimetilénica se suman a la tiourea y ésta, a continuación, se trata con un ácido o si

20. b) los aceites de mostaza, varias veces sustituidos, se hacen reaccionar con aminas 3-halógenopropílicas o si

25. c) las tioureas N-fenílicas, varias veces sustituidas en el anillo benzólico, reaccionan con propanos 1,3-dihalógenicos o sales de amina 3-halogenopropílica ó si

d) las aminas aromáticas, varias veces sustituidas en el anillo benzólico, se reaccionan con aceites de mostaza  $\gamma$ -halogenopropílico o si

30. e) las aminas aromáticas, varias veces sustituidas

289457

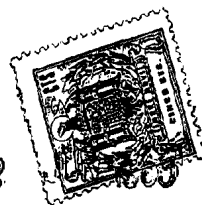


-3-

en el anillo benzóico, eventualmente en presencia de ácidos, reaccionan con 2-amino-, 2-mercapto- ó 2-alquilomercapto-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacinas.

5. Como sustituyentes de los mencionados componentes de reacción entran preferentemente en consideración grupos de alquilo bajo, arilo, aralquilo así como grupos de alcoxi, halógeno, trihalogenometilo, nitro, acilamino o hidroxilo.
10. Las reacciones según la presente invención se pueden efectuar en solución acuosa, acuosa-alcohólica o alcohólica, así como en disolventes alifáticos o aromáticos o en fusión, determinándose en forma en sí conocida la selección de los disolventes o diluyentes adecuados por la estabilidad y capacidad de reacción de los componentes de reacción de cada caso. El empleo de disolventes o diluyentes es aquí conveniente, pero sin embargo no imprescindible.
15. Los productos del procedimiento se caracterizan por una sorprendente cantidad de efectos farmacodinámicos. Desarrollan un efecto analgésico similar al de la morfina, que en el gato, perro y mono permite intervenciones operativas, aún en el abdomen, sin que se presenten aquí en el EEG las señales clásicas de una narcosis total. En aplicación oral actúan estos derivados en forma fuertemente tranquilizante. Una parte de los nuevos materiales muestra un destacado efecto coronario en el sentido de aumentar la saturación
- 20.
- 25.
- 30.

289457



-4-

- de oxígeno en la sangre de las venas del seno coronario, en el perro narcotizado después de inyección i.v. ya en reducidas dosis, mientras que, por otra parte, algunos derivados se destacan por sus fuertes efectos estimulantes.
- 5.

Los productos del procedimiento, que como bases con ácidos forman sales fácilmente solubles, se han de emplear como medicamentos.

EJEMPLO 1 -

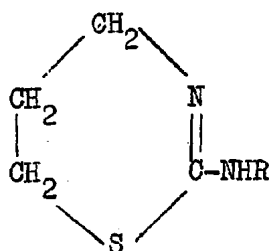
10. A una suspensión bien agitada de 15 g (0,2 mol) de 3-aminopropanol-(1) en 100 cm<sup>3</sup> de éter se gotean en el plazo de 15 minutos 31 g (0,2 mol) de aceite de mostaza 2,6-dimetilfenílico, obtenido de anilina 2,6-dimetílica con tiofosgeno.
15. El éter se pone en ebullición. Se agita durante 30 minutos bajo reflujo, y entonces se destila en éter. El residuo se mezcla con 100 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se hierve al reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar se diluye con agua,
20. se filtra de las impurezas y la base se precipita mediante adición de sosa cáustica concentrada. Recristalizado de benzol-lingroina la 2-(2,6-dimetilfenilamino)-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina funde a 140-142°. El rendimiento es el 90% de la teoría.
25. Análisis:  $C_{12}H_{16}N_2S$  (220,3)  
Calculado: C 65,41 H 7,32 N 12,72 S 14,55  
Encontrado: C 65,64 H 7,39 N 12,83 S 14,12
- El mismo compuesto se obtiene en un rendimiento del 85% si en lugar del éter se emplean
30. como disolvente 50 cm<sup>3</sup> de agua.

289457

-5-



En forma análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en las tablas siguientes de los aceites de mostaza correspondientes y amino-propanoles.



R	Fórmula	Punto de fusión
3,4,5-trimetoxifenilo	$C_{13}H_{18}N_2O_3S$	121 - 123°
2-metilo-5-clorofenilo	$C_{11}H_{13}ClN_2S$	164 - 165°
2,6-dietilofenilo	$C_{14}H_{20}N_2S$	111 - 115°
	$C_{14}H_{20}N_2S \cdot HCl$	234 - 236°
2,6-diisopropilfenilo	$C_{16}H_{24}N_2S$	151 - 154°
2,4,6-trimetilfenilo	$C_{13}H_{18}N_2S$	122 - 125°
2-etilo-6-metilfenilo	$C_{13}H_{18}N_2S$	85 - 88°
2,4-dimetilfenilo	$C_{12}H_{16}N_2S$	96 - 98°
2,3-diclorofenilo	$C_{10}H_{10}Cl_2N_2S$	128 - 129°
2,5-diclorofenilo	$C_{10}H_{10}Cl_2N_2S$	198 - 200°
2,4,5-triclorofenilo	$C_{10}H_9Cl_3N_2S$	158 - 162°
	$C_{10}H_9Cl_3N_2S \cdot HCl$	214 - 215°
2,4,6-triclorofenilo	$C_{10}H_9Cl_3N_2S$	169 - 171°
2,3,4,5,6-pentaclorofenilo	$C_{10}H_7Cl_5N_2S \cdot HCl$	255 - 258°
2,6-diisopropilo-4-cloro- fenilo	$C_{16}H_{23}ClN_2S$	176 - 180°
	$C_{16}H_{23}ClN_2S \cdot HCl$	225 - 227°

289457

-6-



EJEMPLO 2 -

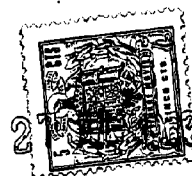
- 43,8 g (0,2 mol) de hidrobromuro de la amina  $\beta$ -bromopropílica se disuelven en poco alcohol y en frío se mezcla con 0,2 mol. de solución de etilato sódico. Se filtra del NaBr, al filtrado se agregan 35,5 g (0,2 mol.) de aceite de mostaza 2-etilo-6-metilfenílico y se hierve durante cinco horas al reflujo. Después de destilar el alcohol se disuelve en agua, la base se precipita con sosa cáustica y se recristaliza de benzol-ligroína. Se obtiene así la 2-(2-etilo-6-metilfenilamino)-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina de P.F. 85-88 en un rendimiento del 62,5% de la teoría.

15. EJEMPLO 3 -

- Una solución de 35,2 g (0,26 mol) de aceite de mostaza 3-cloropropílico (obtenido de hidrocloreuro de la amina 3-cloropropílica y tiofosgeno en agua-cloruro etilénico en presencia de  $\text{CaCO}_3$  a 20°, punto de ebullición <sub>11</sub> : 88-91°, 90 % rendimiento) y 32,4 g (0,2 mol.) de 2,6-dicloroanilina en 150 cm<sup>3</sup> de xilol absoluto se agita durante 5 horas al reflujo. El aceite precipitado cristaliza al frotar. Se recristaliza de alcohol-éter y se obtiene el hidrocloreuro de la 2-(2,6-diclorofenilamino)-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina en un rendimiento del 41%. Punto de fusión 236 - 239°.

289457

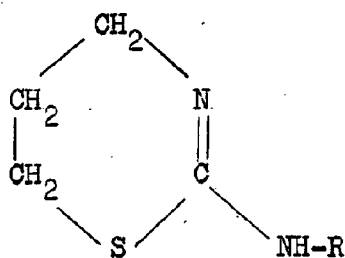
-7-



Calculado: C 40,36 H 4,69 Cl<sup>⊖</sup> 11,91 Cl 35,74  
N 9,41 S 10,77

Encontrado: C 40,71 H 3,89 Cl<sup>⊖</sup> 11,98 Cl 35,19  
N 9,09 S 11,05

En forma análoga se obtienen los  
compuestos mencionados en la tabla siguiente:



R	Fórmula	Punto fusión	Rendimiento
2,6-diisopropilfenilo	$C_{16}H_{24}N_2S \cdot HCl$	254-256°	41%
2-cloro-6-metilo	$C_{11}H_{13}ClN_2S \cdot HCl$	182-183°	40%

289457

-8-



EJEMPLO 4 -

- 18 g (0,1 mol) de N-(2,6-dimetilfenilo)-tioúrea (obtenida de la anilina 2,6-dimetílica y rodanuro potásico) se calientan con 150 g de 1-cloro-3-bromopropano durante 8 horas hasta hervir en un baño de 160°. Se presenta desarrollo de halógeno-hidrógeno, solución y más tarde cristalización. Esta última se aspira después de enfriar y se lava con éter absoluto. A continuación se disuelve en agua y con amoniaco se precipita la base. Después de recrystalizar de benzol-ligroina se obtiene la 2-(2,6-dimetilfenil-amino)-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina descrita en el ejemplo 1 del P.F. 140-142°.

EJEMPLO 5 -

- 18 g (0,1 mol.) de N-(2,6-dimetilfenil)-tioúrea se mezclan bien con 13,4 g de clorohidrato de 3-cloropropilamina-(1) y se funden juntos. A unos 150° se presenta reacción bajo subida de la temperatura. Se mantiene aún durante 15 minutos alrededor de los 150°. La fusión se hierve dos veces con acetona para eliminar eventualmente las tioúreas sin variar. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico muy débil y se filtra de las impurezas.
- De la solución acuosa se precipita la base con sosa cáustica, que se recibe en cloruro metilénico. Después de secar la solución de cloruro metilénico y retirar el disolvente se destila la 2-(2,6-dimetilo-fenilamino)-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina a unos 180° y 0,1 mm de presión. Recrista-

289457



-9-

lizado de benzol-ligroina funde el compuesto a 140-142°. Es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 1.

EJEMPLO 6 -

5. Una mezcla de 7,4 g (0,05 mol.) de 2-metilomercapto-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina y 7,9 g (0,05 mol) de hidrocioruro de la anilina 2,4-dimetilica se calienta en el baño de aceite. A 90° comienza el desarrollo de mercaptano metílico, que a 115° es muy vivo. Tan pronto como la mezcla se ha vuelto líquida se agita, Se calienta 45 minutos a 115-120°, después aún durante 5 minutos a 130-140°. La fusión, cristalosa a temperatura de ambiente, se disuelve en agua y con sosa cáustica concentrada se precipita la base, que se recristaliza de ligroina. La 2-(2,4-dimetilfenilamino)-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina funde a 91-97° y es idéntica al preparado obtenido del 3-aminopropanol y el aceite de mostaza 2,4-dimetilfenílico. Rendimiento: 4,7 g = 43% de la teoría.
- 10.
- 15.
- 20.

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. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania con fecha 5 de junio de 1.962, n° F 37232
- 25.
- 30.

289457



-10-

IVd/12p acogiendo, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita

5. Patente de Invención por 20 años en España:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA 2-FENILAMINO-4H-5,6-DIHI-DRO-1,3-TIACINA"; caracterizándose por lo siguiente:

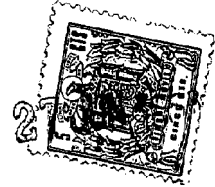
10. 1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de la 2-fenilamino-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina, caracterizado porque los aceites de mostaza fenílicos, varias veces sustituidos, en 3-amino-propanol-(1) o imina trimetálica, se suman a la tiourea y ésta, a continuación, se trata con un ácido.

15. 2ª - Procedimiento para la obtención de derivados de la 2-fenilamino-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina, caracterizado porque los aceites de mostaza, varias veces, sustituidos, reaccionan con aminas 3-halógenopropílicas.

20. 3ª - Procedimiento para la obtención de derivados de la 2-fenilamino-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina, caracterizado porque las tioureas N-fenílicas, varias veces sustituidas en el anillo benzólico, reaccionan con propanos 1,3-dihalogénicos o sales de amina 3-halogenopropílica.

25. 4ª - Procedimiento para la obtención de derivados de la 2-fenilamino-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina, caracterizado porque las ami-
- 30.

289457



-11-

nas aromáticas, varias veces sustituidas en el anillo benzólico, reaccionan con aceites de mostaza  $\beta$ -halogenopropílico.

5. 5<sup>a</sup> - Procedimiento, caracterizado porque las aminas aromáticas, varias veces sustituidas en el anillo benzólico, eventualmente en presencia de ácidos, reaccionan con 2-amino-, 2-mercapto- ó 2-alkilomercapto-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacinas.

10. 6<sup>a</sup> - Procedimiento para la obtención de derivados de la 2-fenilamino-4H-5,6-dihidro-1,3-tiacina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 JUN. 1963

FABRIK BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
P. P.