

289460

PATENTE DE INVENCION

Le A 7462-Sp.



289460

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de 2-fenilamino
-4,5-benzo-6H-1,3-tiacinas.

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

Es sabido que se obtiene la 2-fenilamino-4,5-
benzo-6H-1,3-tiacina insustituida, si la N-fenilo-N'-(2-
hidroximetilfenilo)-tioúrea se calienta con ácido clor-
hídrico (H.G. Soederbaum, O. Widmann, Ber. 22, 1671 (1889);
5. C. Paal L. Vanvolvem, Ber. 27, 2415 (1894). Este mismo



289460

compuesto se obtiene, como es sabido, al hervir 2-amino-4,5-benzo-1,3-tiacina o 2-mercapto-4,5-benzo-1,3-tiacina con anilina (S. Gabriel, T. Posner, Ber. 28, 1033 (1895); C. Paal, O. Commerell, Ber. 27, 2430 (1894); C. Paal, L. Van-

5. volxem, Ber. 27, 2419 (1894) o mediante calentamiento de tiourea N-fenólica con el hidrocloruro del cloruro 2-aminobencílico (S. Gabriel, T. Posner, Ber. 28, 1033 (1895)). También se conoce el compuesto 2-p-tolilamínico, que se obtuvo de 2-mercapto-4,5-benzo-1,3-tiacina mediante ebullición con p-toluidina (Ber. 27, 2433 (1894)).

Los compuestos conocidos no poseen ningún efecto farmacológico.

Se ha descubierto que se obtienen compuestos con destacada eficacia farmacodinámica, si

15. a) los aceites de mostaza fenólicos varias veces sustituidos se suman a alcohol 2-aminobencílico, que, en caso dado, puede llevar ulteriores sustituyentes en el anillo benzólico, a la correspondiente tiourea y ésta se trata con ácido, ó
20. b) los aceites de mostaza fenólicos, varias veces sustituidos, se tratan con un halogenuro 2-aminobencílico, que en el anillo benzólico puede llevar ulteriores sustituyentes, ó
25. c) las tioureas N-fenólicas, varias veces sustituidas en el anillo benzólico, se tratan con una sal de un halogenuro 2-aminobencílico, que en el anillo benzólico puede llevar ulteriores sustituyentes, ó
- d) las aminas aromáticas, varias veces sustituidas en el anillo benzólico, se reaccionan con aceite de mostaza 2-halogenometilo-fenólico, que en el anillo benzólico
- 30.



289460

se reaccionan con aceite de mostaza 2-halógenometilo-fenílico, que en el anillo benzólico puede llevar ulteriores sustituyentes, o

- e) las aminas aromáticas, varias veces sustituidas en el anillo benzólico, eventualmente en presencia de ácido,
5. se reaccionan con 2-amino-4,5-benzo-1,3-tiacinas o 2-mercapto-4,5-benzo-1,3-tiacinas o 2-alkil-mercapto-4,5-benzo-1,3-tiacinas, que en el anillo benzólico pueden llevar ulteriores sustituyentes.
10. Como sustituyentes de los componentes de reacción mencionados entran preferentemente en consideración los grupos de alquilo, arilo y aralquilo bajo, así como los grupos de alcoxi, halógeno, trihalógenometilo, nitro, acilamino, dialquilamino o de hidroxilo.
15. 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 según la estabilidad y capacidad de reacción de los componentes de cada caso. La utilización de disolventes o diluyentes es aquí conveniente, pero no necesariamente imprescindible.
20. Los productos del procedimiento se destacan por una sorprendente multiplicidad de efectos farmacodinámicos.
25. Los productos del procedimiento, así como sus sales, se han de emplear como medicamentos.

Ejemplo 1

30. A una suspensión hirviendo, bien agitada, de 24,6 g (0,2 mol) de alcohol 2-aminobencílico en 100 cm³ de

27 J



- 4 -

289460

- éter se gotea en el plazo de 15 minutos una solución de 31 g (0,2 mol) de aceite de mostaza 2,6-dimetilfenílico en 50 cm³ de éter. La tiourea se cristaliza pronto. Se agita durante una hora bajo reflujo y entonces se destila el éter. Al residuo se agregan 100 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y se hierve 30 minutos al reflujo. Después de enfriar se diluye con agua y la solución ácida se extrae varias veces con cloruro metilénico. Después de destilar el cloruro metilénico queda un residuo sólido que se recristaliza de alcohol. El hidrocioruro de la 2-(2,6-dimetilofenilamino)-4,5-benzo-6H-1,3-tiacina funde a 185-188°. El rendimiento asciende al 32 % de la teoría.
- 5.
- 10.
- 15.
- | | | | | |
|-------------|--------------------|----------|--------|---------|
| | $C_{16}H_{16}N_2S$ | . | HCl | (305,9) |
| Calculado: | C 63,05 | Cl 11,62 | N 9,19 | S 10,51 |
| Encontrado: | C 63,15 | Cl 11,82 | N 8,85 | S 10,21 |
- En forma análoga se obtiene del alcohol 2-aminobencílico y aceite de mostaza 2-metilo-2-clorofenílico la 2-(2-metilo-5-clorofenilamino)-6H-4,5-benzo-1,3-tiacina, cuyo hidrocioruro, cristalizado del ácido clorhídrico concentrado y después de recristalizar de butanol, funde a 215-221°.
- 20.
- Rendimiento: 73 % de la teoría.
- Ejemplo 2
- 25.
- 17,8 g (0,1 mol.) de hidrocioruro del cloruro 2-aminobencílico se disuelven en 75 cm³ de alcohol abs. y enfriando se mezcla con 0,1 mol de solución de etilato sódico. Después de agitar brevemente se filtra de la solución y el filtrado se mezcla con 15,5 g (0,1 mol)
- 30.
- de aceite de mostaza 2,6-dimetilfenílico. Se agita duran-



289460

- te 2 horas al reflujo y a continuación se destila el alcohol en vacío. El residuo se recristaliza en caso necesario de alcohol. El hidrocloreto de la 2-(2,6-dimetilfenilamino)-4,5-benzo-6H-1,3-tiacina funde a 185-187° y es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.
- 5.

Ejemplo 3

- 20,0 g (0,1 mol) de N-(2-metilo-5-clorofenilo)-tioúrea (obtenida del aceite de mostaza y amoníaco, punto de fusión 155°) y 17,8 g (0,1 mol) de hidrocloreto del cloruro 2-aminobencílico se mezclan bien y en el baño de aceite se calienta a 150°. Se mantiene durante 30 minutos a 150-160°. La fusión enfriada se recristaliza de butanol. El hidrocloreto de 2-(2-metilo-5-clorofenilamino)-4,5-benzo-6H-1,3-tiacina es idéntico al obtenido según el ejemplo 1.
- 10.
- 15.

Ejemplo 4

- Una solución de 9,2 g (0,05 mol) de aceite de mostaza 2-clorometilfenílico (obtenido del hidrocloreto del cloruro 2-aminobencílico con tiofosgeno en agua-cloruro etilénico a 20°, punto de ebullición 146°, rendimiento 52 %) y 6,0 g (0,05 mol) de anilina 2,6-dimetílica en 50 cm³ de xilol absoluto se agita durante dos horas al reflujo. El aceite precipitado cristaliza pronto. Se recristaliza de etanol. El producto funde a 186-188° y es idéntico al obtenido según el ejemplo 1.
- 20.
- 25.

Ejemplo 5

- Una mezcla de 19,5 g (0,1 mol) de 2-metilomercapto-4,5-benzo-6H-1,3-tiacina y 17,8 g (0,1 mol) de hidrocloreto de 2-metilo-5-cloroanilina se calienta en
- 30.



- 6 -

289460

el baño de aceite. A unos 90° comienza el desarrollo de mercaptano.

Se calienta durante 45 minutos a 120° y se agita tan pronto como la mezcla se ponga líquida. La fusión cristalosa a temperatura de ambiente se disuelve en butanol. El enfriar cristaliza el hidrocloreto de la 2-(2-metilo-5-clorofenilamino)-4,5-6H-1,3-tiacina que es idéntica al producto obtenido según el ejemplo 1 y funde a 215-220°.

10.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que el procedimiento anteriormente indicado es susceptible de modificaciones de detalle en

15.

cuanto no alteren sus principios fundamentales. También se hace constar que el invento corresponde a una prioridad de patente presentada en Alemania con fecha 5 de julio de 1.962, núm. F 37235 IVd/12p, acogiéndose por lo

20.

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 Patente de Invención en España por veinte años: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-fenilamino-4,5-benzo-6H-1,3-TIACINAS"; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1ª.- Procedimiento para la obtención de 2-fenilamino-4,5-benzo-6H-1,3-tiacinas, caracterizado porque hay aceites de mostaza fenílicos, varias veces sustituidos, se suman a alcohol 2-aminobencílico que en caso dado puede llevar otros sustituyentes en el anillo

30.

benzólico, a la correspondiente tiourea y ésta se trata



289460

con ácidos.

5. 2ª.- Procedimiento para la obtención de 2-fenilamino-4,5-benzo-6H-1,3-tiacinas, caracterizado porque aceites de mostaza fenílicos, varias veces sustituidos, se tratan con un halogenuro 2-aminobencílico, que en el anillo benzólico puede llevar ulteriores sustituyentes.
10. 3ª.- Procedimiento para la obtención de 2-fenilamino-4,5-benzo-6H-1,3-tiacinas, caracterizado porque tióúreas N-fenílicas, varias veces sustituidas en el anillo benzólico, se tratan con una sal de un halogenuro 2-aminobencílico, que en el anillo benzólico puede llevar otros sustituyentes,
15. 4ª.- Procedimiento para la obtención de 2-fenilamino-4,5-benzo-6H-1,3-tiacinas, caracterizado porque varias veces sustituidas en el anillo benzólico, se hacen reaccionar con aceite de mostaza 2-halógenometilfenílico, que en el anillo benzólico puede llevar ulteriores sustituyentes.
20. 5ª.- Procedimiento para la obtención de 2-fenilamino-4,5-benzo-6H-1,3-tiacinas, caracterizado porque las aminas aromáticas varias veces sustituidas en el anillo benzólico se hacen reaccionar, eventualmente en presencia de ácidos, con 2-amino-4,5-benzo-1,3-tiacinas o 2-mercaptano-4,5-benzo-1,3-tiacinas o 2-alkilomercaptano-4,5-benzo-6H-1,3-tiacinas, que en el anillo benzólico pueden llevar ulteriores sustituyentes.
25. 6ª.- Procedimiento para la obtención de 2-fenilamino-4,5-benzo-6H-1,3-tiacinas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.
- 30.

- 8 -

27



289460

Esta memoria consta de ocho hojas, escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 JUN. 1963

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
P. P.