



327432

327432

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

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brüning,
de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (M) - Hoechst (República
Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS".

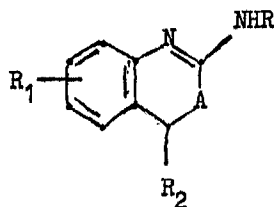
- - - - -

Memoria descriptiva

El invento se refiere a nuevos derivados de 3,1-benzotiazina y
3,1-benzoxazina con valiosas propiedades farmacéuticas y a procedi-
mientos para su preparación.

Se ha descubierto que se obtienen compuestos heterocíclicos de la
fórmula general I

5



I

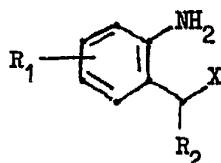
10

327432



en la que A representa oxígeno o azufre, R representa hidrógeno, un grupo alcoholo, cicloalcoholo, alqueno, cicloalqueno, arilo, aralcoholo o un grupo dialcoholaminoalcoholo de bajo peso molecular, pudiendo el grupo dialcoholamino estar también cerrado, para formar el anillo, eventualmente a través de un átomo de oxígeno o de azufre o de un grupo metilimino o bencilimino, R₁ representa átomos de hidrógeno o halógeno, grupos metoxi, trifluorometilo o nitro y R₂ representa restos alcoholo, aralcoholo o arilo, pudiendo el anillo fenílico del resto aralcoholo o arilo estar sustituido por átomos de halógeno, grupos metoxi, trifluorometilo o nitro, y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, si
a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

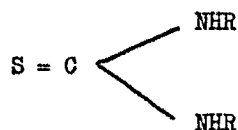
25



II

30

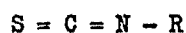
en la que R₁ y R₂ tienen la significación mencionada y X representa un átomo de cloro o de bromo, un grupo hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi, alcohilitio o alcanoiloxi, con tioureas de la fórmula general IIIa



IIIa

35

en la que R tiene la significación anterior y los dos restos R pueden ser iguales o diferentes, o con isotiocianatos de la fórmula general IIIb



IIIb

en la que R tiene la significación anterior o con sustancias formadoras de isotiocianatos correspondientes, eventualmente con adición de ácidos y/o



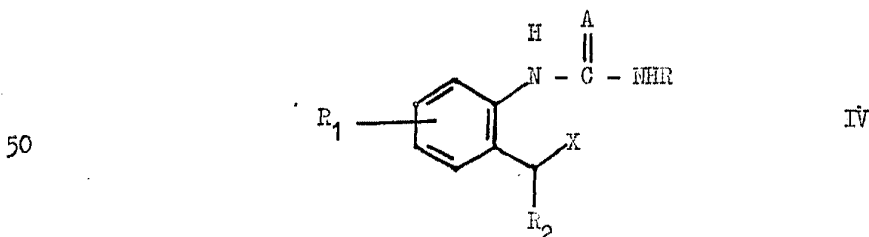
327432

40 sustancias que separan agua o se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II en la que X es un átomo de cloro o de bromo, un grupo hidroxilo, alcoxi o alcanciloxi, con isocianatos de la fórmula general IIIc



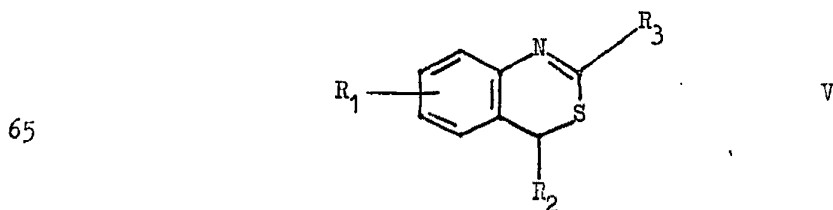
45 en la que R tiene la significación anterior, o con sustancias formadoras de isocianatos correspondientes, eventualmente con adición de ácidos y/o sustancias que separan agua,

b) o se tratan compuestos de la fórmula general IV



55 en la que A, X, R, R₁ y R₂ poseen la significación anterior, o derivados funcionales correspondientes de estas ureas o tioureas, eventualmente con tratamiento con ácido simultáneo o subsiguiente, con sulfuro de hidrógeno, sulfuros inorgánicos o sustancias que separen agua, si A significa un átomo de oxígeno, o se hacen reaccionar con sustancias que separen azufre, o

60 c) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general V



en la que R₁ y R₂ tienen la significación anterior y R₃ es un átomo de



cloro o de bromo, un grupo amino, sulfhidrilo o S-alcoholo, con aminas de la fórmula general VI o sus sales,

70



VI

donde R' posee la significación de R con excepción de hidrógeno, o
d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general V, donde R₁ y R₂ tienen la significación anterior y R₃ significa el grupo amino, con un derivado reactivo de un alcohol de la fórmula general VII

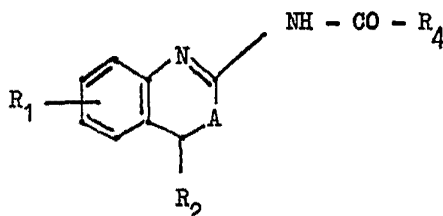
75



VII

en la que R' tiene la significación anterior, o
e) se reducen compuestos de la fórmula general VIII

80



VIII

85

en la que A, R₁ y R₂ tienen la significación anterior y R₄ significa un grupo alcoholo, alquenoilo, arilo, aralcoholo, halógenoalcoholo o dialcoholamino de bajo peso molecular que, en el sentido de la significación de R, puede también estar cerrado para formar el anillo, realizándose esta reducción con hidruros metálicos complejos y, caso de que R₄ signifique un resto de halógenoalcoholo, el compuesto VIII se hace reaccionar antes o después de reducción del grupo acilo con dialcoholaminas que, en el sentido de la significación de R, pueden también estar cerradas para formar el anillo, o

90

f) compuestos de la fórmula general II, en la que X significa un átomo

95

de cloro o de bromo, un grupo hidroxilo, alcoxi o alcanciloxi, y R₁ y R₂

327432



tienen la significación anterior, se hacen reaccionar con cianuros de halógeno de la fórmula general IX



IX

- 100 en la que Y representa un átomo de cloro o de bromo o de yodo, eventualmente con tratamiento con ácido subsiguiente, o
- g) compuestos de la fórmula general I, en la que A significa un átomo de oxígeno, y R, R₁ y R₂ tienen la significación anterior, se hacen reaccionar con sulfuro de hidrógeno o sulfuros inorgánicos y eventualmente los compuestos básicos obtenidos se transforman en sus sales por adición de
- 105 ácido por tratamiento con ácidos inorgánicos u orgánicos.
- Para la reacción según a) pueden emplearse como sustancias de partida de la fórmula general II por ejemplo, 2-amino-benzhidroles. Citarémos de ellos: 2-amino-benzhidrol, 2-aminofluorobenzhidroles, 2-amino
- 110 clorobenzhidroles, en especial 2-amino-5-clorobenzhidrol, 2-aminobromo benzhidroles, 2-amino-metoxibenzhidroles, 2-amino-trifluorometilbenzhi
- droles, 2-aminonitrobenzhidroles, en especial 2-amino-5-nitro-benzhidrol, 2-amino-metoxiclorobenzhidroles, 2-amino-nitro-bromobenzhidroles, 2-amino-
- 115 trifluorometil-nitrobenzhidroles, 2-amino-trifluorometilclorobenzhidroles, pudiendo los citados sustituyentes mencionados anteriormente después del
- "2-amino" hallarse en posiciones 3-, 4-, 5- o 6- de uno de los anillos bencénicos y/o en posiciones 2'-, 3'- ó 4'- del otro anillo bencénico, así como 2-amino-clorodimetoxibenzhidroles, 2-amino-nitro-cloro-fluoro-
- benzhidroles o 2-amino-metoxi-diclorobenzhidroles, pudiendo, de los
- 120 sustituyentes mencionados anteriormente después del "2-amino", en cada caso, estar uno en posición 3-, 4-, 5- ó 6- del anillo bencénico que lleva el grupo amino y dos en posición 2'-, 3'-, 4'-, 5'- ó 6'- del otro anillo bencénico. Además pueden emplearse los éteres O-alcohólicos inferiores correspondientes a los mencionados benzhidroles, como éter 2-amino-
- benzhidrilmetílico, éter 2-amino-benzhidril-etílico o los ésteres corres-
- 125 pondientes con ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo, los acetatos o los propionatos de los mencionados benzhidroles. Los ha-

327432



130 luros correspondientes, como 2-amino-fenil-fenil-cloro- (o -bromo-)-meta
no, así como los compuestos sustituidos de manera correspondiente en los
restos fenilicos, pueden asimismo emplearse para la preparación de benzo-
tiazinas, así como los correspondientes mercaptanos y alcohol inf.-tíoéte
res, como 2-amino-fenil-fenil-metilmercaptano o los correspondientes alco
hilitioésteres inferiores.

135 Además, entran en consideración como sustancias de partida de la fór-
mula general II alfa-alcohol-2-amino-bencilalcoholes, alfa-naftil-2-aminoben
cilalcohol y alfa-aralcohol-2-amino-bencil-alcoholes. De ellos mencionaremos:
alcohol alfa-metil-2-aminobencílico, alcoholes alfa-metil-2-amino-fluoroben
cílicos, alcoholes alfa-metil-2-aminoclorobencílicos, alcoholes alfa-metil-2-
140 amino-bromo-bencílicos, alcoholes alfa-metil-2-amino-metoxi-bencílicos, alco
holes alfa-metil-2-amino-trifluorometilbencílicos, alcoholes alfa-metil-2-
aminonitro-bencílicos, alcohol alfa-etil-2-amino-bencílico, alcoholes alfa-
etil-2-aminoclorobencílicos, alcoholes alfa-etil-2-amino-metoxi-bencíli-
cos, alcoholes alfa-etil-2-amino-trifluorometilbencílicos, alcoholes alfa-
etil-2-amino-nitrobencílicos, alcohol alfa-propil-2-amino-bencílico, al-
coholes alfa-propil-2-aminoclorobencílicos, alcoholes alfa-propil-2-amino-
145 nitrobencílicos, alcohol alfa-isopropil-2-aminobencílico, alcoholes alfa-
isopropil-2-aminobromobencílicos, alcoholes alfa-isopropil-2-amino-meto-
xibencílicos, alcohol alfa-butil-2-amino-bencílico, alcoholes alfa-butil-
2-aminoclorobencílicos, alcohol alfa-isobutil-2-aminobencílico, alcoho-
les alfa-isobutil-2-aminoclorobencílicos, alfa-naftil-2-aminobencilalcohol,
150 alcohol alfa-bencil-2-aminobencílico, alcoholes alfa-bencil-2-aminocloroben-
cílicos, alcoholes alfa-bencil-2-aminometoxibencílicos, pudiendo también los
sustituyentes mencionados anteriormente después del "2-amino" hallarse en
las posiciones 3-, 4-, 5- ó 6- del anillo bencénico.

155 Pueden emplearse, además, los O-alcoholéteres inferiores correspon-
dientes a los mencionados alcoholes bencílicos o los ésteres correspon-
dientes con ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo, los
acetatos o propionatos de los mencionados alcoholes bencílicos.

160 Los haluros correspondientes, como metil-2-amino-fenil-cloro (o
-bromo-)-metano, así como los compuestos correspondientes sustituidos
en el resto fenilo, pueden asimismo emplearse para la preparación de



327432

benzotiazinas y también los correspondientes mercaptanos y alcohol inf. tioésteres como alfa-metil-2-amino-bencil-mercaptano o los correspondientes tioésteres de alcohol inferior.

165 Las sales de los compuestos básicos arriba citados con ácidos energicos como ácidos halohídricos, ácido sulfúrico así como ácidos benceno- y toluenosulfónicos, pueden emplearse también como sustancias de partida.

170 Como sustancias de partida de la fórmula general IIIa pueden utilizarse tiourea y sus derivados N-mono-sustituídos y N,N'-disustituídos, como N-metil-, N-etil-, N-propil-, N-isopropil-, N-butil-, N-isobutil-,
175 N-hexil-, N-ciclohexil-, N-alil-, N-ciclohexenil-, N-fenil-, N-bencil-, N-dietilaminoetil-, N-dimetilaminopropil-, N,N'-dimetil-, N,N'-dietil-, tioureas, mientras que como sustancias de partida de la fórmula general IIIb pueden emplearse isotiocianatos, como isotiocianatos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, hexilo, ciclohexilo, alilo, ciclo
180 pentenilo, fenilo, bencilo, dimetilo-aminoetilo, piperidinoetilo, morfolinotilo, N-metilpiperazinoetilo, dietilaminopropilo, pirrolidinopropilo, tiamoforfolinopropilo, N-bencilpiperazinopropilo. Además, en lugar de los isotiocianatos pueden emplearse también sustancias formadoras de isotiocianatos, como los correspondientes tiouretanos o ésteres de ácidos ditiocarbámicos.

185 Como sustancias de partida de la fórmula general IIIc pueden emplearse ácido isociánico e isocianatos como isocianatos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, hexilo, ciclohexilo, alilo, ciclohexenilo, fenilo, bencilo, dimetilaminopropilo, y además entran en consideración sustancias formadoras de isocianatos (véase Houben Weyl, "Methoden der organischen Chemie" 4ª ed., vol. 8, páginas 119-127), como los correspondientes cloruros de ácido carbámico y uretanos.

190 La reacción de los compuestos de la fórmula general II así como sus sales por adición de ácido con las tioureas de la fórmula general IIIa según a) se realiza a temperaturas de 20 a 250°, preferiblemente de 80 a 180°.

Se trabaja en presencia de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, y además ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos car-

327432



195 boxílicos alifáticos inferiores, como ácido fórmico y ácido acético, ácidos
halocarboxílicos, como ácido cloracético, ácido trifluoracético así como
ácidos benceno y tolueno-sulfónicos o sus mezclas. También, eventualmente,
se puede trabajar en presencia de sustancias que separen agua, por ejemplo,
haluros y anhídridos de ácidos inorgánicos, como tricloruro de fósforo,
200 tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o pen-
tóxido de fósforo, y además cloruro de cinc o fluoruro de boro.

Las sales de isotiouonio que se producen en la reacción de compuestos
de la fórmula general II con tioureas de la fórmula IIIa y que corresponden
a la fórmula general II, en la que X representa el resto $-S-C(NH_2)_2-NH_2^+$,
205 no se aislan por lo general, ya que se transforman fácilmente en los pro-
ductos del procedimiento en las condiciones de la reacción.

La reacción de los compuestos de la fórmula general II con los compues-
tos de la fórmula general IIIb y IIIc se realiza a temperaturas de 0 y 200°,
preferiblemente de 20 a 130°. Los derivados de urea y de tiourea formados
210 como productos intermedios, que se pueden aislar si se desea como produc-
tos intermedios, se transforman adecuadamente a continuación por tratamien-
to de la mezcla de reacción o de los compuestos intermedios aislados con
ácidos inorgánicos u orgánicos o con sustancias que separan agua, en los
productos del procedimiento, pudiendo ser ventajoso según la velocidad de
215 la reacción el uso de temperaturas aumentadas.

Como disolventes o diluyentes adicionales pueden emplearse eventual-
mente agua, alcoholes inferiores como metanol, etanol, isopropanol, éteres
como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, y además glicol, éteres
mono-metílico y -etilico de glicol, di- y trietilenglicol, así como hidro-
220 carburos aromáticos, como benceno, tolueno, xileno o hidrocarburos clorados,
como clorobenceno, cloroformo, tricloretileno o tetracloroetano, determinán-
dose la elección del disolvente o diluyente adecuado por la estabilidad y
reactividad de los componentes de la reacción en cada caso.

Para la reacción de los haluros de benzhidrido de la fórmula general
225 II (X = Cl, Br) o de sus sales por adición de ácido con los compuestos de
las fórmulas generales IIIa, IIIb y IIIc no se necesita en general la pre-
sencia de ácidos o de sustancias separadoras de agua para la ciclación de
los derivados de urea o de tiourea intermedios. Estas reacciones pueden



327432

- 230 realizarse mejor en estado fundido o por calentamiento en un disolvente apropiado.
- 235 Los tiempos de reacción son variables dentro de amplios límites según la reactividad de los componentes y la temperatura elegida. Para el tratamiento ulterior pueden aislarse directamente los productos de reacción, que en su mayor parte se obtienen como sales, de la fórmula general I, eventualmente después de concentrar la solución y, si se desea, pueden transformarse en las bases libres por tratamiento subsiguiente con álcali. También se puede hacer alcalina la mezcla de reacción antes del aislamiento, con lo cual los productos del procedimiento pueden aislarse de la manera usual en la forma de las bases libres.
- 240 A las materias de partida de la fórmula general IV necesarias para la reacción según b), en cuya fórmula A representa un átomo de oxígeno, se llega haciendo reaccionar, por ejemplo, compuestos de la fórmula general II, en la cual X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi, alcanoiloxi o alcoholitio, con isocianatos de la fórmula
- 245 general $R-N=C=O$, teniendo R la significación antes definida.
- 250 En lugar de compuestos de la fórmula general IV pueden emplearse en la reacción según b) también derivados funcionales de estas ureas, por ejemplo, compuestos que, en lugar de la agrupación de urea, contengan sus etapas anteriores, como el grupo carbodiimida, el grupo guanidino o el grupo de amidina de ácido cloro-fórmico, para llegar a los productos del procedimiento.
- 255 Al paso que el tratamiento del mencionado compuesto de la fórmula IV con ácidos o sustancias que separan agua conduce a benzoxazinas, con sulfuro de hidrógeno o sulfuros inorgánicos como sulfuros alcalinos o penta sulfuro de fósforo o sus mezclas se obtienen las correspondientes benzotiazinas. Esta reacción se realiza a temperaturas de 50 a 200°, con preferencia de 80 a 160°, eventualmente con adición de ácido y empleo de un disolvente orgánico, por ejemplo, un hidrocarburo aromático como benceno, tolueno o xileno o un hidrocarburo clorado alifático o aromático,
- 260 como tetracloruro de carbono, tetracloreto o clorobenceno. Es especialmente ventajoso, sin embargo, el empleo de piridina como disolvente. Según el punto de ebullición del disolvente empleado así como la temperatura de reacción necesaria, en especial al emplear sulfuro de hidrógeno,



327432

la reacción puede eventualmente llevarse a cabo bajo presión.

265 Las ureas de la fórmula general IV, en la que X representa el grupo sulfhidrilo, pueden también transformarse en los productos del procedimiento por reacción con sustancias que separan agua, como haluros y anhídridos de ácidos inorgánicos.

270 Se llega a los materiales de partida necesarios para la reacción según b) de la fórmula general IV en la que A significa un átomo de azufre, haciendo reaccionar compuestos, por ejemplo, de la fórmula general II con isotiocianatos de la fórmula general $R-N=C=S$, en la que R tiene la significación antes dada. Para ello pueden entrar en consideración isotiocianatos como los isotiocianatos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, hexilo, ciclohexilo, alilo, ciclopentenilo, fenilo, bencilo, dimetilaminoetilo, piperidinoetilo, morfolinoetilo, N-metilpiperazinoetilo, dietilaminopropilo, pirrolidinopropilo, morfolinopropilo, N-bencilpiperazinopropilo. Entran en consideración además, en lugar de los isotiocianatos, también sustancias formadoras de isotiocianatos (véase Houben Weyl, "Methoden der organischen Chemie", 4ª edi., vol. 9, 275 páginas 867-878), como los correspondientes tiouretanos o ésteres de ácido ditiocarbámico.

280 La eliminación del azufre de las tioureas de la fórmula general IV se realiza por reacción con sustancias que separan el azufre, como óxidos de metales pesados o sales de metales pesados, por ejemplo, óxido de mercurio, óxido de plata, óxido de plomo, trióxido de arsénico, acetato de plomo, nitrato de plata, cloruro de mercurio o con agentes oxidantes como hipoclorito sódico. Las carbodiimidas que se producen entonces como productos intermedios no se aíslan, en general, sino que, por ejemplo, en el caso de los compuestos de la fórmula general IV, en la que 290 X significa el grupo hidroxilo, se transforman fácilmente en las condiciones de la reacción en los productos del procedimiento, al paso que en el caso de los compuestos de la fórmula general IV, en la que X es un grupo alcoxi o alcanciloxi, es necesario el tratamiento simultáneo o subsiguiente con ácidos orgánicos o inorgánicos.

295 La reacción se lleva a cabo a temperaturas de 20-200°, preferiblemente de 50-120°; los tiempos de reacción varían entre 15 minutos y 30 horas.



327432

300 Como medios en los cuales tiene lugar la reacción, se emplean agua, alcoholes inferiores, como metanol, etanol, isopropanol, éteres como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y además glicol, éteres mono-
305 metílico y mono-etílico de glicol, hidrocarburos aromáticos, como benzol, tolueno, xileno, hidrocarburos clorados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloretano, tricloroetileno, así como acetona o sulfuro de carbono o sus mezclas, determinándose la elección del disolvente apropiado por la estabilidad y la reactividad de los compuestos y los productos de la reacción en cada caso.

310 Los compuestos de la fórmula general V, tal como se requirieron como materiales de partida para la reacción con las aminas de la fórmula VI o sus sales según c), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II según a) con tiourea. De este modo se obtienen compuestos de la fórmula V, en la cual R_3 significa el grupo amino. Si se hacen reaccionar con sulfuro de carbono o xantogenatos alcalinos en presencia de bases, como hidróxidos alcalinos, compuestos de la fórmula general II, en la que X es un átomo de halógeno, el grupo hidroxilo, sulfhidrilo o un grupo alcanciloxi (por ejemplo, en analogía con J. pharmaz. Soc. Japan, 57, 54 (1937); C. 1937 II, 2840) se producen compuestos de la fórmula general V, en la que R_3 significa el grupo sulfhidrilo. Los compuestos mercapto obtenidos pueden eventualmente alcoholarse, obteniendo R_3 la significación del grupo S-alcoholo. Los compuestos de la fórmula general V, en la que R_3 significa un átomo de cloro o de bromo, son accesibles, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula general V, en la que R_3 significa el grupo amino, con ayuda de la reacción de Sandmeyer (por ejemplo, en analogía con Helv. chim. Acta 32 63-68 (1949)).

325 La reacción según c) que conduce a la producción de derivados de 3,1-benzotiazina, se realiza a temperaturas entre 20 y 250°, preferiblemente entre 80 y 200°, con una duración de la reacción de 15 minutos a 24 horas, dependiendo la selección de las condiciones de la reacción de la reactividad del compuesto empleado de la fórmula general V. El empleo
330 de un disolvente o diluyente, sin embargo, no es absolutamente necesario en este caso. Como disolventes entran en consideración principalmente

327432



335 hidrocarburos aromáticos, como el benceno, tolueno y los xilenos, hidrocarburos clorados alifáticos y aromáticos, como cloroformo, tetraclore-

340 tano, clorobenceno, y además éteres como tetrahidrofurano, dioxano éter di-metílico de glicol y éter y dietílico de dietilenglicol, y además puede emplearse como disolvente un exceso de la amina utilizada para la reacción. Según el punto de ebullición de la amina empleada y del disolvente así como de la temperatura de reacción necesaria la reacción ha de llevarse eventualmente a cabo en recipiente cerrado.

340 Para la preparación de las benzotiazinas de la fórmula I por reacción de compuestos de la fórmula general V, donde R_3 significa el grupo amino, según d), con derivados reactivos de alcoholes de la fórmula general VII, entran en consideración como derivados de alcoholes en especial sus haluros, como cloruros, bromuros, yoduros y además los sulfatos correspondientes, carbonatos y alcohol- o aril-sulfonatos, por ejemplo, 345 yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, yoduro de etilo, bromuro de bencilo, bromuro de alilo, cloruro de dimetilaminoetilo, cloruro de piperidino propilo, bis-(dietilaminoetilcarbonato), sulfonato de etiltolueno. La alcoholación se realiza de la manera usual en presencia de agentes de 350 condensación básicos, como carbonatos e hidróxidos alcalinos, alcoholatos alcalinos, amidas alcalinas y alcalino-térreas y los hidruros alcalinos y alcalinotérreas.

355 Para la reacción según e) se emplean como sustancias de partida derivados de 2-acilaminobenzotiazina o de -benzoxazina sustituidos eventualmente por los restos R_1 y R_2 , por ejemplo, los correspondientes derivados acilamino alifáticos como de 2-acetilamino-, 2-propionilamino-, 2-butirilamino-, 2-crotonilamino- o derivados acilamino aromáticos, como de 2-benzoilamino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina o -benzoxazina. Pueden emplearse también compuestos acílicos alifáticos halogenados, por ejemplo, 360 derivados de 2-cloroacetilo, 2-cloro-propionilo-, 2-clorobutirilo-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina o-benzoxazina, como sustancias de partida.

365 Estos compuestos acílicos se preparan del modo usual por acilación de los derivados de 2-aminobenzotiazina o-benzoxazina, por ejemplo por la acción de cloruros de ácido como cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de crotonilo o de los correspondientes anhídridos, como anhídrido del ácido acético, anhídrido del ácido propiónico, sobre 2-amino-

327432



370 4-fenil-4H-3,1-benzotiazinas o-benzoxazinas eventualmente sustituidas por R₁ y R₂. Los compuestos acílicos, en especial los compuestos acílicos halogenados, pueden obtenerse también por reacción de estos derivados de 2-aminobenzotiazina o-benzoxazina con los ácidos carboxílicos correspondientes en presencia de un agente que separe agua, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida.

375 Además, pueden emplearse como sustancias de partida compuestos acílicos básicamente sustituidos como derivados de 2-dialcoholamino-acetil-amino-, 2-dialcohol-aminopropionil-amino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina o-benzoxazina, habiendo de entenderse como resto dialcoholamino grupos dialcoholamino de bajo peso molecular, preferiblemente grupos dimetilamino o dietil-amino y los correspondientes derivados de piperidino-, pirrolidino-, N-metilpiperazino, morfolino-, N-bencilpiperazino-acilamino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina o-benzoxazina.

380 La reducción de los derivados acílicos se realiza según el procedimiento de acuerdo con el invento de la manera usual con hidruros metálicos complejos, en especial hidruro de litio-aluminio, en disolventes indiferentes, preferiblemente éteres como dioxano, éter etílico, 385 tetrahidrofurano, eventualmente en mezcla con hidrocarburos aromáticos a temperaturas de 0° hasta el punto de ebullición del disolvente empleado.

390 Si se emplean compuestos acílicos halogenados, los mismos pueden hacerse reaccionar primero con las aminas correspondientes, como dimetil-amina, dietilamina, dipropilamina o con las aminas heterocíclicas correspondientes como piperidina, pirrolidina, morfolina, N-metilpiperazina, o N-bencilpiperazina o se reducen primero de la manera descrita y a continuación los compuestos de halógeno-alcoholo obtenidos se hacen reaccionar con las citadas aminas de la manera usual. Entonces 395 es ventajoso el empleo de un exceso de amina para fijar el haluro de hidrógeno que queda en libertad.

400 La reacción de los compuestos de la fórmula general II con cianuros de halógeno según f) que conduce exclusivamente a benzoxazinas, se lleva a cabo preferiblemente en presencia de bases débiles, por ejemplo, sales alcalinas o alcalino-térreas de ácidos grasos como acetato sódico, carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos de metales alcalinos y alcal-

327432



lino-térreos, a temperaturas de -20 a 100° y tiempos de reacción de 30 minutos a 30 horas. Como disolventes y diluyentes sirven por ejemplo alcoholes inferiores, como metanol, etanol, isopropanol, éteres como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, hidrocarburos clorados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloretano, clorobenceno, y además acetona y piridina o sus mezclas. Los derivados de cianamida que se producen en fase intermedia se transforman espontáneamente o por tratamiento con ácidos, con cierre del anillo en los productos del procedimiento.

Para la preparación de benzotiazinas de la fórmula I es apropiado también el procedimiento citado en g). Como sustancias de partida de la fórmula I, en la que A representa un átomo de oxígeno, entran en consideración, por ejemplo: 2-amino-4-fenil-4H-3,1-benzoxazina, 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina, 2-metilamino-4-fenil-4H-3,1-benzoxazina, 2-etilamino-4-fenil-5-cloro-4H-3,1-benzoxazina, 2-bencilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina, 2-etilamino-4-fenil-5-cloro-4H-3,1-benzoxazina, 2-metilamino-4-fenil-6-bromo-4H-3,1-benzoxazina, 2-etilamino-4-(p-metoxifenil)-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina, 2-etilamino-4-(p-clorofenil)-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina, 2-etilamino-4-(o-fluorofenil)-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina, 2-etilamino-4-fenil-7-cloro-4H-3,1-benzoxazina, 2-bencilamino-4-fenil-6-metoxi-4H-3,1-benzoxazina, 2-amino-4-metil-4H-3,1-benzoxazina, 2-etil-4H-3,1-benzoxazina, 2-metilamino-4-etil-4H-3,1-benzoxazina, 2-etilamino-4-metil amino-4-metil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina, 2-ciclohexilamino-4-metil-6-metoxi-4H-3,1-benzoxazina.

La reacción de estos compuestos con sulfuro de hidrógeno o con sulfuros inorgánicos como sulfuros alcalinos o sulfuros de fósforo, preferiblemente sulfuro de fósforo-(V) o con sus mezclas, se realiza a temperaturas de 50-200°, preferiblemente de 80-160°, eventualmente empleando un disolvente orgánico como piridina, un hidrocarburo aromático como benceno, tolueno o xileno, o un hidrocarburo clorado alifático o aromático como tetracloruro de carbono, tetracloretano o clorobenceno. Según el punto de ebullición del disolvente empleado, así como según la temperatura de reacción necesaria, en especial cuando se emplea sulfuro de hidrógeno, la realización ha de realizarse eventualmente a presión.



327432

440 Los productos del procedimiento pueden transformarse, como compues-
tos básicos, con ayuda de ácidos inorgánicos u orgánicos, en las sales
correspondientes. Como ácidos inorgánicos entran en consideración, por
ejemplo: ácidos halohídricos, como clorhídrico y bromhídrico así como
ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido amidosulfónico. Como ácidos
orgánicos citaremos a modo de ejemplo: ácido acético, ácido propióni-
co, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido fumárico, áci-
do maleico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido ben-
zoico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido acetúrico, ácido oxietano
445 sulfónico, y ácido etilendiaminotetraacético, ácido embónico, ácido naftalin
disulfónico o ácido toluenosulfónico.

450 Los productos del procedimiento poseen, con una toxicidad en parte ex-
traordinariamente reducida, valiosas propiedades farmacológicas, en especial
tienen tanto una acción depresora central como también actividad excitante,
tranquilizante, reforzadora de la noradrenalina, prolongadora de la narcosis
y, además, por ejemplo, también acción analgésica y espasmolítica.

455 Los productos del procedimiento, en especial, los derivados de benzo-
tiazina, como por ejemplo, 2-etil-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotia-
zina (DL_{50} : > 6 g/kg, en ratones por vía oral), en lo que respecta a su
acción depresora central, por ejemplo son claramente superiores al com-
puesto conocido de estructura similar, la 2-etilamino-4H-3,1-benzotiazina
(DL_{50} : 800 mg/kg). Poseen además una notable actividad posterior depre-
sora central. A las demás cualidades de acción que caracterizan a los pro-
ductos del procedimiento, pertenecen tanto propiedades prolongadoras de
460 la narcosis y reforzamiento de la acción fisiológica de las catecol-aminas,
como los efectos anticatalépticos que corresponden en el hombre a la ac-
ción timoléptica. Las propiedades últimamente citadas son especialmente
perceptibles en el caso de los derivados de benzoxazina, por ejemplo, la
2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina (DL_{50} : 600 mg/kg en ratones,
465 por vía oral), mientras que faltan en absoluto, por ejemplo, en la conocida
2-etilamino-4H-3,1-benzoxazina (DL_{50} : 320 mg/kg).

470 La acción depresora central fué examinada por registro de la motili-
dad espontánea y provocada en el ratón y por el ensayo de somnolencia
(Nieschulz, O. y col., Arzneimittelforschung 6, 651 (1956)) y la influen-
cia sobre la narcosis fué examinado del modo usual. La interrupción o anu-

327432



475 lación de la catalepsia provocada en el ratón por 2-oxo-3-isobutil-9,
10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11b H-benzo[alfa]-quinolizina (tetra
benazina) fué probada en una modificación de la disposición de ensayo
de von Sulser y col. (Fed. Proc., 19, 268 (1960) y Ann. N.Y. Acad. Sci.
96, 279 (1962). La prueba de la acción potenciadora de la noradrenalina
se realizó en la tensión sanguínea de gatos.

480 Los productos del procedimiento pueden emplearse como tales o en la
forma de las sales correspondientes, eventualmente con adición de exci-
pientes farmacéuticos usuales. Los preparados farmacéuticos pueden hacerse
en forma de tabletas, grageas, cápsulas o supositorios y también pueden
administrarse en forma líquida, como soluciones, suspensiones o emulsiones.
485 Como excipientes farmacéuticos usuales entran en consideración aquellas
sustancias que no reaccionan con los productos del procedimiento, por
ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco,
aceites vegetales, polialcohilenglicoles, y otras. Pueden ser esteriliza-
dos y/o recibir la adición de estabilizadores. Los preparados farmacéuti-
cos pueden contener también otras sustancias terapéuticamente útiles.

490 Los productos del procedimiento sirven para el tratamiento de estados
psíquicos, por ejemplo, depresiones, psiconeurosis, disgustos y estados
de angustia de génesis neurótica y psicótica.

Ejemplo 1

2-amino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina

39,8 g de 2-aminobenzhidrol y 15,2 g de tiourea se hierven a reflujo
con agitación durante una hora y media en 100 ml de ácido bromhídrico.
495 Después de enfriar, la mezcla de reacción se hace alcalina con lejía de
sosa cáustica diluída y se extrae varias veces con éter. La solución eté-
rica lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, se concentra por eva-
poración y el residuo sólido que queda se recristaliza desde benceno/éter
de petróleo. Se obtienen de este modo 40,8 g (85% de la teoría) de 2-amino-
500 4-fenil-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f.
148-149°.

Ejemplo 2

2-metilamino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina

505 30 g de 2-aminobenzhidrol se disuelven en 450 ml de éter y se calien-
tan con 11 g de isotiocianato de metilo durante 1 hora a reflujo. A conti-



327432

510 nuación se evapora el éter y el residuo se hierve con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 30 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se diluye con agua, se alcaliniza con lejía de sosa cáustica diluída y se extrae varias veces con benceno. De la solución bencénica lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, se obtiene, después de expulsar el disolvente en el vacío, 2-metilamino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina en forma de aceite amarillento que solidifica pronto en forma cristalizada. La recristalización desde benceno/éter de petróleo da 29,5 g (78% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 99-100°.

515 Ejemplo 3

2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

520 46,7 g de 5-cloro-2-aminobenzhidrol y 15,2 g de tiourea se calientan a reflujo en 100 ml de ácido bromhídrico del 48% durante 1 hora con agitación. Después de la disolución inicial comienza a separarse pronto el bromhidrato de la 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de precipitado cristalizado que, después de enfriar, se aísla por filtración con succión, se lava con acetona y se recristaliza desde etanol. Se obtienen así 60,2 g (84% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 277-278° (descomposición).

525 Para la preparación de la base libre no es preciso aislar el citado bromhidrato. Se diluye en este caso la mezcla de reacción con la cantidad de agua suficiente para la disolución de la sal y se alcaliniza con lejía de sosa cáustica diluída. Después de filtrar con succión el precipitado y recristalizar desde benceno/éter de petróleo o desde etanol, se obtienen 48,5 g (88% de la teoría) de 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 170-171°.

530 Ejemplo 4

2-amino-4-fenil-6-bromo-4H-3,1-benzotiazina

535 Por reacción de 27,8 g de 5-bromo-2-aminobenzhidrol con 7,6 g de tiourea en 50 ml de ácido bromhídrico al 48% análogamente al ejemplo 3, se obtienen 26 g (81% de la teoría) de 2-amino-4-fenil-6-bromo-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 198-199°.

Ejemplo 5

2-metilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

540 a) una solución de 46,7 g de 5-cloro-2-amino-benzhidrol en 500 ml de éter



327432

545 recibe la adición de 18,3 g de isotiocianato de metilo y se conserva durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se destila aproximadamente 2/3 del disolvente en el vacío y se aísla el precipitado cristalizado por filtración con succión. Se obtienen de este modo 50,5 g (83% de la teoría) de N-metil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxibencil)]-fenil-tiourea de p. de f. 164-165°.

550 b) 30,6 g de la tiourea obtenida según a) se hierven a reflujo durante 1 hora con agitación en 100 ml de ácido bromhídrico del 48%. La mezcla de reacción enfriada se alcaliniza con lejía de sosa cáustica diluída y se extrae varias veces con ácido acético. Después de expulsar por evaporación el disolvente en el vacío queda un aceite amarillento, que, al cabo de algún tiempo, solidifica cristalizando. Por recristalización desde benceno/éter de petróleo, se obtienen 25,6 g (89% de la teoría) de 2-metil-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina como cristales incoloros de p. de f. 109,5-110,5°.

560 c) 23,4 g de 5-cloro-2-aminobenzhidrol y 7,3 g de isotiocianato de metilo se hierven a reflujo durante 2 horas con agitación en 50 ml de ácido bromhídrico al 48%. A continuación la mezcla de reacción se trabaja como se ha descrito en b) y el producto de reacción obtenido se cromatografía para su purificación en óxido de aluminio básico, actividad III, empleando benceno como eluyente. La 2-metil-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina obtenida de este modo funde a 109,5-110,5° y es idéntica al compuesto descrito en b). El rendimiento asciende a 20,7 g (72% de la teoría).

Ejemplo 6

565 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

570 a) 35 g de 5 cloro-2-aminobenzhidrol se calientan junto con 26 g de isotiocianato de etilo durante 5 minutos sobre baño de vapor y a continuación se dejan reposar durante la noche a temperatura ambiente. La papilla cristalizada producida se hierve con 75 ml de benceno para eliminar el isotiocianato en exceso. Se obtienen así 43 g (89% de la teoría) de N-etil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxibencil)]-fenil-tiourea como cristales incoloros de p. de f. 147-148° que permanece también constante después de recristalizar desde acético/éter de petróleo.

575 b) 32 g de la tiourea obtenida según a) se calientan con ácido bromhídrico como se ha descrito en el ejemplo 5b), obteniéndose 25,6 g (85% de la teo-



327432

ría) de 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 118-120^a.

580 c) Análogamente al ejemplo 5c) la reacción de 23,4 g de 5-cloro-2-aminobenzhidrol con 9,0 g de isotiocianato de etilo da 20,5 g (68% de la teoría) de 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 118-120^a.

Ejemplo 7

2-bencilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

585 13,7 g de la 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina obtenida según el ejemplo 3 se hierven a reflujo durante dos y media horas en 25 ml de bencilamina. Después de enfriar, se diluye la mezcla de reacción con éter de petróleo, separándose primero como aceite la 2-bencilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina. Después de cromatografiar con óxido de aluminio básico de la actividad III empleando benceno/éter de petróleo 590 (1:1) como eluyente, se obtienen 12,7 g (70% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 107-109^a.

Ejemplo 8

2-fenilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

595 a) Por reacción de 23,4 g de 5-cloro-2-aminobenzhidrol con 13,5 g de isotiocianato de fenilo, análogamente al ejemplo 5c), se obtienen 26,5 g (76% de la teoría) de 2-fenilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 148-150^a (desde benceno/éter de petróleo).

600 b) 5,5 g de la 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina preparada según el ejemplo 3 se hierven a reflujo en 15 ml de anilina durante 5 horas. A continuación se expulsa por destilación en el vacío la mayor parte de la anilina en exceso y el residuo oleoso se cromatografía, como se ha descrito en el ejemplo 7, con óxido de aluminio. Se obtienen así 5,0 g (72% de la teoría) de 2-fenil-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 148-150^a que es idéntica al compuesto descrito en a).

605 Ejemplo 9

2-(2'-dietilaminoetil)-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

610 35 g de 5-cloro-2-aminobenzhidrol y 25 g de isotiocianato de dietilaminoetilo se hierven a reflujo con agitación durante 2 horas en 100 ml de ácido bromhídrico al 48%. Después de enfriar, la mezcla de reacción se hace alcalina con lejía de sosa cáustica diluida, con enfriamiento, y se ex-

327432



615 trae con benceno. El residuo oleoso que queda después de evaporar el disolvente se cromatografía con óxido de aluminio básico de la actividad III con benceno como eluyente, obteniéndose 44 g (79% de la teoría) de 2-(2'-dietilamino-etil)-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de aceite amarillo claro. El oxalato funde a 150-152°.

Ejemplo 10

2-(3'-dietilaminopropil)-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

620 a) 11,7 g de 5-cloro-2-amino-benzhidrol y 9,5 g de 3-dietil-aminopropil-tiourea se calientan a reflujo en 30 ml de ácido bromhídrico al 48% durante hora y media. La preparación usual da 13,0 g (67% de la teoría) de 2-(3'-dietilaminopropil)-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina oleosa, cuyo oxalato funde a 160-162°.

625 b) El mismo compuesto se obtiene, con rendimiento de 73%, análogamente al ejemplo 9, partiendo de 23,4 g de 5-cloro-2-aminobenzhidrol y 17,0 g de isotiocianato de 3-dietilaminopropilo. P. de f. del oxalato, 160-162°.

Ejemplo 11

2-amino-4-fenil-5-cloro-4H-3,1-benzotiazina

630 23,4 g de 6-cloro-2-amino-benzhidrol (p. de f. 139-141°) (desde etanol) preparado por reducción de 6-cloro-2-aminobenzofenona con hidruro de sodio y boro y 7,6 g de tiourea se calientan a reflujo con agitación durante 2 horas en 75 ml de ácido bromhídrico del 48%. Después de diluir la mezcla de reacción enfriada con agua, se filtra con succión el precipitado resultante y se agita con lejía de sosa cáustica diluida y con cloruro de metileno. Al concentrar por evaporación la solución en cloruro de metileno lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, se obtienen 20,6 g (75% de la teoría) de 2-amino-4-fenil-5-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales casi incoloros que, después de recrystalizar desde benceno/éter de petróleo, funden a 207-209°.

Ejemplo 12

640 26,8 g de 5,4'-dicloro-2-amino-benzohidrol (p. de f. 130-131°) (desde metanol/agua), preparado a partir de 5,4'-dicloro-2-aminobenzofenona por reducción con hidruro de sodio y boro) y 7,6 g de tiourea se calientan a reflujo en una solución de 37,7 g de ácido p-toluenosulfónico en 60 ml de agua durante 2 horas, agitando. Después de enfriar, la mezcla de reacción se alcaliniza con lejía de sosa cáustica diluida y se extrae con benceno.

645

327432



Por evaporación y concentración de la solución bencénica seca y recristalización del residuo desde benceno/éter de petróleo, se obtienen 26 g (84% de la teoría) de 2-amino-4-(p-clorofenil)-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 189-191°.

650 De igual manera, partiendo de 26,4 g de 2-amino-5-cloro-4'-metoxibenzhidrol, se obtienen 20,4 g (67% de la teoría) de 2-amino-4-(p-metoxifenil)-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 166-168° (desde benceno/éter de petróleo).

Ejemplo 13

655 2-alilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

47 g de 5-cloro-2-aminobenzhidrol, disueltos en 300 ml de éter, se hierven a reflujo durante 3 horas con 20 g de isotiocianato de alilo. El aceite que queda después de expulsar el éter por destilación, se calienta a continuación en el baño de vapor con 300 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 30 minutos y la mezcla de reacción, después de enfriar, se hace alcalina con lejía de sosa cáustica. Por extracción con benceno se obtienen 58 g de 2-alilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de aceite pardo. Para la purificación, se disuelve éste en un poco de acetona y se añade a una solución acetónica de 23 g de ácido oxálico dihidrato, pudiendo aislarse, después de añadir éter, 53 g del oxalato en forma de cristales incoloros. Desde el oxalato, a continuación, por agitación con lejía de sosa cáustica diluída y cloruro de metileno y concentración por evaporación de la fase orgánica, se obtienen 41,5 g (66% de la teoría) de 2-alilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina pura de p. de f. 111-113° (desde éter de petróleo).

665

670

Ejemplo 14

2-etilamino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina

a) 20 g de 2-aminobenzhidrol y 13 g de isotiocianato de etilo se calientan durante 10 minutos a 90° y a continuación se enfrían rápidamente. Se digiere la mezcla de reacción con éter, se filtra con succión la papilla cristalina obtenida con lavado posterior con un poco de éter y de este modo se obtienen 23 g (80% de la teoría) de N-etil-N'- $\sqrt{2}$ -(alfa-hidroxibencil)-7-feniltiourea en forma de cristales incoloros de p. de f. 120-122°.

675

b) 28,6 g de la tiourea obtenida según a) se hierven a reflujo durante 30 minutos con agitación en 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después

680

327432



685 de enfriar se elimina la mayor parte del ácido clorhídrico por decantación cuidadosa y se agita el residuo oleoso con éter y lejía de sosa cáustica diluida. Al concentrar por evaporación la fase etérea lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, queda 2-etilamino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina en forma de aceite amarillento; por redisolución y precipitación desde ciclohexano, se obtienen 19,5 g de cristales incoloros (73% de la teoría) de p. de f. 76-78°.

Ejemplo 15

2-etilamino-4-(p-metoxifenil)-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

690 35 g de 2-(omega-etiltioureido)-5-cloro-4'-metoxi-benzhidrol (p. de f. 132-134° desde etanol/agua, preparado a partir de 2-amino-5-cloro-4'-metoxibenzhidrol y isotiocianato de etilo) se hierven a reflujo análogamente al ejemplo 14 con 150 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 1 hora. Se obtienen así 28,5 g (85% de la teoría) de 2-etilamino-4-(p-metoxifenil)-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 107-109° (desde etanol/agua).

Ejemplo 16

700 a) se disuelven 35 g de 5-cloro-2-amino-benzhidrol en la cantidad precisamente justa de éter, se añaden 30 g de isotiocianato de isopropilo y se guarda varios días la mezcla de reacción a temperatura ambiente. A continuación se expulsan por destilación aproximadamente 2/3 del disolvente en el vacío y se aísla el precipitado cristalizado por filtración con succión con lavado posterior con un poco de éter. De este modo se pueden obtener 40 g (80% de la teoría) de N-isopropil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxi bencil)]-feniltiourea pura de p. de f. 127-129°.

710 b) 33,5 g de la tiourea preparada según a) se hierven a reflujo en 100 ml de ácido bromhídrico al 48% durante 1 hora con agitación. A continuación, la mezcla de reacción se hace alcalina con lejía de sosa cáustica, con enfriamiento, y se extrae con benceno o cloruro de metileno. Al concentrar por evaporación la fase orgánica lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, queda 2-isopropilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de un aceite amarillento; el compuesto precipita, al redissolver desde benceno/éter de petróleo, en forma de cristales incoloros de p. de f. 114-116°; rendimiento: 26 g (82% de la teoría).

327432



715 De manera análoga a como se ha descrito más arriba se pueden obtener los compuestos siguientes:

N-butil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxibencil)]-feniltiourea, p. de f. 116-118^o;

2-butilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina, p. de f. 88-90^o; N-ciclohexil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxibencil)]-feniltiourea, p. de f. 143-145^o;

2-ciclohexilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina, p. de f. 160-162^o; N-etil-N'-[4-bromo-2-(alfa-hidroxibencil)]-feniltiourea, p. de f. 147-149^o;

725 2-etilamino-4-fenil-6-bromo-4H-3,1-benzotiazina, p. de f. 99-101^o.

Ejemplo 17

730 a) 23 g de 5-cloro-2-amino-benzhidrol se calientan junto con 20 g de isotiocianato de propilo durante 15 minutos en el baño de vapor y a continuación se enfrían rápidamente a la temperatura ambiente. Se filtra con succión la papilla cristalina que se ha producido después de dejar en reposo durante la noche la mezcla de reacción, lavando posteriormente con algo de éter/éter de petróleo (1:1) y se obtienen 28,5 g (85% de la teoría) de N-propil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxibencil)]-fenil-tiourea en forma de cristales incoloros de p. de f. 96-98^o.

735 b) 33,5 g de la tiourea preparada según a) se calientan análogamente al ejemplo 16b) con ácido bromhídrico y se obtienen entonces 28 g (88% de la teoría) de 2-propilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de agujas incoloras de p. de f. 105-106^o (desde benceno/éter de petróleo).

740 De manera análoga a la antes descrita se pueden preparar los compuestos siguientes:

2-(omega-etiltioureido)-5,4'-diclorobenzhidrol, p. de f. 136-138^o; 2-etilamino-4-(p-clorofenil)-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina, p. de f. 126-127^o (desde etanol/agua).

745 Ejemplo 18

a) Una solución de 25 g de 2-amino-5-cloro-2'-fluoro-benzhidrol (p. de f. 99-100^o, preparado a partir de 2-amino-5-cloro-2'-fluorobenzofenona por reducción con hidruro de boro y sodio) en 250 ml de éter recibe la adición de 13 g de isotiocianato de etilo y la mezcla de reacción se deja en re-

327432



- 750 poso varios días a la temperatura ambiente. Se elimina finalmente el disolvente por destilación en el vacío, se digiere el residuo oleoso con ciclohexano y se filtra con succión el precipitado cristalizado, que se produce entonces, de 2-(omega-etil-tioureido)-5-cloro-2'-fluorobenzhidrol con lavado posterior con ciclohexano. Por recristalización desde benceno/
- 755 ciclohexano se obtienen 26 g (77% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 129-130^o.
- 760 b) 17 g del compuesto obtenido según a) se hierven a reflujo con 100 ml de ácido bromhídrico al 48% durante 5 minutos con vigorosa agitación. Se diluye la mezcla de reacción enfriada con agua, se decanta después de algún tiempo con cuidado y se agita el residuo con cloruro de metileno y lejía de sosa cáustica diluída. Desde la fase orgánica lavada con agua y secada sobre sulfato sódico se obtienen, después de eliminar el disolvente por destilación, 16 g de 2-etilamino-4-(o-fluoro-fenil)-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de aceite incoloro viscoso.
- 765 De manera análoga a la descrita pueden obtenerse los siguientes compuestos:
- 770 2-amino-5-cloro-3'-fluorobenzhidrol, p. de f. 123-124^o;
2-(omega-etiltioureido)-5-cloro-3'-fluorobenzhidrol, p. de f. 144-145^o;
2-etilamino-4-(m-fluorofenil)-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina, p. de f. 124-125^o;
2-amino-5-cloro-4'-fluorobenzhidrol, p. de f. 125-126^o;
2-(omega-etiltioureido)-5-cloro-4'-fluorobenzhidrol, p. de f. 141-142^o;
2-etilamino-4-(p-fluorofenil)-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina, p. de f. 133-134^o.
- 775 Ejemplo 19
2-etilamino-4-fenil-6-nitro-4H-3,1-benzotiazina
- 780 Una suspensión de 29,3 g de 2-amino-5-nitrobenzhdrol (p. de f. 121-123^o, desde benceno, preparado por reducción de 2-amino-5-nitrobenzofenona con hidruro de boro y sodio) en 120 ml de ácido acético glacial recibe la adición de 10,5 g de isotiocianato de etilo y 60 ml de ácido bromhídrico al 48% y la mezcla se calienta durante 20 horas sobre el baño de vapor. Después de enfriar, se diluye con agua, se ajusta a alcalinidad con lejía de sosa cáustica y se extrae repetidamente con cloruro de metileno. El residuo que queda al concentrar por evaporación la solución en cloruro de metileno se cromatografía a continuación en óxido de aluminio neutro de la

327432



785 actividad II con benceno como eluyente. Se obtienen entonces 14,3 g (38% de la teoría) de 2-etil-amino-4-fenil-6-nitro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales amarillo claro de p. de f. 121-122° (desde benceno/ciclohexano).

Ejemplo 20

790 2-etilamino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina

a) A una solución de 20 g de 2-aminobenzhidrol en 175 ml de cloroformo se añaden a gotas con agitación y enfriamiento 7,5 g de isocianato de etilo recién destilado en 25 ml de cloroformo. Se agita la mezcla de reacción todavía 30 minutos a temperatura ambiente, se expulsa por destilación el disolvente en el vacío y se recoge el aceite residual parduzco en benceno caliente. Después de añadir con cuidado éter de petróleo se separan 20 g (75% de la teoría) de N-etil-N'-[2-(alfa-hidroxibencil)]-fenilurea en forma de cristales incoloros de p. de f. 132-134°.

795 b) 13,5 g de la urea obtenida según a) se hierven a reflujo durante 2
800 horas con agitación con 25 g de pentasulfuro de fósforo finamente triturado en 75 ml de piridina. La mezcla de reacción recibe la adición, con enfriamiento, de 250 ml de NaOH 2N, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y, después de diluir todavía con agua, se extrae con éter. Después de concentrar por evaporación en el vacío la solución etérica se-
805 cada sobre sulfato sódico, queda un aceite parduzco, del cual, con éter de petróleo caliente, se pueden extraer 7,6 g de 2-etilamino-4-fenil-4H-3,1-benzotiazina.

Por recristalización desde éter de petróleo se obtienen cristales incoloros que funden a 76-78° y que, con el compuesto preparado según el ejemplo 14, no dan depresión del punto de fusión.

810 Ejemplo 21

2-ciclohexilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

a) A una solución de 60 g de hidróxido de potasio en 300 ml de alcohol etílico absoluto se añaden 70 g de 5-cloro-2-aminobenzhidrol y 90 ml de sulfuro de carbono y la mezcla se calienta durante 5 horas en el baño de vapor a reflujo. El residuo que queda después de evaporar el disolvente se disuelve en lejía de sosa cáustica diluída, se filtra para separarlo de una pequeña cantidad de insoluble y se acidifica con ácido clorhídrico diluído. Por extracción con benceno se obtienen 69 g (79% de la teoría) de 2-mercapto-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina que cristaliza desde



327432

etanol en forma de finas agujas débilmente amarillentas de p. de f. 158-160°.

825 b) 14,6 g del compuesto obtenido según a) se hierven a reflujo durante 6 horas en 25 ml de ciclohexilamina. Después de eliminar la ciclohexilamina en exceso en el evaporador rotativo el residuo se cromatografía en óxido de aluminio básico del grado de actividad II, empleando benceno como eluyente, obteniéndose 12,3 g (69% de la teoría) de 2-ciclohexilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina. El compuesto funde, después de
830 recristalizar desde benceno/éter de petróleo, a 160-162° y, con una muestra del compuesto preparado según el ejemplo 16, no da depresión del punto de fusión.

Ejemplo 22

2-bencilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

835 a) 15 g de 2-metilmercapto-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina (preparada por metilación de 2-mercapto-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina con yoduro de metilo, p. de f. 114-116°) se hierven a reflujo durante 9 horas en 30 ml de bencilamina. Después de que se ha eliminado por destilación en el vacío la cantidad principal de la bencilamina en exceso, se cromatografía el residuo en óxido de aluminio básico del grado de actividad
840 II, con benceno como eluyente, y se obtienen entonces 12 g de 2-bencilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de aceite amarillo claro. El compuesto cristaliza desde benceno/éter de petróleo en finas agujas incoloras de p. de f. 107-109° y es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 7.

845 Ejemplo 23

2-etilamino-4-(α -naftil)-4H-3,1-benzotiazina

a) Una solución de 25 g de alcohol 2-amino- α -naftil-bencílico (p. de f. 117-119°, preparada por hidrogenación catalítica de 2-aminofenil- α -naftil-cetona con níquel de Raney en metanol a temperatura ambiente y presión
850 normal) en 750 ml de éter recibe la adición de 13 g de isotiocianato de etilo y se guarda varios días a temperatura ambiente. El alcohol 2-(ω -etil tioureido)- α -naftil-bencílico que se separa de manera cristalizada al triturar se aísla por filtración por succión y se lava con un poco de éter. De este modo se obtienen 22 g (66% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 149-150°.



327432

b) 17 g del compuesto obtenido según a) se calientan con ácido bromhídrico análogamente al Ejemplo 18b) y se obtienen entonces 13,5 g (85% de la teoría) de 2-etilamino-4-(-naftil)-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 155-157° (desde benceno/éter de petróleo).

860

Ejemplo 24

2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

14 g de 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en 100 ml de piridina se hierven a reflujo con agitación durante 2 horas con una cantidad en peso doble de pentasulfuro de fósforo. Después de enfriar se añaden 500 ml de lejía de sosa cáustica diluída y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se filtra con succión, se lava con agua a fondo el precipitado incoloro, se seca y se recristaliza desde benceno/éter de petróleo. De este modo se obtienen 11 g (73% de la teoría) de 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 118-120° (p. de f. mixto con un preparado de comparación obtenido según el Ejemplo 6b: no hay depresión).

865

870

Ejemplo 25

2-amino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina

27,4 g de alcohol 2-amino- -metil-bencílico (preparado por hidrogenación catalítica de alcohol 2-nitro- -metil-bencílico en etanol a temperatura ambiente y 20 atm. de sobrepresión de H₂ en presencia de paladio: p. de f. 58-59° desde benceno/éter de petróleo) y 15,2 g de tiourea se hierven a reflujo con agitación durante 1 hora en 100 ml de ácido bromhídrico al 48%. Después de enfriar, la mezcla de reacción se hace alcalina con lejía sódica diluída y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Al concentrar por evaporación la solución en cloruro de metileno lavada con agua y secada sobre sulfato sódico se obtiene 2-amino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina en forma de un aceite parduzco que solidifica en forma cristalizada después de varias horas. La recristalización desde benceno/éter de petróleo da 32,3 grs. (91% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 128-129°.

880

885

Ejemplo 26

2-metilamino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina

a) 27 grs. de alcohol 2-amino- α -metil-bencílico y 22 g de isotiocianato

890



327432

de metilo se calientan a 100° durante 5-10 min. y a continuación se enfrían rápidamente. Se digiere con benceno, se filtra con succión y el precipitado se hierve todavía a continuación con un poco de benceno. Se obtiene así 39 g (93% de la teoría de N-metil-N'-[2-(α -hidroxietil)]-feniltiourea de p. de f. 121-122°. Una muestra recristalizada para análisis desde éster acético/éter de petróleo no mostró aumento del p. de fusión.

895 b) 21 g de la tiourea obtenida según a) se hierven a reflujo con agitación durante 1 hora en 100 ml de ácido bromhídrico al 48%. La mezcla de reacción enfriada se hace alcalina con lejía de sosa cáustica diluida y se extrae varias veces con benceno. Después de concentrar por evaporación la solución bencénica lavada con agua y secada sobre sulfato sódico queda 2-metilamino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina en forma de un aceite incoloro que cristaliza al triturar. Por recristalización desde etanol/agua se obtienen 14,5 g (76% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 83-84°. Desde benceno/éter de petróleo cristaliza a veces una modificación de mayor punto de fusión, p. de f. 92-93°.

900

905

Ejemplo 27

2-etilamino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina

910 a) Análogamente al Ejemplo 26 a) se obtienen, por reacción de 27 g de alcohol 2-amino- α -metil-bencílico con 35 g de isotiocianato de etilo 41 g (92% de la teoría) de N-etil-N'-[2-(α -hidroxietil)]-feniltiourea de p. de f. 108-110° (desde benceno).

915 b) 22,4 g de la tiourea obtenida según a) se calienta como en el Ejemplo 26 b) con ácido bromhídrico, obteniéndose 16,3 g (79% de la teoría) de 2-etilamino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 90-92° (desde etanol/agua).

Ejemplo 28

2-ciclohexilamino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina

920 27,8 g de la N-ciclohexil-N'-[2-(α -hidroxietil)]-feniltiourea obtenida con rendimiento del 83% análogamente al Ejemplo 26a) por reacción de alcohol 2-amino- α -metil-bencílico con isotiocianato de ciclohexilo (p. de f. 143-145° desde éster acético/éter de petróleo) se calientan a reflujo con agitación durante 45 min. con 100 ml de ácido bromhídrico al 48%. Después de trabajar como se ha descrito en el Ejemplo 26b) se ob-

925

327432

-9



tienen 22,0 g (85% de la teoría) de 2-ciclohexil-amino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros con p. de f. 128-130° (desde éter de petróleo).

Ejemplo 29

930 2-etilamino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina

19 g de 2-etilamino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina se calientan a reflujo con agitación durante 3 horas en 200 ml de tolueno juntamente con 40 g de pentasulfuro de fósforo. Después de enfriar, se decanta y se elimina el disolvente en el vacío. El residuo que queda se, después de recristalizar desde benceno/éter de petróleo o desde etanol/agua, 13,5 g (65% de la teoría) de 2-etil-amino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 91-92°.

Ejemplo 30

940 2-isopropilamino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina

a) 54 g de alcohol 2-amino- α -metil-bencílico y 80 g de isotiocianato de isopropilo se calientan a 100° durante 10 min. Se purifica el producto de reacción, que solidifica de modo cristalizado al enfriar, por recristalización desde éter acético/éter de petróleo y se obtienen 76 g (81% de la teoría) de N-isopropil-N'-[2-(α -hidroxietil)]-feniltiourea de p. de f. 98-100°.

945 b) 30 g de la tiourea obtenida según a) se calientan con ácido bromhídrico como se ha descrito en el Ejemplo 28. La mezcla de reacción hecha alcalina a continuación con lejía de sosa cáustica diluída con enfriamiento se extrae con cloruro de metileno. Después de lavar, secar y
950 concentrar por evaporación la solución en cloruro de metileno queda 2-isopropilamino-4-metil-4H-3,1-benzotiazina en forma de un aceite amarillento. Redisolviendo desde etanol/agua se obtienen 19,5 g (7% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 78-80°.

Ejemplo 31

955 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

a) Preparación del material de partida:

27,5 g de 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina se disuelven en 150 ml de anhídrido acético. El precipitado cristalizado que se separa rápidamente con calentamiento espontáneo se filtra con succión des-



327432

- 960 pués de algunas horas y se lava con éter. Por recristalización desde éster acético/éter de petróleo se obtienen 25,6 g (81% de la teoría) de 2-acetilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 229-230°.
- 965 b) 27,5 g de 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en 100 ml de piridina reciben la adición, con agitación y enfriamiento con hielo, a gotas, de 8,5 ml de cloruro de acetilo. Se agita todavía durante 30 min. a 0° y 30 min. a temperatura ambiente y se separa el compuesto de acetilo diluyendo con agua en forma de precipitado incoloro que se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recristaliza desde éster acético/éter de petróleo. El rendimiento asciende a 29,2 g (92% de la teoría) de 2-acetil-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 228-229°.
- 970 c) A una solución de 2,4 g de ácido acético glacial en 20 ml de acetona se añaden a gotas lentamente, con agitación y enfriamiento con hielo, 4,2 g de trietilamina seguidos de 4,4 g de éster etílico del ácido clorofórmico. Después de 30 min. se añade a gotas, asimismo, enfriando con hielo, una solución de 11,0 g de 2-amino-4-fenil-6-cloro-benzotiazina en 80 ml de acetona y se agita todavía durante 1 hora a 0° y 2 horas a temperatura ambiente. El residuo cristalizado que queda después de evaporar el disolvente en vacío se extrae varias veces con agua y, después se seca, se recristaliza desde éster acético/éter de petróleo. Se obtienen 9,5 g (75% de la teoría) de 2-acetilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 228-229°.
- 975 d) reducción:
- 980 31,7 g del compuesto obtenido según a) - c) se reducen con 4,0 g de hidruro de litio y aluminio en 500 ml de éter absoluto. Después de hervir durante 2 horas con agitación y reflujo se descompone con precaución con agua el hidróxido de aluminio precipitado se separa por filtración. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. Después de recristalizar el residuo desde benceno/éter de petróleo se obtienen 25,0 g (83% de la teoría) de 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 118-120°.
- 990



327432

Ejemplo 32

995 2-etilamino-4-fenil-5-cloro-4H-3,1-benzotiazina

a) Preparación del material de partida:

27,5 g de 2-amino-4-fenil-5-cloro-4H-3,1-benzotiazina reciben la adición de 150 ml de acetanhidrido y, por calentamiento con precaución sobre el baño de vapor, se llevan a solución. La mezcla de reacción es dejada durante la noche a temperatura ambiente y el precipitado cristalizado se filtra con succión. Por recristalización desde benceno se obtienen 29,0 g (92% de la teoría) de 2-acetilamino-4-fenil-5-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 197-198°.

b) Reducción:

1.005 25,4 g del compuesto obtenido según a) se reducen con 6,0 g de hidruro de litio y aluminio en una mezcla de 300 ml de éter absoluto y 150 ml de benceno absoluto. Después de hervir durante 4 horas a reflujo se sigue trabajando como en el Ejemplo 31 d). Después de recristalizar desde benceno/éter de petróleo se obtienen 18,5 g de 2-etilamino-4-fenil-5-cloro-4H-3,1-benzotiazina de p. de f. 108-110°.

Ejemplo 33

2-bencilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

a) Preparación del material de partida:

1.015 27,5 g de 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina se hacen reaccionar en la forma descrita en el Ejemplo 31 b) con 13,5 ml de cloruro de benzilo y se obtienen entonces 30,0 g (79% de la teoría) de 2-bencilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 184-186° (desde éster acético/éter de petróleo).

b) Reducción:

1.020 19,0 g del compuesto obtenido según a) se reducen con 3,0 g de hidruro de litio y de aluminio en 500 ml de éter absoluto por calentamiento durante 3 horas a reflujo. Después de trabajar de manera análoga al Ejemplo 31 d) y recristalizar el producto bruto desde éter de petróleo, se obtienen 13,0 g (70% de la teoría) de 2-bencilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 107-109°.

Ejemplo 34

2-(3'-piperidino-propil)-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

a) Preparación del material de partida:

A una solución de 27,5 g de 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina

327432



- 1.030 na y 14 g de ácido β -cloropropiónico en 200 ml de tetrahidrofurano se añaden a gotas 27 g de dicitclohexilcarbodiimida en 100 ml de tetrahidrofurano, agitando. La mezcla de reacción se sigue agitando durante la noche a temperatura ambiente y la dicitclohexilurea precipitada se retira por filtración con succión. Después de concentrar por evaporación el filtrado en el vacío cristaliza el residuo desde benceno/éter de petróleo y se obtienen así 26,5 g de 2-(β -cloropropionil)-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 147-149°.
- 1.035
- b) Reacción con piperidina:
- 1.040 22 g del compuesto obtenido según a) se hierven a reflujo con agitación durante 8 horas con 12 g de piperidina en 350 ml de tolueno absoluto. La solución toluénica filtrada después de enfriar se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente a 60° en vacío quedan 24 g de 2-(3'-piperidino-propionil)-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de aceite amarillo claro cuyo oxalato funde a 188-189°.
- 1.045
- c) Reducción:
- 1.050 A una suspensión de 3,5 g de hidruro de litio y aluminio en 175 ml de éter absoluto se añaden a gotas 21 g del compuesto obtenido según b) disueltos en 175 ml de benceno absoluto, agitando y enfriando con hielo. Después de calentar a reflujo durante 2 horas la mezcla de reacción se sigue trabajando como se ha descrito en el Ejemplo 31 d), obteniéndose 17,5 g (87% de la teoría) de 2-(3'-piperidino-propil)-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzotiazina en forma de aceite casi incoloro, cuyo oxalato funde a 210-211°.
- 1.055 Ejemplo 35
2-etilamino-4-metil-4H-3,1-benzoxazina
- 1.060 a) 13,7 g de alcohol α -metil-2-aminobencílico se calientan junto con 13,0 g de isotiocianato de etilo durante 10 min. a 90-100°C. La mezcla de reacción, que cristaliza lentamente al enfriar, se tritura con éter de petróleo y se aísla por filtración con succión el precipitado cristalizado. Por recristalización desde benceno se obtienen 20,6 g (92% de la teoría) de N-etil-N'-[2-(α -hidroxietil)]-feniltiourea en forma de cristales incoloros de p. de f. 108-110°.
- b) 22,4 g de la tiourea obtenida según a) se hierven con 40 g de óxido de

327432



- 1.065 mercurio en 200 ml de etanol durante 30 min. con agitación a reflujo. La mezcla de reacción se filtra en caliente y el disolvente se expulsa por evaporación en el vacío. Queda 2-etilamino-4-metil-4H-3,1-benzoxazina en forma de aceite incoloro que cristaliza rápidamente. Después de re-cristalizar desde éter de petróleo se obtienen 16,5 g (87% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 66-68°.

1.070 Ejemplo 36

2-ciclohexilamino-4-metil-4H-3,1-benzoxazina

- 1.075 27,8 g de la N-ciclohexil-N'-[2-(α -hidroxietil)]-feniltiourea (punto de fusión 143-145°, desde éster acético/éter de petróleo) obtenida en rendimiento de 83% como se ha descrito en el Ejemplo 35 a) por reacción de alcohol α -metil-2-amino-bencílico con isotiocianato de ciclohexilo se tratan con óxido de mercurio como se ha descrito en el Ejemplo 35 b). Después de recrystalizar el producto bruto desde éter de petróleo se obtienen 18,5 g (76% de la teoría) de 2-ciclohexilamino-4-metil-4H-3,1-benzoxazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 107-109°.

1.080 Ejemplo 37

2-etilamino-4-fenil-4H-3,1-benzoxazina

- 1.085 a) Una solución de 40 g de 2-aminobenzhidrol en 500 ml de éter recibe la adición de 35 g de isotiocianato de etilo y se guarda durante 48 h. a temperatura ambiente. A continuación se destilan aproximadamente 2/3 del disolvente en el vacío y se aísla el precipitado cristalino por filtración con succión. De esta manera se obtienen 51 g de N-etil-N'-[2-(α -hidroxibenzil)]-feniltiourea pura de p. de f. 119-121°.
- 1.090 b) 28,6 g de la tiourea obtenida según a) se calientan durante 1 hora a reflujo con agitación con 40 g de óxido de mercurio. Después de trabajar la mezcla de reacción como se ha descrito en el Ejemplo 35 b) se obtiene 2-etilamino-4-fenil-4H-3,1-benzoxazina en forma de aceite amarillo claro que cristaliza al cabo de algún tiempo. Para la purificación ulterior se cromatografía el compuesto en óxido de aluminio neutro, actividad II, empleando benceno/éter de petróleo 1:1 así como benceno como eluyente y se obtienen 17,5 g (69% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 76-78° (desde hexano).

1.095 Ejemplo 38

2-etilamino-4-fenil-6-bromo-4H-3,1-benzoxazina

327432



- 1.100 a) Por reacción de 28 g de 5-bromo-2-aminobenzhidrol con 17 g de isotiocianato de etilo en 200 ml de éter análogamente a como se ha descrito en el Ejemplo 37 a) se obtienen 29 g (79% de la teoría) de N-etil-N'-[4-bromo-2-(alfa-hidroxibencil)]-feniltiourea de p. de f. 148-150°.
- b) 18 g de la tiourea obtenida según a) se calientan a reflujo con agitación durante 30 min. con 22 g de óxido de mercurio en 250 ml de etanol.
- 1.105 Después de trabajar como en el Ejemplo 35 b) se obtienen 13,5 g (82% de la teoría) de 2-etilamino-4-fenil-6-bromo-4H-3,1-benzoxazina de p. de f. 128-129° (desde benceno/éter de petróleo).
- Ejemplo 39
- 1.110 2-metilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina
Análogamente a lo descrito en el Ejemplo 38 b), partiendo de 31 g de N-metil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxibencil)]-feniltiourea obtenida según el Ejemplo 5 a), se obtienen 21 g (77% de la teoría) de 2-metilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina de p. de f. 149-150° (desde benceno/éter de petróleo).
- 1.115 Ejemplo 40
2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina
a) 32 g de la N-etil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxibencil)]-feniltiourea preparada según el Ejemplo 6 a) se hacen reaccionar como en el Ejemplo 38 b) con óxido de mercurio, obteniéndose 27 g (94% de la teoría) de 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 124-125°.
- b) 18 g de la tiourea mencionada en a) se hierven a reflujo con agitación durante 45 minutos con 23 g de óxido de plata en 250 ml de etanol. Se filtra en caliente y se evapora en vacío el disolvente. Extrayendo varias veces el residuo oleoso con éter de petróleo caliente se pueden obtener 11 g (77% de la teoría) de 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina de p. de f. 124-125°.
- 1.125 Ejemplo 41
- 1.130 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina
a) En una solución de 70,2 g de 5-cloro-2-aminobenzhidrol en 300 ml de ácido acético glacial se incorporan con agitación y enfriamiento 30 g de cianato de potasio en porciones durante unos 15 min. Después de otros

327432 -9



- 1.135 10 min. se calienta la mezcla de reacción un cuarto de hora sobre el baño de vapor y después de enfriar se diluye con agua. La N-[4-cloro-2-(alfa-hidroxibencil)]-fenilurea precipitada se filtra con succión después de 2-3 horas, se lava con agua, se seca y se recrystaliza desde éster acético/éster de petróleo. Se obtienen entonces 61,5 g (74% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 157-159°.
- 1.140 b) 14 g de la urea preparada según a) se calientan con 50 ml de ácido bromhídrico al 48% durante 5-10 min. con agitación sobre el baño de vapor y a continuación se enfrían rápidamente. Se diluye con agua, se decanta, se recoge el residuo semisólido con cloruro de metileno y se agita con lejía de sosa cáustica diluída. La solución en cloruro de metileno se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación.
- 1.145 La 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina bruta que queda se transforma a continuación en el oxalato, que cristaliza desde etanol/éster en forma de cristales incoloros de p. de f. 167-168°. Rendimiento: 12 g (69% de la teoría). Agitando el oxalato con cloruro de metileno y lejía de sosa cáustica diluída y concentrando la fase orgánica puede obtenerse la base libre que, después de recrystalizar desde benceno/éster de petróleo, funde a 133-134°.
- 1.150

Ejemplo 42

2-etilamino-4-fenil-4H-3,1-benzoxazina

- 1.155 a) A una solución de 20 g de 2-aminobenzhidrol en 200 ml de cloroformo se añaden a gotas agitando y enfriando con hielo 7,1 g de isocianato de etilo recién destilado en 30 ml de cloroformo durante 30 min. Se agita todavía 30 min. a temperatura ambiente y a continuación se elimina el disolvente en vacío. El aceite parduzco que queda se recoge en benceno
- 1.160 caliente y la solución bencénica recibe la adición de éster de petróleo con cuidado. Al enfriar cristalizan 19 g (70% de la teoría) de N-etil-N'-[2-(alfa-hidroxibencil)]-fenilurea de p. de f. 132-134°.
- 1.165 b) Una suspensión de 13,5 g de la urea preparada según a) en 100 ml de etanol recibe la adición, con agitación de 17,5 g de ácido p-toluenosulfónico y a continuación se hierve a reflujo durante 45 min. Después de enfriar se hace alcalina con lejía de sosa cáustica, se diluye con agua y se extrae con éster. Desde la solución etérica lavada con agua y secada sobre sulfato sódico se obtiene, después de evaporar el disolvente, 2-etilamino-4-fenil-4H-3,1-benzoxazina en forma de aceite amarillento.

327432



- 1.170 Recristalizando desde hexano se obtienen 7,2 g (57% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 76-78° que, con el compuesto obtenido según el Ejemplo 37 b) no dan depresión del p. de f.

Ejemplo 43

2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina

- 1.175 a) 13 g de 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina se incorporan con agitación a temperatura ambiente en 100 ml de acetanhídrido. Después de la disolución inicial se separa pronto el compuesto de acetilo en forma de precipitado cristalino, se enfría todavía 1-2 horas en hielo, se filtra con succión y el precipitado se lava con un poco de éter. De este modo pueden obtenerse 11 g (73% de la teoría) de 2-acetilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina pura de p. de f. 147-148°.
- 1.180 b) A una solución de 26 g de 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina en 200 ml de piridina se añaden a gotas, agitando y enfriando con hielo 9 ml de cloruro de acetilo. A continuación se agita todavía durante 30 min. a 0° y 30 min. a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vierte finalmente en unos 2 l de agua. Tan pronto como se ha solidificado el precipitado que, al principio, es algo resinoso, se aísla por filtración por succión, se lava con agua y se seca. Por recristalización desde etanol se obtienen 25,5 g (85% de la teoría) de 2-acetilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina de p. de f. 147-148°.
- 1.185 c) 15 g del compuesto obtenido según a) o según b) se reducen con 2 g de hidruro de litio y aluminio en 300 ml de éter absoluto. Después de hervir hora y media con agitación y reflujo se descompone cuidadosamente con agua la mezcla de reacción y se separa por filtración el hidruro de aluminio precipitado. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. Después de recristalizar el residuo desde benceno/éter de petróleo se obtienen 11 g (76% de la teoría) de 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 122-124°, que, con el compuesto preparado según el Ejemplo 40, no dan depresión del p. de fusión.
- 1.190
- 1.195
- 1.200

Ejemplo 44

2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina

A una solución de 5,2 g de cianuro de bromo en 180 ml de metanol se añaden a gotas, con agitación y enfriando con hielo, 11,7 g de 2-amino-

327432

-9



- 1.205 5-clorobenzhidrol y 4 g de acetato sódico anhidro en 180 ml de metanol, realizando la adición con lentitud. Después de guardar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, el disolvente es eliminado en el vacío y el residuo es extraído con éter. La solución etérica lavada con agua y secada sobre sulfato sódico suministra al concentrar por evaporación, un aceite pardo, desde el cual se pueden obtener con ácido oxálico en acetona 5,1 g de 2-amino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina en forma del oxalato. La sustancia, recristalizada desde etanol/éter, funde a 167-168° con descomposición y es idéntica al compuesto descrito en el Ejemplo 41.
- 1.210
- 1.215 Ejemplo 45
2-isobutilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina
16,6 g de N-isobutil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxi-bencil)]-fenil-urea (p. de f. 152-154° desde benceno/éter de petróleo), preparada por la reacción de 2-amino-5-clorobenzhidrol con isocianato de isobutilo en éter análogamente al Ejemplo 42 a) se calientan con ácido bromhídrico como se ha descrito en el Ejemplo 41 b). Después de trabajar de manera correspondiente se obtienen 14,3 g (91% de la teoría) de 2-isobutilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina en forma de cristales incoloros de p. de f. 117-118° (desde éter de petróleo).
- 1.220
- 1.225 Ejemplo 46
24 g del 2-(omega-etiltioureido)-5,4'-diclorobenzhidrol) descrito en el Ejemplo 17 se tratan como se ha descrito en el Ejemplo 35 b) con óxido de mercurio. Después de recristalizar el producto bruto desde benceno/éter de petróleo se obtienen 12,5 g (60% de la teoría) de 2-etilamino-4-(p-clorofenil)-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina de p. de f. 144-145°.
- 1.230 De manera análoga, la eliminación del azufre de 17,5 g de 2-(omega-etil-tioureido)-5-cloro-4'-metoxibenzhidrol (del Ejemplo 15) da 9,4 g (59% de la teoría) de 2-etilamino-4-(p-metoxifenil)-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina de p. de f. 106-108° (desde éter de petróleo).
- 1.235 Ejemplo 47
15 g de N-etil-N'-[4-cloro-2-(alfa-hidroxibencil)]-fenilurea p. de f. 130-132° (preparada análogamente al Ejemplo 45 se calientan con 50 ml de ácido bromhídrico al 48% durante 5-10 min. con agitación sobre el baño de vapor y a continuación se enfría rápidamente. Después de trabajar análogamente al Ejemplo

327432



1.240 41 b) se obtienen 12,5 g (88% de la teoría) de 2-etilamino-4-fenil-6-cloro-4H-3,1-benzoxazina de p. de f. 124-125°.

Ejemplo 48

2-etilamino-4-fenil-6-trifluorometil-4H-3,1-benzotiazina

1.245 a) 13 g de 2-amino-5-trifluorometil-benzhidrol (p. de f. 86-88°C preparado por reducción de 2-amino-5-trifluorometil-benzofenona con borohidruro de sodio) se calientan durante 10 minutos en el baño de vapor con 6 g de isotiocianato de etilo y se enfrían en seguida rápidamente. La mezcla de reacción se deja en reposo durante la noche, después de lo cual se digiere con un poco de benceno la masa cristalina que se ha formado y se filtra con succión, obteniéndose así 13,5 g de N-etil-N'-[4-trifluorometil-2-(alfa-hidroxibencil)]-feniltiourea en forma de cristales incoloros que, después de su recristalización en benceno funden a 166-168°C.

1.250 b) 9 g de la tiourea obtenida según está descrito en a) se calientan brevemente con ácido bromhídrico de un modo análogo al ejemplo 18b, obteniéndose de este modo 7 g (=82% del valor teórico) de 2-etilamino-4-fenil-6-trifluorometil-4H-3,1-benzotiazina en forma de cristales incoloros que funden a 84-85°C. (desde éter de petróleo).

Ejemplo 49

2-etilamino-4-fenil-6-metoxi-4H-3,1-benzotiazina

1.260 a) 6,6 g de 2-amino-5-metoxi-benzhidrol (p. de f. 95,5°-96°C; obtenido por reducción de 2-amino-5-metoxi-benzofenona con borohidruro de sodio) se calientan durante 5 minutos en el baño de vapor con 3,2 g de isotiocianato de etilo. El producto de reacción resinoso se disuelve en 75 ml de benceno caliente. Al enfriar lentamente tiene lugar cristalización que puede ser completada por adición de éter de petróleo. Procediéndose así, se obtienen 7,8 g de N-etil-N'-[4-metoxi-2-alfa-hidroxibencil]-fenil]-tiourea que funde a 133-134°C.

1.270 b) 7,8 g de la tiourea obtenida según está descrito en a) se hierven, agitando y con reflujo, durante 30 minutos con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después del enfriamiento se diluye con agua, se alcaliniza mediante lejía de sosa cáustica, enfriando con hielo, y se absorbe en cloruro de metileno el producto de reacción oleoso. La solución en cloruro de metileno se lava con agua y se seca con sulfato de sodio, eliminándose después el disolvente. El residuo se disuelve en el caliente en 60 ml de ciclohexano. Al

327432



1.275 enfriarse la solución se obtienen 6,8 g (=92,5% del valor teórico) de 2-etil amino-4-fenil-6-metoxi-4H-3,1-benzotiazina en forma de agujas incoloras del p. de f. 91-92,5°C.

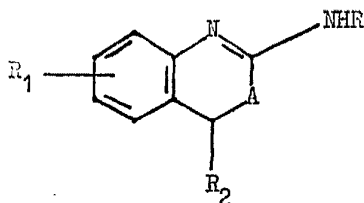
Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania los días 3 de Junio de 1.965, bajo el número F 46 229 IVd/12p; 18 de Marzo de 1.966, bajo el número F 48 687 IVd/12p; 22 de Marzo de 1.966, bajo el número F 48 726 IVd/12p; 23 de Marzo de 1.966, con el número F 48 738 IVd/12p y 23 de Marzo de 1.966, con el número F 48 739 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

1.285

REIVINDICACIONES

1) Un procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos de la fórmula general I

1.290



I

en la cual A representa oxígeno o azufre, R representa hidrógeno, un grupo alcoholo, cicloalcoholo, alqueno, cicloalqueno, arilo, aralcoholo o un grupo dialcoholaminoalcoholo de bajo peso molecular, pudiendo estar el grupo dialcoholamino también, eventualmente a través de un átomo de oxígeno o de un átomo de azufre o de un grupo metilimino o bencilimino, cerrado para formar el anillo, representando R₁ átomos de hidrógeno o halógeno, grupos metoxi, trifluorometilo o nitro y representando R₂ restos alcoholo, aralcoholo o arilo, pudiendo estar el anillo fenílico del resto aralcoholo o arilo sustituido por átomos de halógeno, grupos metoxi, trifluorometilo o nitro, y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado

1.300

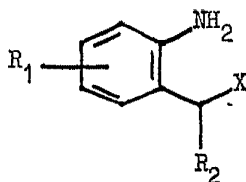
327432

-9



porque a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

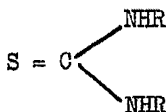
1.305



II

en la que R_1 y R_2 tienen la significación citada y X significa un átomo de cloro o de bromo, un grupo hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi, alcoholitio o alcanoiloxi, con tioureas de la fórmula general IIIa

1.310



IIIa

en la que R tiene la significación anterior y los dos restos R pueden ser iguales o diferentes, o con isotiocianatos de la fórmula general IIIb

1.315



IIIb

donde R posee la significación indicada o sustancias formadoras de isotiocianatos correspondientes, eventualmente con adición de ácidos y/o de sustancias que separan agua, o se hacen reaccionar compuestos de la fórmula II, en la que X significa un átomo de cloro de bromo, un grupo hidroxilo, alcoxi o alcanoiloxi, con isocianatos de la fórmula general IIIc

1.320



IIIc

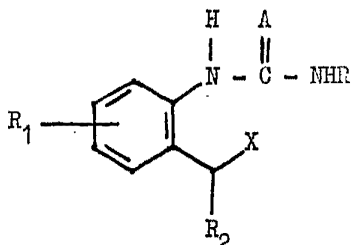
en la que R tiene la significación anterior o sustancias formadoras de isocianatos correspondientes, eventualmente con adición de ácidos y/o de

327432



1.325 sustancias que separan agua, o b) tratan compuestos de la fórmula general IV

1.330

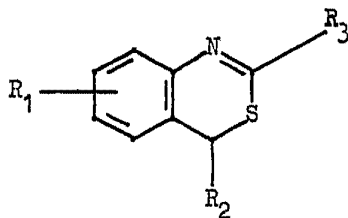


IV

1.335

en la que A, X, R, R₁ y R₂ poseen la significación anterior, o derivados funcionales correspondientes de estas ureas y tioureas, eventualmente con tratamiento con ácido simultáneo o subsiguiente, con sulfuro de hidrógeno, sulfuros inorgánicos o sustancias que separan agua, si A significa un átomo de oxígeno, o se tratan con sustancias que separan azufre, si A significa un átomo de azufre, o c) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general V

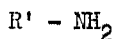
1.340



V

1.345

donde R₁ y R₂ poseen la significación anterior y R₃ significa un átomo de cloro o de bromo, un grupo amino, sulfhidrilo o S-alcoholo con aminas de la fórmula general VI o sus sales.



VI

1.350

donde R' posee la significación de R con excepción de hidrógeno, o d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general V, donde R₁ y R₂ poseen la significación anterior y R₃ significa el grupo amino, con un derivado reactivo de un alcohol de la fórmula general VII

327432

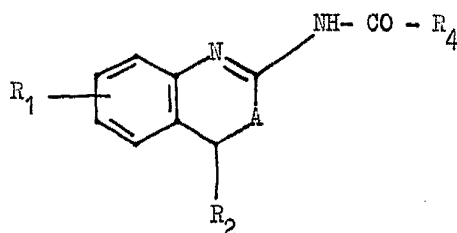


R'OH

VII

donde R' posee la significación anterior, o e) se reducen compuestos de la fórmula general VIII

1.355



VIII

1.360

en la que A, R₁ y R₂ poseen la significación anterior y R₄ significa un grupo alcoholo, alqueno, arilo, aralcoholo, halogenoalcoholo o un grupo dialcoholamino de bajo peso molecular que, en el sentido de la significación de R, puede también estar cerrado para formar el anillo, realizándose esta reducción con hidruros metálicos complejos y, caso de que

1.365

R₄ signifique un resto de haloalcoholo, se hace reaccionar el compuesto VIII, antes o después de la reducción del grupo acilo, con dialcoholaminas que, en el sentido de la significación de R, pueden también estar cerradas para formar el anillo, o f) se hacen reaccionar compuestos de

1.370

la fórmula general II, en la que X significa un átomo de cloro o de bromo, un grupo hidroxilo, alcoxi o alcanoiloxi y R₁ y R₂ poseen las significaciones anteriores, con cianuros de halógeno de la fórmula general IX

Y - C = N

IX

1.375

en la que Y significa un átomo de cloro, de bromo o de yodo, eventualmente con tratamiento con ácido subsiguiente, o g) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general I, en la que A significa un átomo de oxígeno y R, R₁ y R₂ poseen la significación anterior, con sulfuro de hidrógeno o sulfuros inorgánicos, y eventualmente los compuestos básicos obtenidos por cualquiera de estos métodos se transforman en sus sa-

327432



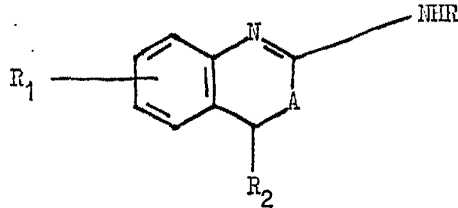
961

les por adición de ácido por tratamiento con ácidos inorgánicos u orgánicos.

1.380

2). Un procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos, caracterizado porque compuestos de la fórmula general

1.385



en la que A, R, R₁ y R₂ poseen la significación anterior, eventualmente mezclados con excipientes y/o estabilizadores farmacéuticos usuales, se llevan a una forma de aplicación terapéuticamente apropiada.

1.390

3). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS".

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 1 de Junio de 1966