

351700



PATENTE DE INVENCION

=====
Le A 9980-Sp/I.
=====

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
TIONOSALICILANILINAS".

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en :
LEVERKUSEN BAYERWERK, Alemania.

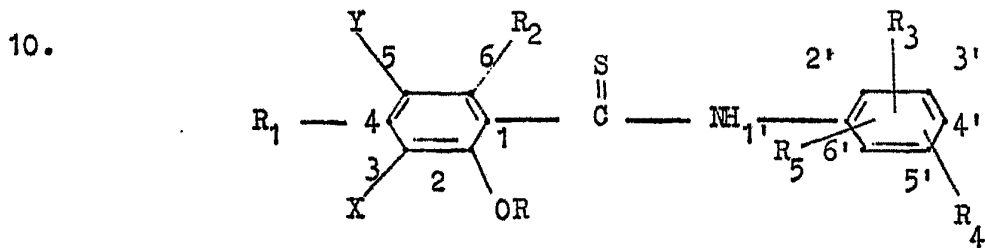
Ya se conocen un número de tiono-salici-
lanilinas con sustituyentes en el núcleo aromático
del componente ácido (véase H. Rivier, S. Kunz,
Helv. Chim. Acta 15 (1932), 376; E. Schraufstätter,
5. W. Meiser, R. Gönnert, Z. Naturforsch. 16 b (1961),



95; G. Wagner, D. Singer, Z. Chemie 3 (1963) 148; patente alemana 1 045 717).

5. Estos compuestos conocidos son, sin embargo, ineficaces contra los trematodos, especialmente contra el dístomo hepático, tal como, por ejemplo, fasciola hepática.

Se ha descubierto ahora que las tiono-salicilanilinas de fórmula general:



15. en la que R significa hidrógeno o un resto acilo, R₁ hidrógeno, restos de alquilo inferior o radicales de alcoxi inferior, y R₂ hidrógeno, halógeno, restos de alquilo inferior o radicales de alcoxi inferior, R₃, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o distintos, hidrógeno, restos de alquilo inferior, hidroxilo, radicales alcoxi inferior, halógeno, radicales nitro, haloalquilo, alquilomercapto y aciloxi, X e Y que pueden ser iguales o distintos, hidrógeno, halógeno o radicales nitro, no pudiendo X e Y ser simultáneamente hidrógeno y, en el caso de que X sea hidrógeno, Y solo puede ser cloro o bromo, cuando cada uno de los sustituyentes R₃, R₄ y R₅ tienen un significado diferente entre sí, tienen valiosas propiedades químico-terapéuticas y biológicas.
- 20.
- 25.

Los nuevos compuestos destruyen, como tales

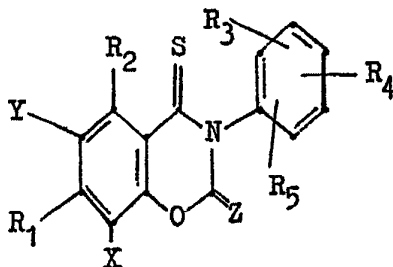


- o en forma de sus sales con bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas, los parásitos internos, tales como los cestodos o los trematodos, de estos últimos especialmente los dístomos hepáticos. Además, los nuevos compuestos o sus sales tienen un efecto molusquicida, bactericida y nematocida muy bueno. Los nuevos compuestos poseen asimismo buena eficacia contra los hongos patógenos de los seres humanos y de las plantas, tales como, por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium felineum*, *Aspergillus niger*, *Penicillium commune*, etc.
- 5.
- 10.

Bases adecuadas para la formación de sales son, por ejemplo, la sosa cáustica, la sosa potásica, la etanolamina, la dietanolamina, la piperazina, etc.

- 15.
- Los nuevos compuestos se obtienen de acuerdo con la presente invención, hidrolizando en forma en sí conocida las 2-oxo-4-tiondihidrobencoxazina-(1,3) y/o 2,4-dition-dihidrobencoxazina-(1,3), hasta ahora desconocidas, de fórmula general:

20.



25.

en la que Z significa oxígeno o azufre, y los productos de hidrólisis se acilan en caso dado con ácidos de fórmula general:





EJEMPLO 1 -

3,5,2'-tricloro-tionosalicilanilina

5. 30 g de N-(2'-clorofenil)-6-8-dicloro-2,4-dioxo-dihidrobencoxazina-(1,3), preparada de la correspondiente salicilanilina sustituida, en analogía al procedimiento conocido de la Z. Chemie 3 (1963), 148, y la patente belga 604 159, se calientan íntimamente mezclados con 19 g de pentasulfuro de fósforo, durante 30 minutos a 200°C. La mezcla que así se forma de N-(2'-clorofenil)-6,8-dicloro-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) y N-(2'-clorofenil)-6,8-dicloro-2,4-dition-dihidrobencoxazina-(1,3) se recoge en 400 cc de dioxano hirviendo y la solución dioxánica se introduce y agita, a 80°C, en 400 cc de potasa cáustica normal. Después se calienta aún durante una hora en el baño María.

Después de enfriar se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico diluido.

20. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en tetracloruro de carbono; p.f. 117°C.

En forma análoga se preparan los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 2 -

25. 3,5,2',4'-tetracloro-tionosalicilanilina;
p.f. 172°C.

EJEMPLO 3 -

- 3,5-dicloro-4'-metoxi-tionosalicilanilina;
p.f. 140°C.



EJEMPLO 4 -

3,5-dicloro-4'-etoxi-tionosalicilanilina;
p.f. 148°C.

EJEMPLO 5 -

5. 2-acetoxi-3,5-dicloro-N-(4'-clorofenil)-
tionobenzamida

A una solución agitada de 33 g (1/10 mol) de 3,5,4'-tricloro-tionosalicilanilina se gotean, a temperatura ambiente, lentamente 7,8 g (1/10 moles) de cloruro acetílico y se sigue agitando durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Después se extrae varias veces con agua el precipitado aspirado y se disuelve y precipita en etanol. La 2-acetoxi-3,5-dicloro-N-(4'-clorofenil)-tionobenzamida, funde a 168°C.

10. EJEMPLO 6 -

En forma análoga al ejemplo 5 se obtiene de 3,5,3',4'-tetracloro-tionosalicilanilina y cloruro acetílico la 2-acetoxi-3,5-dicloro-N-(3',4'-diclorofenil)-tionobenzamida del p.f. 188°C.

15. EJEMPLO 7 -

Análogo al ejemplo 5 se obtiene de la 3,5-dicloro-3',5'-bistrifluormetil-tionosalicilanilina y cloruro acetílico la 2-acetoxi-3,5-dicloro-N-(3',5'-bistrifluorometil-fenil)-tionobenzamida; p.f. 129°C.

20. EJEMPLO 8 -

De la 3,4'-dibromo-5-cloro-tionosalicilanilina y cloruro acético la 2-acetoxi-3-bromo-5-cloro-N-(4'-bromo-fenil)-tionobenzamida; p.f. 181°C.

25.



EJEMPLO 9 -

5. De la 3,5-dibromo-3',5'-bistrifluormetil-tionosalicilanilina y cloruro acetílico la 2-acetoxi-3,5-dibromo-N-(3',5'-bistrifluormetil-fenil)-tionobenzamida; p.f. 139°C.

EJEMPLO 10 -

10. En forma análoga al ejemplo 5 se obtiene de la 3,5,4'-tricloro-2'-metil-tionosalicilanilina y cloruro acetílico la 2-acetoxi-3,5-dicloro-N-(2'-metil-4'-cloro-fenil)-tionobenzamida; p.f. 180°C.

EJEMPLO 11 -

15. De la 3,4'-dibromo-5-cloro-tionosalicilanilina y cloruro β -fenilpropionílico la 2- β -fenilpropioniloxi-3-bromo-5-cloro-N-(4'-bromo-fenil)-tionobenzamida; p.f. 146°C.

EJEMPLO 12 -

20. De la 3,4'-dibromo-5-cloro-tionosalicilanilina y cloruro lauroílico la 2-lauroiloxi-3-bromo-5-cloro-N-(4'-bromo-fenil)-tionobenzamida; p.f. 100°C.

EJEMPLO 13 -

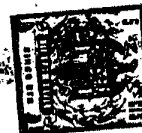
20. De la 3,4'-dibromo-5-cloro-tionosalicilanilina y cloruro pivaloílico la 2-pivaloiloxi-3-bromo-5-cloro-N-(4'-bromo-fenil)-tionobenzamida; p.f. 180°C.

EJEMPLO 14 -

25. De la 3,4'-dibromo-5-cloro-tionosalicilanilina y cloruro metansulfónico la 2-metansulfoniloxi-3-bromo-5-cloro-N-(4'-bromo-fenil)-tionobenzamida; p.f. 206°C.

EJEMPLO 15 -

30. A una suspensión de 33,2 g (0,1 moles) de



5. 3,5,4'-tricloro-tionosalicilanilina y 1 g de metilato sódico en 200 cc de tolueno seco se gotean, agitando a temperatura ambiente, 7,1 g (0,1 moles) de isocianato metílico -diluido con un poco de tolueno seco- y todo ello se calienta al reflujo durante 8 horas. Después de enfriar se aspira y la 2-(N'-etil-carbaminoiloxi)-3,5-dicloro-N-(4'-clorofenil)-tionobenzamida se disuelve y precipita en tolueno; p.f. 163°C bajo descomposición.

10. EJEMPLO 16 -

Análogo al ejemplo 15 se obtiene la 3,4'-dibromo-5-cloro-tionosalicilanilina y etilisocianato la 2-(N'-etil-carbaminoiloxi)-3-bromo-5-cloro-N-(4'-bromo-fenil)-tionobenzamida; p.f. 165°C bajo descomposición.

15.

EJEMPLO 17 -

3,5,2'-tricloro-tionosalicilanilina

20. 30 g de N-(2'-clorofenil)-6,8-dicloro-2-oxo-4-tion-dihidrobnoxazina-(1,3) se recogen en 400 cc de dioxano hirviendo. La solución hirviendo se introduce y agita en 400 cc de potasa cáustica normal a unos 80°C. Después se calienta al baño María durante una hora. Después de enfriar se separa por filtración y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua se seca y se recristaliza en tetracloruro de carbono; p.f. 117°C.

25.

En forma análoga se obtienen los siguientes compuestos:

30.

De la N-(2'-4'-diclorofenil)-6,8-dicloro-2-



oxo-4-tion-dihidro-benzoxazina-(1,3) la 3,5,2',4'-
tetracloro-tionosalicilanilina; p.f. 172°C.

5. De la N-(4'-metoxifenil)-6,8-dicloro-2-
oxo-4-tion-dihidro-benzoxazina-(1,3) la 3,5-dicloro-
-4'-metoxi-tiono-salicilanilina; p.f. 140°C.

De la N-(4'-etoxifenil)-6,8-dicloro-2-oxo-
-4-tion-dihidro-benzoxazina-(1,3) la 3,5-dicloro-4'-
etoxi-tionosalicilanilina; p.f. 148°C.

10. De la N-(2',5'-diclorofenil)-6,8-dicloro-
-2-oxo-4-tion-dihidro-benzoxazina-(1,3) la 3,5,2',5'-
tetracloro-tionosalicilanilina; p.f. 196°C.

De la N-(4'-clorofenil)-6,8-dicloro-2-oxo-
-4-tion-dihidro-benzoxazina-(1,3) la 3,5,4'-triclora-
tionosalicilanilina; p.f. 142°C.

15. De la N-(2',4',5'-triclorofenil)-6,8-dicloro-
-2-oxo-4-tion-dihidro-benzoxazina-(1,3) la 3,5,2',4',5'-
pentacloro-tionosalicilanilina; p.f. 183°C.

20. De la N-(3'-4'-diclorofenil)-6,8-dicloro-2-
oxo-4-tion-dihidro-benzoxazina-(1,3) la 3,5,3,4'-te-
tracloro-tionosalicilanilina; p.f. 136°C.

De la N-(3',5'-bistrifluormetil-fenil)-6,8-
dicloro-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5-
dicloro-3',5'-bistrifluormetil-tionosalicilanilina;
p.f. 164°C.

25. De la N-(2'-metil-4'-cloro-fenil)-6,8-diclo-
ro-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5,4'-
triclora-2'-metil-tionosalicilanilina; p.f. 180°C.

30. De la N-(3',5'-bisfluormetil-fenil)-6,8-
dibromo-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5-
dibromo-3',5'-bistrifluormetil-tionosalicilanilina;



p.f. 155°C.

De la N-(4'-cloro-fenil)-6,8-dibromo-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5-dibromo-4'-cloro-tionosalicilanilina; p.f. 157°C.

5. De la N-(4'-bromo-fenil)-6-cloro-8-bromo-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,4'-dibromo-5-cloro-tionosalicilanilina; p.f. 154°C.

10. De la N-(4'-bromo-fenil)-6,8-dibromo-7-metil-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5,4'-tribromo-4-metil-tionosalicilanilina; p.f. 144°C.

15. De la N-(3',4'-dicloro-fenil)-6,8-dibromo-7-metil-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5-dibromo-4-metil-3',4'-dicloro-tionosalicilanilina; p.f. 173°C.

De la N-(3'-trifluormetil-fenil)-6,8-dicloro-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5-dicloro-3'-trifluormetil-tionosalicilanilina; p.f. 121°C.

20. De la N-(2'-trifluormetil-fenil)-6,8-dicloro-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5-dicloro-2'-trifluormetil-tionosalicilanilina; p.f. 115°C.

De la N-(4'-bromo-fenil)-6,8-dicloro-2-oxo-4-tion-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5-dicloro-4'-bromo-tionosalicilanilina; p.f. 164 hasta 165°C.

25. De la N-(4'-clorofenil)-6,8-dicloro-2,4-dition-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5,4'-tricloro-tionosalicilanilina; p.f. 142°C.

30. De la N-(2'-metil-4'-cloro-fenil)-6,8-dicloro-2,4-dition-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5,4'-tricloro-2'-metil-tionosalicilanilina; p.f. 180°C.



De la N-(3',4'-dicloro-fenil)-6,8-dicloro-
-2,4-dition-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,5,3',4'-
tetracloro-tionosalicilanilina; p.f. 136°C.

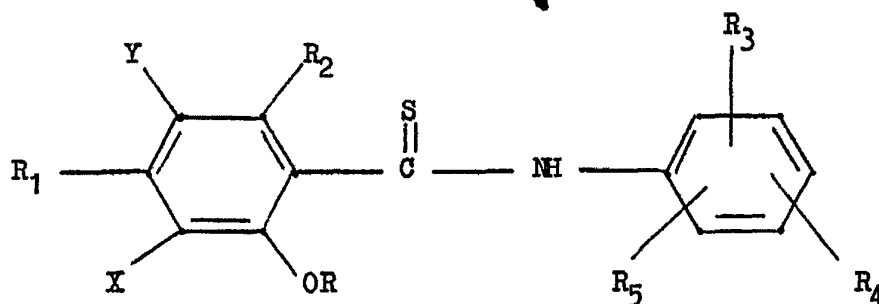
5. De la N-(4'-bromo-fenil)-6-cloro-8-bromo-
-2,4-dition-dihidrobencoxazina-(1,3) la 3,4'-dibromo-
-5-cloro-tionosalicilanilina; p.f. 154°C.

10. De la N-(3',5'-bis-trifluormetil-fenil)-
-6,8-dicloro-2,4-dition-dihidrobencoxazina-(1,3) la
3,5-dicloro-3',5'-bis-trifluormetil-tionosalicilani-
lina; p.f. 164°C.

- N O T A -

15. Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarlo en la prác-
tica, debe hacerse constar que las disposiciones an-
teriormente indicadas, son susceptibles de modifica-
ciones de detalle en cuanto no alteren su principio
fundamental. También se hace constar que el invento
corresponde a solicitudes de patente presentadas en
Alemania, con los números F 49 138 IVb/12 o, de 6 de
20. mayo de 1966, F 49 965 IVd/12 p, de 27 de agosto de
1966, y F 50 110 IVb/12 o, de 3 de septiembre de 1966,
acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que con-
ceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo
lo que constituye la esencia del referido invento y
25. por lo que se solicita Patente de Invención, por 20
años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTEN-
CIÓN DE TIONOSALICILANILINAS"; caracterizándose por
lo siguiente:

30. 1ª.- Procedimiento para la obtención de
tionosalicilanilinas, de fórmula general:



5.

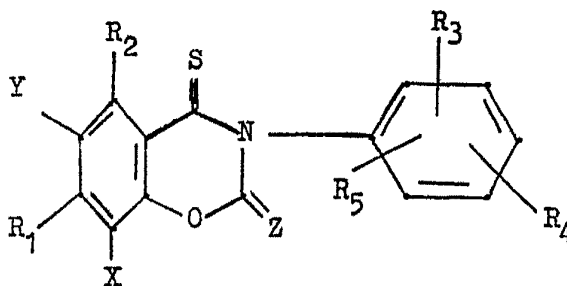
en la que R significa hidrógeno o un resto acilo, R_1 hidrógeno, restos de alquilo inferior o radicales de alcoxi inferior, y R_2 hidrógeno, halógeno, restos de alquilo inferior o radicales de alcoxi inferior, R_3 , R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o distintos, hidrógeno, restos de alquilo inferior, hidroxilo, radicales alcoxi inferior, halógeno, radicales nitro, haloalquilo, alquilmercapto y aciloxi, X e Y que pueden ser iguales o distintos, hidrógeno, halógeno o radicales nitro, no pudiendo X e Y ser simultáneamente hidrógeno y, en el caso de que X sea hidrógeno, Y solo puede ser cloro o bromo, cuando cada uno de los sustituyentes R_3 , R_4 y R_5 tienen un significado diferente entre sí, caracterizado porque la 2-oxo-4-tion-dihidro benzoxazina-(1,3) y/o 2,4-dition-dihidrobenzoxazina, de fórmula general:

10.

15.

20.

25.



16 MAR 1932

en la que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X$ e Y tienen los significados anteriormente indicados, y Z significa oxígeno o azufre, se hidrolizan, y los productos de hidrólisis se acilan, en caso dado, con ácidos de fórmula general:

5.

ROH

en la que R tiene el significado anteriormente indicado.

10.

2^a.- Procedimiento para la obtención de tionsalicilamidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de doce hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ A ELI Y MOLINA
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz