

357317

PATENTE DE INVENCION

Le A 10 931-Sp.



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la preparación de 3-amino-1,2-benzisotiazoles N-disustituidos".

.==.==.==.

Solicitante

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

.==.==.==.

3-Amino-1,2-benzisotiazoles N-monosustituidos fueron obtenidos según el procedimiento de la Patente alemana publicada No. 1.174.783, por reacción de 3-cloro-1,2-benzisotiazoles con aminas primarias básicamente alquiladas. Ese procedimiento, sin embar-

5.



go, está limitado a determinadas aminas de elevado punto de ebullición. Además, 3-amino-1,2-benzisotiazoles N-monosustituídos pudieron ser preparados por reacción de halogenuros de N-alquil, o bien N-aryl-3-cloro-1,2-benzisotiazolio, con amoniaco [H. Böshagen, Chem. Ber. 99, 2566 (1966)].

Ahora bien, se ha encontrado que se obtienen nuevos 3-amino-1,2-benzisotiazoles N-disustituídos, si una amina de fórmula general I:

10.

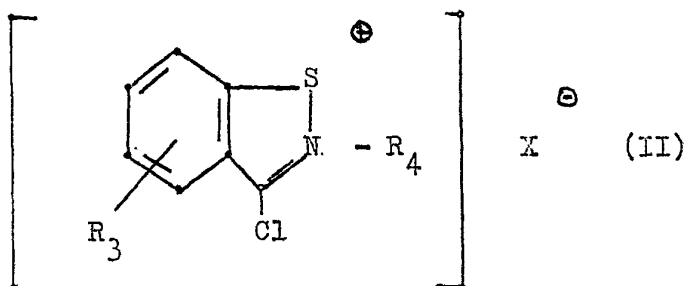


15.

en la que R_1 y R_2 representan miembros del grupo consistente en radicales arilo, aralquilo y radicales alifáticos, pudiendo, en el caso del radical alquilo, dos radicales alifáticos estar enlazados por vía del átomo de nitrógeno en un heterociclo, se hace reaccionar con una sal de 3-cloro-1,2-benzisotiazolio de fórmula general II:

20.

25.

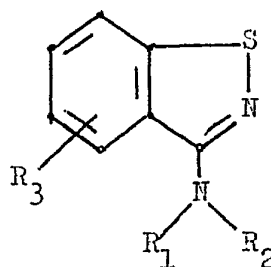




- en la que R_3 representa por lo menos un miembro del grupo consistente en átomos hidrógeno y halógeno, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y un grupo nitro,
5. R_4 significa un miembro del grupo consistente en radicales alifáticos, aralifáticos y radicales arilo y X representa el anión de ácido inorgánico fuerte, y si las sales de benzisotiazolio intermediariamente formadas son sometidas a un desdoblamiento en un disolvente inerte a una temperatura entre 120° y 190°C .
- 10.

Los nuevos compuestos son 3-amino-1,2-benzisotiazoles N-disustituídos de la fórmula

15.



(III)

20.

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

25.

Bajo radicales aromáticos (R_1 , R_2) han de entenderse tales con hasta 10 átomos de carbono en el sistema de anillo, preferiblemente el radical fenilo, pudiendo el radical aromático estar eventualmente sustituido por grupos alquilo y/o alcoxi de bajo peso molecular. Los radicales aralifáticos corresponden, en la parte aromática, a la definición precedente y contienen, en la cadena alifática, 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono.

30.



no.

- Los radicales alifáticos (R_1 , R_2) son radicales alquilo con 1 a 12, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, tanto de cadena recta, como también ramificados, eventualmente sustituidos por un radical alquiloxi, de bajo peso molecular los cuales eventualmente pueden contener también un enlace doble o un enlace triple. Naturalmente, bajo radicales alifáticos han de entenderse también radicales cicloalifáticos con 3 a 12, preferiblemente 5 a 7 y particularmente 6 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por grupos alquilo y/o alcoxi de bajo peso molecular, los cuales eventualmente pueden contener también un enlace doble. Para el caso de que los radicales alquilo (R_1 , R_2) conjuntamente con el átomo de nitrógeno forman parte de un heterociclo, para ello entran en consideración sistemas de anillo de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 y 6 miembros, pudiendo el sistema de anillo heterocíclico eventualmente estar agrupado con un núcleo bencénico y pudiendo el sistema de anillo heterocíclico, particularmente en el caso del anillo de 6 miembros, contener todavía como heteroátomo ulterior, oxígeno, azufre o un radical N-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.
- Como átomos de halógeno (R_3) se mencionan preferiblemente fluor, cloro y bromo.

- R_4 puede tener el alcance del significado indicado para R_1 , respectivamente R_2 . Para lograr una fácil posibilidad de desdoblamiento, sin embargo, convenientemente serán preferidos radicales alifáti-

**POOR
QUALITY**

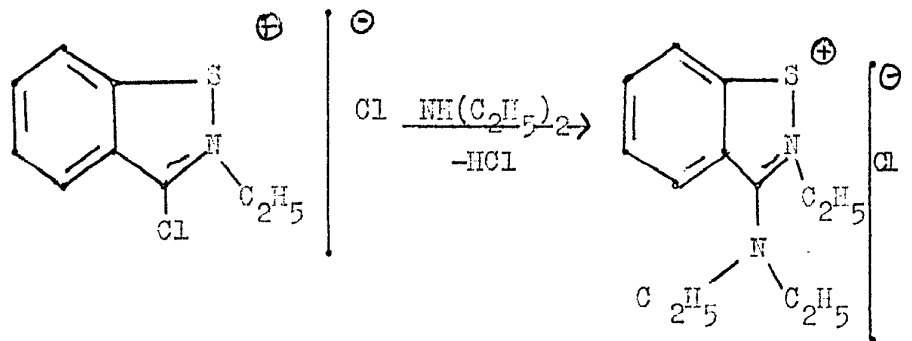


cos y analíticos fácilmente disociables, particularmente radicales alquilo de bajo peso molecular.

Como aniones de ácidos inorgánicos fuertes sean mencionados, además de BF_4^- , HSO_4^- , preferiblemente Cl^- , Br^- , pero también I^- .

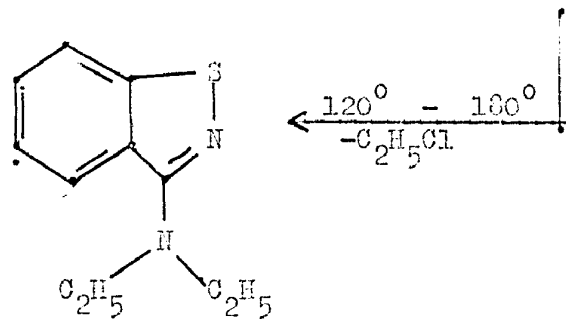
Si como materiales de partida se emplean cloruro de N-etil-3-cloro-1,2-benzisotiazolio y dietilamina, la reacción puede ilustrarse por el siguiente esquema de fórmulas

10.



15.

20.



25.

Los compuestos que encuentran aplicación para el procedimiento según la invención, pueden ser obtenidos según una proposición anterior propia por reacción de anilinas de ácido ditiosalicílico propio con un pentatelo genuro de fósforo en un disolvente inerte a $60^\circ C$

30.



Como representantes de tales compuestos, a título de ejemplo, pueden mencionarse.

- cloruro de N-metil-3-cloro-benzisotiazolio (154°C descomposición)
5. bromuro de N-metil-3-bromo-benzisotiazolio (182°C descomposición)
- cloruro de N-etil-3-cloro-benzisotiazolio (194°C descomposición)
- cloruro de N-propil-3-cloro-benzisotiazolio (171°C descomposición)
10. cloruro de N-isobutil-3-cloro-benzisotiazolio (162°C descomposición)
- cloruro de N-butil-3-cloro-benzisotiazolio (162°C descomposición)
15. cloruro de N-(β -cloroetil)-3-cloro-benzisotiazolio (174°C descomposición)
- cloruro de N-ciclohexil-3-cloro-benzisotiazolio (108°C descomposición)
- cloruro de N-fenil-3-cloro-benzisotiazolio (201°C descomposición)
- 20.

Como aminas que encuentran aplicación para el procedimiento, sean citadas, por ejemplo:

- metil-propil-amina, metil-n-butil-amina, etil-n-butil-amina, metil-alil-amina, metil-ciclohexil-amina, metil-ciclopentil-amina, etil-ciclopentil-amina.
- 25.

Para la ejecución del procedimiento según la invención, se suspende por ejemplo 1 mol de cloruro de N-alkil-3-cloro-1,2-benzisotiazolio, preferiblemente de cloruro de N-etil-3-cloro-1,2-benzisotiazolio en 1,25 litros de un disolvente inerte

30.



- de elevado punto de bullición, preferiblemente 1,2-diclorobenceno y lentamente en el transcurso de 90 a 120 minutos se agregan gota a gota 2,5 moles de una amina secundaria. Durante esta adición, la temperatura interior aumenta hasta 45 a 50°C. Para completar la reacción, se agita todavía durante 30 minutos. Debe estar presente un pequeño exceso de amina. Subsiguientemente se calienta la mezcla de reacción hasta la ebullición. La disociación de cloruro de alquilo comienza a ~120°C y termina al cabo de aproximadamente 30 minutos. Ahora se elimina el disolvente por destilación en el vacío y de la pasta semi-sólida que queda, se aísla el producto de reacción en forma apropiada. Los rendimientos oscilan entre un 40% y un 60% de la teoría.

Los nuevos compuestos son aceites debilmente amarillentos o sustancias cristalinas de bajo punto de fusión. Constituyen bases débiles y, con ácidos fuertes, forman sales bien cristalizantes. Han de ser utilizados como producto farmaceuticos, particularmente como antinimicóticos, en la medicina humana y veterinaria.

Tienen un efecto amplio muy bueno contra hongos patógenos; por ejemplo el 3-piperidino-1,2-benzisotiazol presenta el siguiente espectro de acción:

	de sustancia activa por ml de solución
Teichophyton mentagr.	4
Microsporium felin.	10
Candida albicans	10
Aspergillus niger	20
30. Penicillium com.	20



Los valores de inhibición de los demás compuestos obtenidos según el procedimiento están dentro del mismo margen de valores.

5. Los nuevos compuestos, particularmente el 3-piperidino-1,2-benzisotiazol, muestran en la aplicación dermal en una tintura (por ejemplo DMSO: glicerina/ 1: 4) o en una pasta un efecto marcado en la tricofitosis experimental de cobayos, procediendo la aplicación en forma de las bases libres o de sales apropiadas, por ejemplo hidroclozuros, nitratos, 1,5-naftalindisulfonatos. De igual manera pueden ser aplicados en la medicina humana.

10. Además, los compuestos proveen niveles en la sangre y son eliminados eficazmente del organismo animal.

EJEMPLO 1

3-Dietilamino-1,2-benzisotiazol:

20. 45,8 g(0,2 moles) de cloruro de N-etil-3-cloro-1,2-benzisotiazolio (reducido a un polvo fino) son suspendidos en 250 ml de 1,2-dicloro-benceno y 36,5 g(0,5 moles) de dietilamina son agregados gota a gota en el transcurso de 1,5 a 2 horas bajo agitación fuerte, subiendo la temperatura interior a 45-50°C. El cloruro de N-etil-3-cloro-1,2-benzisotiazolio se disuelve cada vez más, simultáneamente dietilamina comienza a cristalizar hidroclozuro. Subsecuentemente se calienta la mezcla de reacción hasta la ebullición. A ~ 120°C comienza la disociación de cloruro de etilo bajo formación de espuma, la disociación queda terminada al cabo de aproximadamente 30 minutos. Se forma una solución clara. Ahora se enfría ul-

25.

30.



- go y se elimina el disolvente en el vacío producido por un chorro de agua. La masa semi-sólida que queda, es disuelta ampliamente en 500 ml de agua y la mezcla es extraída en forma agotante con éter. El aceite
5. que queda después del secamiento y de la evaporación del éter, es fraccionada en un alto vacío.

Se obtienen 24,8 g = 60% de la teoría de un aceite amarillo pálido del P.e._{0,3} = 110°C = 1,6071.

10. llega a tenerse el mismo resultado, si en lugar del cloruro de benzisotiazolio, se aplica el bromuro de benzisotiazolio o bien, en lugar del compuesto de N-alkilo, se aplica el compuesto ciclohexílico o bencílico.

15. En una forma, de principio, igual fueron preparados los siguientes compuestos:

- 3-dimetilamino-1,2-benzisotiazol: aceite amarillento; rendimiento: 42% de la teoría; P.e._{0,01} = 76°C; $n_D^{20} = 1.6326$
20. 3-dipropilamino-1,2-benzisotiazol: aceite amarillo; rendimiento: 53,5% de la teoría P.e._{0,01} = 108°C; $n_D^{20} = 1,5852$
- 3-metil-etilamino-1,2-benzisotiazol: aceite amarillento; rendimiento: 50% de la teoría P.e._{0,01} = 67 - 73°C; $n_D^{20} = 1.6240$
25. 3-etil-bencilamino-1,2-benzisotiazol: aceite amarillo pálido; rendimiento 45% de la teoría P.e._{0,01} = 165°C; el perchlorato: P.f. = 156°C.
- 3-morfolino-1,2-benzisotiazol: aceite amarillento, rendimiento: 40% de la teoría; P.e._{0,01} = 105°C; $n_D^{20} = 1,6297$; P.f. = 65°C (en metanol)
30. 3-piperidino-1,2-benzisotiazol: aceite amarillento;



- rendimiento: 40% de la teoría; P.e._{0,5} = 140 - 142°C
 $n_D^{20} = 1,6205$
- 3-etil-ciclohexilamino-1,2-benzisotiazol: aceite de color amarillo pálido; rendimiento: 43%; P.e._{0,3} = 151°C; $n_D^{20} = 1,5998$
5. 3-diisobutilamino-1,2-benzisotiazol: aceite de color amarillo pálido; rendimiento: 30%; P.e._{0,01} = 108 - 110°C; $n_D^{20} = 1,5707$
- 3-di-(2-etilhexil)amino-1,2-benzisotiazol: aceite de color amarillo pálido; rendimiento: 63%; P.e._{0,01} = 124 - 128°C
10. 3-dibutilamino-1,2-benzisotiazol: aceite de color amarillo pálido. rendimiento. 32%, P.e._{0,01} = 128°C ; $n_D^{20} = 1,5681$
- 3-hexametilenimino-1,2-benzisotiazol: aceite amarillo; rendimiento 18%; P.e._{0,01} = 165°C.
15. 3-dialilamino-1,2-benzisotiazil: aceite de color amarillo pálido; rendimiento: 26%; P.e._{0,01} = 125°C
- El cloruro de N-etil-3-cloro-1,2-benzisotiazolio empleado en el Ejemplo 1 como compuesto de partida, fue obtenido como sigue:
20. 36,0 g (0,1 mol de anida de ácido N-etil-ditiosalicílico son suspendidos en 200 ml de benceno absoluto y 62,4 g (0,3 moles) de pentacloruro de fósforo son agregados. Subsiguientemente se calienta la mezcla
25. bajo agitación a 80°C. Primeramente bajo desarrollo de HCl se forma una solución clara. Al cabo de aproximadamente 15 minutos, el producto de reacción comienza a precipitarse. Para completar la precipitación, se sigue calentando durante otros 15 minutos; entonces se enfría la mezcla de reacción, se recoge por
- 30.



- succión el precipitado, se lo lava y se lo seca. Se obtienen 21 g (45% de la teoría) de producto en bruto. Después de la recristalización en -diclorobenceno, el compuesto forma prismas compactos incoloros del P.f.= 194^oC (descomposición).

También los demás compuestos de partida que encuentran aplicación para el procedimiento, pueden ser obtenidos en forma análoga.

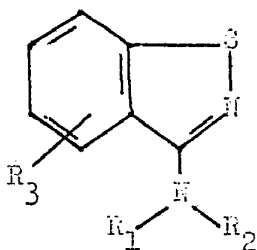
N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.
15. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania con el número P 53 242 IVd/ 12p de 16 de agosto de 1957, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-amino-1,2-BENZISOTIAZOLES N-DISUSTITUIDOS", caracterizándose por lo siguiente:
25. 1.- Procedimiento para la preparación de 3-amino-1,2-benzisotiazoles N-disustituídos, de fórmula general I:

30.



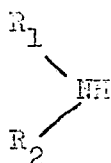
5.



(I)

en la que R_1 y R_2 representa un radical arilo, aralqui-
 lo o un radical alifático, pudiendo, en el caso del radi-
 cal alquilo, dos radicales alifáticos estar enlazados por
 10. vía del átomo de nitrógeno como para formar un heterociclo,
 y R_3 uno o varios átomos de hidrógeno o de halógeno
 o grupos alquilo o alcoxi de bajo peso molecular o un
 grupo nitro, caracterizado porque una amina de fórmula
 general II

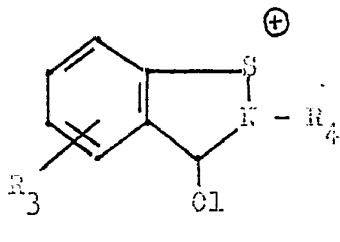
15.



(II)

20. en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, se ha-
 ce reaccionar con una sal de 3-cloro-1,2-benzimidazolio
 de fórmula general III:

25.



X[⊖]

(III)

en la que R_3 se definen como anteriormente, R_4 un radical
 alifático, aralifático o arilo y X el anión de un ácido
 30. inorgánico fuerte, y las sales de benzimidazolio inter-

16 AGO 1968

mediariamente formadas se disocian en un disolvente inerte a temperaturas entre 120° y 190° C.

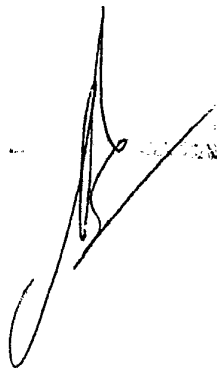
2.- Procedimiento para la preparación de 3-amino-1,2-benzisotiazoles N-disustituídos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 16 AGO. 1968

FABRICA FABRIL DE BAYEN AKTIENGESELLSCHAFT.

16 AGO 1968



POOR
QUALITY