

/ra

304247

12 SEP



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

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliado
en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Método para preparar amidinas"

!!!--- oOo !!! oOo --- !!!

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un método mejorado de producir amidinas N-arílicas y N-heterocarílicas. Más especialmente, se refiere a un nuevo procedimiento mejorado para producir amidinas N-arílicas y N-heterocarílicas partiendo de una amina aromática primaria y un nitrilo. Se refiere más específicamente a un pro-

301727



cedimiento mejorado por el cual pueden obtenerse amidinas N-fenílicas y N-piridílicas con un rendimiento muy elevado y con alto grado de pureza partiendo de un hidrocioruro de amina aromática y un nitrilo

5

Antes del presente invento, se sabía que podían prepararse amidinas N-arílicas haciendo reaccionar juntos un nitrilo y una amina aromática en presencia de un catalizador metálico, tal como cloruro de aluminio o cloruro de zinc. Se sabía, asimismo, preparar tales compuestos haciendo reaccionar el nitrilo y el hidrocioruro de amina aromática en un disolvente como el éter en ausencia de haluro metálico. No obstante, ninguno de estos métodos era completamente satisfactorio. El procedimiento mencionado en primer lugar implica el uso de un haluro metálico como sustancia adicional en la mezcla de reacción, con el resultado de que se obtienen complejos metálicos que tienen que descomponerse y eliminar el metal antes de que puedan obtenerse compuestos de amidina pura. El segundo procedimiento citado proporciona sólo bajas proporciones de la amidina deseada. La finalidad de este invento es proveer una síntesis de amidinas N-arílicas y N-heteroarílicas exenta de las desventajas de los métodos anteriores, y que proporciona los productos deseados con un elevado rendimiento y en estado purísimo.

10

15

20

25

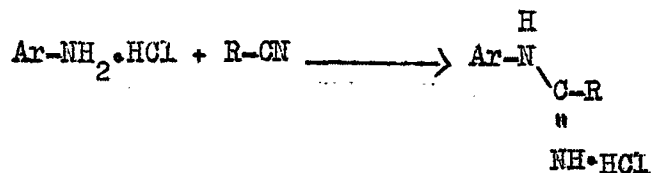
De acuerdo con este invento, se ha descubierto que pueden prepararse amidinas N-arílicas y N-heteroarílicas con elevado rendimiento partiendo del hidrocioruro de amina aromática y el nitrilo apropiados, efectuando la reacción de un medio disolvente de políclorobenceno, preferiblemente en presencia de cloruro de hidrógeno en exceso.

30

304247



El proceso químico puede representarse como sigue:



5

10

15

20

25

donde Ar representa un anillo aromático y más especialmente un radical arílico tal como fenilo, naftilo, y fenilo o naftilo sustituidos, o un radical de heteroarilo, de lo cual son ejemplos los radicales de piridilo y quinolinilo; R representa arilo o heteroarilo, tal como se comenta más ampliamente más abajo. Aunque la amina aromática se carga convenientemente a la mezcla de reacción como base libre, se añade por lo menos cloruro de hidrógeno suficiente para convertir toda dicha amina en la sal de hidrocioruro, y por este motivo el reactivo de amina, tal como se indica en el esquema de reacción, es en realidad la sal ácida. La amidina resultante existirá también como hidrocioruro, aunque la base libre de amidina, si se desea, puede obtenerse por neutralización de la sal con adición de ácido, con una base tal como un hidróxido de metal alcalino.

El procedimiento se realiza calentando el hidrocioruro de amina aromática y el nitrilo en un medio de policlorobenceno. Es importante que la reacción se efectúe en condiciones anhidras. La amina aromática y el nitrilo reaccionan en relación equimolar, y se obtienen buenos resultados con el procedimiento cuando se emplean cantidades equimolares de los reactivos. Sin embargo, esto no es esencial y puede utilizarse satisfactoriamente un exceso molar de la amina o del nitrilo. Es preferible emplear un exceso molar de 1-10% de nitrilo, ya que ésto reduce al mínimo cualquier contaminación de la amidina resultante con el reactivo de amina.

30

314247



De acuerdo con el procedimiento mejorado de este invento, se ha observado que la proporción de la amidina deseada mejora notablemente realizando el procedimiento en un medio disolvente de policlorobenceno. Se obtiene aún una ulterior mejora empleando un exceso de cloruro de hidrógeno juntamente con el disolvente de policlorobenceno.

La reacción tiene lugar a altas temperaturas de 100-165°C. Por este motivo, el policlorobenceno, empleando como medio de reacción será líquido a estas temperaturas. Es preferible utilizar el diclorobenceno o triclorobenceno, o mezclas de los mismos, como disolvente. En muchos casos, los policlorobencenos que se expenden en el comercio, son mezclas de isómeros, y dichas mezclas son satisfactorias para este procedimiento. Todo este grupo de disolventes son líquidos por debajo de la temperatura de reacción (el 1,3,5-triclorobenceno, de punto de fusión de 63°C, es el que funde a temperatura más alta). Otra ventaja es que todos tienen un punto de ebullición superior a la temperatura de trabajo preferida (el m-diclorobenceno, con un punto de ebullición de 172°C, es el que hierve a más baja temperatura), aunque esto no es esencial, ya que la reacción podría efectuarse a la temperatura de reflujo del disolvente, o incluso, bajo presión, por encima del punto de ebullición. De los seis diclorobencenos como medio de reacción, ya que de esta forma se obtienen excelentes proporciones de hidrocioruro de amidina.

Normalmente, el nitrilo y la amina aromática se mezclan en el medio de reacción de o-diclorobenceno y se añade cloruro de hidrógeno, a la mezcla resultante en cantidad suficiente para convertir toda la base de amina en hidrocioruro. Se obtiene una elevada

304247



5 producción de amidina utilizando solamente ácido suficiente para
convertir toda la amina en su hidrocioruro. No obstante, se ha
observado que se obtiene una producción aún más elevada empleando
un exceso de cloruro de hidrógeno sobre el requerido para la for-
mación del hidrocioruro de amina aromática. Así pues, el empleo
de exceso de cloruro de hidrógeno en un medio de policlorobenceno
constituye una forma preferible de este invento. Para obtener los
mejores resultados, se utiliza, por lo menos, un exceso del 5% de
cloruro de hidrógeno, y preferiblemente un exceso del 10-50%. Al
10 hablar de exceso de ácido, nos referimos al exceso molar con res-
pecto a la cantidad de amina primaria cargada a la reacción. El
exceso de ácido forma una sal con el reactivo menos básico de ni-
trilo.

15 La adición del exceso de cloruro de hidrógeno se efec-
túa convenientemente pasando un chorro de gas por la masa de reac-
ción durante la mayor parte o toda la duración de la reacción. O-
tro método es cargar la cantidad total de ácido y mantener una li-
gera presión positiva del cloruro de hidrógeno (3-15 Kg./cm²) du-
rante la reacción. En este último caso, se utiliza un reactor ce-
rrado. Esto resulta más adecuado en instalaciones grandes que en
20 experimentos a pequeña escala.

25 Por razones de comodidad, es preferible cargar la amina
como base libre, y formar la sal de hidrocioruro directamente en
el medio de reacción de o-diclorobenceno. Se obtienen buenos resul-
tados añadiendo suficiente ácido para conseguirlo, calentando la
mezcla de hidrocioruro de amina y nitrilo en o-diclorobenceno a la
temperatura de reacción, y añadiendo el exceso de ácido durante el
30 período de reacción. No obstante, si se desea, todo o parte del ex-



ceso de cloruro de hidrógeno puede añadirse al principio. Resultará claro de la precedente explicación del invento que al referirse al exceso de cloruro de hidrógeno se quiere significar el cloruro de hidrógeno total utilizado para realizar este procedimiento, y que no es necesario que todo este exceso esté presente al principio de la reacción.

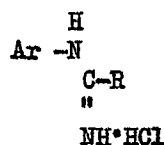
Como se ha indicado previamente, una característica especial de este procedimiento mejorado es la realización de la reacción de un policlorobenceno, preferiblemente en o-diclorobenceno. No es crítica la cantidad de disolvente a emplear mientras haya el suficiente para mantener flúida la mezcla de reacción. Los hidroclo-
10 cloruros de amidina N-arílica son esencialmente insolubles en el medio y cristalizan o precipitan en el curso de la reacción.

15 El invento radica en el empleo del disolvente de policlorobenceno, con una cantidad equimolar y preferiblemente excesiva de cloruro de hidrógeno, más bien que en las condiciones de tiempo y temperaturas utilizadas. No obstante, se ha observado que la
20 formación del hidrocloruro de amidina tiene lugar muy satisfactoriamente a temperaturas dentro del intervalo de 100-165°C y preferiblemente de 115-150°C. En las condiciones de temperaturas preferidas, la formación de amidina N-arílica o N-heteroarílica está sustancialmente completa en 1-4 horas, obteniéndose los mejores resultados realizando el procedimiento durante 1-1/2 a 3 horas. Como
25 el hidrocloruro de amidina es insoluble en el medio de reacción, puede recuperarse fácilmente en el alto estado de pureza enfriando y filtrando la mezcla de reacción. Otro método es extraer el hidroclo-
30 ruro de amidina en agua, en la que es muy soluble, y separar por técnicas conocidas la solución acuosa que contine el producto desea-



do del o-diclorobenceno u otro di- o triclorobenceno, inmiscibles en agua.

5 De esta manera, pueden obtenerse, en proporción muy elevada, de las aminas aromáticas y nitrilos adecuados, amidinas de la fórmula



10

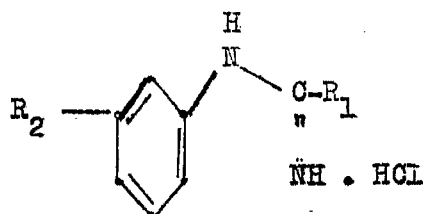
donde Ar y R son como se ha descrito anteriormente. En las condiciones preferidas, se obtienen normalmente rendimientos superiores al 90% del teórico. La cantidad de amidina fácilmente recuperable es próxima a la cuantitativa en estas condiciones de preferencia, o sea o-diclorobenceno como disolvente y exceso de cloruro de hidrógeno, cuando el o-diclorobenceno se recicla para ulteriores ex-
15 perimentos, ya que la pérdida de producto recuperable en virtud de cierta ligera solubilidad en el disolvente se elimina de esta forma.

20

Las mejoras de proceso de este invento son aplicables a la síntesis de hidroccloruros de amidina abarcados por la fórmula estructural I indicada más arriba. En todos los casos en que tales amidinas pueden obtenerse por reacción de una amina aromática con un nitrilo arílico o heteroarílico, la proporción mejora notablemente empleando un disolvente de di- o triclorobenceno y, por lo menos, suficiente
25 cloruro de hidrógeno para convertir la amina en su hidroccloruro.

30

Una materialización preferida de este invento es la aplicación de estas mejoras de proceso a la preparación de amidinas de la fórmula



5 donde R₁ representa radicales de fenilo, fenilo sustituido y especialmente halofenilo, piridilo, naftilo o heteroaromáticos de cinco miembros cíclicos, por lo menos con dos átomos de carbono en el hetero-anillo y que tengan como heteroátomos nitrógeno, azufre y/o oxígeno. Son ejemplos representativos de tales radicales heterocíclicos el furilo, pirrilo, tienilo, tiazolilo, isitiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, amidazolilo y similares. R₂ puede ser un radical de hidrocarbonilo tal como un alquilo bajo, como por ejemplo, metilo, etilo, o un radical arílico como el fenilo. Puede representar también un alkoxi tal como metoxi o etoxi, o fenoxi, metiltio o feniltio. Tales amidinas, como podrá apreciarse, se obtienen haciendo reaccionar hidrocloreuro de anilina o un hidrocloreuro de anilina 3-sustituido con el adecuado nitrilo. Si se desea preparar una amidina de N-piridilo, se empleará una aminopiridina en lugar de anilina. Tales reactivos se conocen bien dentro de la especialidad o se obtienen fácilmente por métodos conocidos.

Los siguientes ejemplos se facilitan para fines de ilustración y no como limitación.

25

EJEMPLO I

Se calienta a 140°C una solución de 41,8 grs. (0,45 m) de anilina y 50 grs. (0,45 m) de 4-cianotiazol en 200 ml de o-diclorobenceno. Luego se agregan, agitando, 20 grs. (0,55 m) de clo-

30



ruro de hidrógeno durante un período de 2-1/2 horas. Durante la primera 1/2 hora, el hidrocioruro de anilina se prepara como sólido, pero pronto se licua. Al final del período de reacción, la mezola se enfria a 25°C y se recogen por filtración los cristales de hidrocioruro de N-fenil-(tiazol-4-amidina). Se obtienen 105 grs. (rendimiento 96%), punto de fusión 256-259°C.

5

Cuando se emplea 0,45 m. de cloruro de hidrógeno, la proporción de N-fenil-(tiazol-4-amidina) es del 80% de la teórica.

10

EJEMPLO 2

15

41,8 grs. (0,45 m) de anilina se disuelven en 150 ml. de odiclorobenceno, y la solución se calienta a 110°C. Luego se agrega suficiente cloruro de hidrógeno para convertir toda la anilina en su hidrocioruro. La temperatura sube a 135-140°C. A la solución de hidrocioruro de anilina se añaden 50 grs. (0,45 m) de 2-cianotiazol en 50 ml. de o-diclorobenceno, durante un período de 30 minutos. Durante este tiempo, se agrega a la mezcla de reacción 0,4 grs. adicionales de cloruro de hidrógeno. Entonces la mezcla se calienta a 140°C durante 2-1/2 horas. Al final de este período, la N-fenil(tiazol-2-amidina) se recupera como en el ejemplo 1, con un rendimiento superior al 90%.

20

25

Se obtiene resultados similares empleando 1,3,5-triclorobenceno en lugar de o-diclorobenceno.

EJEMPLO 3

30

Cuando se repite el procedimiento del ejemplo 1, utilizando 42 grs. de furan-2-nitrilo en lugar de 4-cianotiazol se obtiene hidrocioruro de N-fenil (furan-2-amidina).



EJEMPLO 4

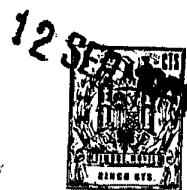
Se agregan 1,25 moles de anilina y 1,25 moles de 4-cianotiazol a 550 ml. de o-diclorobenceno en un recipiente de 1 litro provisto de un termómetro y tubo de entrada de gas que se extiende por debajo de la superficie del líquido. Se agitan los reactivos y se calientan a 105°C, empezándose entonces la adición de cloruro de hidrógeno seco. Se añade un total de 1,5 moles de gas durante cuyo tiempo la temperatura sube a 135-140°C. Cuando se ha completado la adición del gas, se calienta la masa de reacción, agitando, a 140-145°C durante 2,5 horas.

Luego la mezcla se enfria a 100°C y se agrega a 1200 ml. de agua. El pH de la fase acuosa se mantiene a 4,5 con hidróxido de sodio concentrado.

Después de mezclar bien, la mezcla se deja que se separe en una fase acuosa y una fase de o-diclorobenceno. Las fases se separan. La fase acuosa contiene más de 270 grs. de hidrocioruro de N-fenil (tiazol-4-amidina), mediante análisis potenciométrico con hidróxido de sodio N 0,1, punto final $pK_{1/2} = 7,5$.

EJEMPLO 5

Se añade gas de cloruro de hidrógeno seco en una proporción de 7,2 miliequivalentes/minuto a una solución agitada de 20,6 grs. (0,187 m) de 4-cianotiazol y 16,9 grs. (0,182 m) de anilina en 80 ml de o-diclorobenceno. El o-diclorobenceno contiene algo del p-diclorobenceno isómero. Al cabo de 25 minutos, toda la anilina se convierte en hidrocioruro de anilina y la temperatura sube a 25-45°C. Se detiene la adición de cloruro de hidrógeno y la mezcla se agita durante 95 segundos en cuyo período la temperatura des-



ciende a 25°C.

Luego la mezcla se calienta a 140°C durante un período de 1 hora, y durante este tiempo se agrega cloruro de hidrógeno gaseoso a una proporción de 0,6 miliequivalentes/minuto. La mezcla de reacción se mantiene a 140-145°C durante 2-1/2 horas con la adición continuada de cloruro de hidrógeno. Se añade un total de 40% de exceso de ácido. Al final de este período está presente hidrocioruro de N-fenil-(tiazol-4-amidina) en forma de cristales en la mezcla de reacción. La mezcla se enfría a 30°C y se añaden 200 ml. de agua para disolver el hidrocioruro de amidina. La mezcla resultante se agita vigorosamente mientras se ajusta el pH a 4,5 con 34% hidróxido de sodio. Se detiene la agitación y se deja que se separen las capas. La capa acuosa superior se separa de la capa de o-diclorobenceno. Contiene 41 grs. de hidrocioruro de N-fenil-(tiazol-4-amidina) según valoración ultravioleta (rendimiento 94%).

EJEMPLO 6

Se añaden 16,9 grs. (0,132 m) de anilina y 19,3 grs. (0,137 m) de benzonitrilo a 90 ml. de o-diclorobenceno a 25-30°C, y se pasan por la mezcla 6,65 grs. (0,182 m) de gas de cloruro de hidrógeno seco durante un período de unos 30 minutos. Luego la mezcla se calienta a 140-145°C durante 30 minutos en cuyo período se agregan 2,7 grs. de cloruro de hidrógeno seco. La mezcla de reacción se calienta durante 2,5 horas a 140-145°C, y luego se enfría a 25-30°C. El hidrocioruro de N-fenil benzamidina sólido, cristalino, se separa por filtración. En la recristalización con éter-metanol, tiene un punto de fusión de 231-232°C.



EJEMPLO 7

Se agregan 10,5 grs. (0,112 m) de 3-aminopiridina y 12,3 grs. (0,112 m) de 4-cianotiazol a 50 ml. de o-diclorobenceno a aproximadamente la temperatura ambiente. A la mezcla resultante se cargan 4,1 grs. (0,112 m) de cloruro de hidrógeno seco a fin de convertir la 3-aminopiridina en su sal ácida. La mezcla resultante se calienta a 135-140°C y se agregan 2,0 grs. más de cloruro de hidrógeno seco. La reacción se agita a 135-140°C durante 3 horas, en cuyo período el hidrocioruro de N-(3-piridilo) tiazol-4-amidina cristalizada. La mezcla se enfría a unos 20°C y la amidina se recupera por filtración. La recrystalización con étermetanol da material puro, con un punto de fusión de 223-225°C.

EJEMPLO 8

Quando se repite el procedimiento del ejemplo 2 empleando los nitrilos indicados más abajo en lugar de 2-cianotiazol, se producen los correspondientes hidrocioruros de N-fenil-amidina.

	<u>Reactivo de nitrilo</u>	<u>Producto final</u>
20	1,2,3-tiadiazol-4-nitrilo	N-fenil-(1,2,3,-tiadiazol-4-amidina) hidrocioruro
	tiofeno-2-nitrilo	N-fenil-(tiofeno-2-amidina)-Hidrocioruro
	tiofeno-3-nitrilo	N-fenil-(tiofeno-3-amidina)-hidrocioruro
25	piridina-3-nitrilo	N-fenil-(piridina-3-amidina)-hidrocioruro

Los hidrocioruros de amidina obtenidos de acuerdo con el procedimiento de este invento tienen una gran variedad de usos, pero son especialmente adecuados como productos intermedios para preparar bencimidazoles y azabencimidazoles 2-sustituídos, sistans-



tancias que son activos agentes antihelminticos.

----- N O T A -----

5 Se reivindica como objeto de la presente patente de
invención:

10 1.- Método para preparar amidinas N-sustituídas, ca-
lentando juntos, en condiciones anhidras, un hidrocioruro de ami-
na aromática primaria y un nitrilo de la fórmula R-CN, donde R es
un miembro de la clase consistente en arilo, piridilo y anillos
heterocíclicos de cinco miembros conteniendo por lo menos, 2 áto-
mos de carbono en el hetero-anillo, donde los heteroátomos se se-
leccionan del grupo consistente en oxígeno, azúfre y nitrógeno, ca-
15 racterizado por efectuar la reacción en un medio disolvente de ben-
ceno policlorado, con un punto de ebullición inferior a 222°C.

20 2.- Método para preparar amidinas N-sustituídas, ca-
lentando juntos, en condiciones anhidras, un hidrocioruro de ami-
na aromática primaria y un nitrilo de la fórmula R-CN, donde R es
un miembro de la clase consistente en arilo, piridilo y anillos
heterocíclicos de cinco miembros conteniendo, por lo menos, 2 áto-
mos de carbono en el hetero-anillo, donde los heteroátomos se se-
leccionan del grupo consistente en oxígeno, azúfre y nitrógeno,
25 caracterizados por efectuar la reacción en un medio disolvente
de benceno policlorado, con un punto de ebullición inferior a
222°C, y en presencia de exceso de cloruro de hidrógeno.

30 3.- Método para preparar amidinas N-sustituídas, calen-



384247

5 tando juntos, en condiciones anhidras, un hidrocioruro de amina aromática primaria y un nitrilo de la fórmula R-CN, donde R es un miembro de la clase consistente en arilo, piridilo y anillos heterocíclicos de cinco miembros conteniendo, por lo menos, 2 átomos de carbono en el hetero-anillo, donde los hetero-átomos se seleccionan del grupo consistente en oxígeno, azúfre y nitrógeno, caracterizado por efectuar la reacción en un medio disolvente de o-diclorobenceno.

10 4.- Método para preparar amidinas N-sustituidas, calentando juntos, en condiciones anhidras, un hidrocioruro de amina aromática primaria y un nitrilo de la fórmula R-CN, donde R es un miembro de la clase consistente en arilo, piridilo, y anillos heterocíclicos de cinco miembros conteniendo, por lo menos, 15 2 átomos de carbono en el hetero-anillo, donde los hetero-átomos se seleccionan del grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno, caracterizado por efectuar la reacción en un medio disolvente de o-diclorobenceno, y en presencia de exceso de cloruro de hidrógeno.

20 5.- Método para preparar amidinas y especialmente, hidrocioruro de N-fenil tiazolamidina, calentando juntos, en condiciones anhidras, cianotiazol e hidrocioruro de anilina, caracterizado por efectuar la reacción en un medio disolvente de benceno policlorado con un punto de ebullición inferior a 222°C y en 25 presencia de exceso de cloruro de hidrógeno.

30 6.- Método para preparar amidinas, y especialmente, hidrocioruro de N-fenil-4-amidina, calentando juntos, en condiciones anhidras, 4-cianotiazol e hidrocioruro de anilina, caracterizado

12 SEP.



304247

por efectuar la reacción en un medio disolvente de o-diclorobenceno y en presencia de exceso de cloruro de hidrógeno.

5 7.- Método para preparar amidinas, especialmente hidrocioruro de N-fenil tiazol-2-amidina, calentando juntos, en condiciones anhidras, 2-cianotiazol e hidrocioruro de anilina, caracterizado por efectuar la reacción en un medio disolvente de o-diclorobenceno y en presencia de exceso de cloruro de hidrógeno.

10 8.- Método para preparar amidinas, y especialmente hidrocioruro de N-fenil benzamidina, calentando juntos, en condiciones anhidras, hidrocioruro de anilina y benzonitrilo, caracterizado por efectuar la reacción en un medio disolvente de o-diclorobenceno y en presencia de exceso de cloruro de hidrógeno.

15 9.- Método para preparar amidinas N-sustituidas, calentando juntos, en condiciones anhidras, un hidrocioruro de amina aromática primaria y un nitrilo de la fórmula R-CN, donde R es un anillo heterocíclico de cinco miembros conteniendo, por lo menos, 2 átomos de carbono en el hetero-anillo, donde los heteroátomos, se seleccionan del grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno, caracterizado por efectuar la reacción en un medio disolvente de benceno policlorado con un punto de ebullición inferior a 222°C, y en presencia de exceso de cloruro de hidrógeno.

30 10.- Método para preparar amidinas.



Esta memoria consta de dieciseis páginas escritas por una sola cara.

5

BARCELONA, 2 SEP. 1964

P. A.