

304642

304642



304.642

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

a favor de:

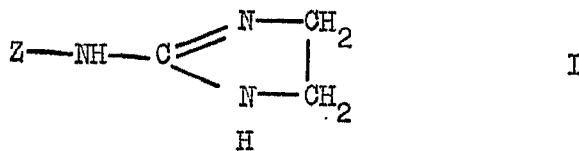
C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim/Rhein (Alemania), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS FENILAMINO-1,3-DIAZACICLOPENTENOS-(2) SUSTITUIDOS".

- - - - -

Memoria descriptiva

Se ha comprobado que tanto los fenilamino-1,3-diazaciclopentenos-(2) sustituidos de la fórmula general



5

-donde Z representa el resto de 2,6-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-trifluormetilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-etilfenilo, 2-

1 0



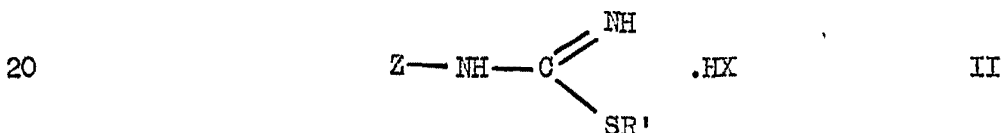
304642

15 E

cloro-6-etilfenilo, 2-cloro-4-terc.butilfenilo, 2,6-dicloro-4-metilfenilo, 2,4-dicloro-6-metilfenilo, 2,4-dimetil-6-clorofenilo, 2,6-dimetil-4-clorofenilo o 2,4,6-trimetilfenilo - así como sus sales, poseen valiosas propiedades farmacéuticas.

15 Según la invención, los nuevos compuestos pueden obtenerse de distintas maneras.

a) Se puede hacer reaccionar con etilendiamina una sal de isotio_uronio de la fórmula general II



donde Z tiene el significado indicado anteriormente, R' representa un resto inferior de alquilo y X representa un resto de ácido.

25 Preferiblemente, se ejecuta la reacción, sin empleo de disolvente, por simple calentamiento de los componentes de la reacción a unos 100-200°C. Este método conduce rápidamente a la obtención de rendimientos satisfactorios del producto final deseado. En principio, la reacción puede también desarrollarse

30 a bajas temperaturas (60-140°C.), con adición de un disolvente adecuado que contenga preferiblemente grupos polares, como agua o alcoholes inferiores; sin embargo, se ha comprobado que hay que aceptar entonces largos tiempos de reacción si se quieren conseguir buenos rendimientos. Cuando se emplean derivados

35 de fenilo 2,6-disustituídos, incluso un prolongado calentamiento en el correspondiente disolvente no conduce sino a un rendimiento mínimo de producto de reacción. También una variante del último procedimiento mencionado, el desarrollo de la reacción bajo presión, eventualmente con empleo de un gas inerte,

304642 15 ENF

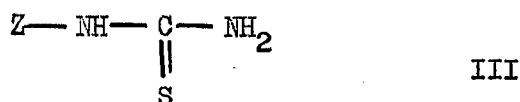


40 no produce aumento alguno del rendimiento.

La sal de tiouronio de la fórmula II, necesaria como materia prima, puede obtenerse, por ejemplo, por calentamiento de una tiourea obtenida de manera conocida partiendo de una anilina debidamente sustituida y de sulfocianuro amónico (véase Houben-Weyl, Tomo 9, pág. 887) con un compuesto alquílico, como un halogenuro alquílico o dialquilsulfato, en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol inferior.

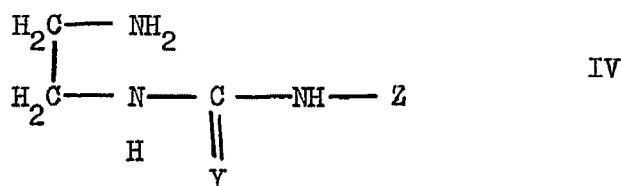
45 b) Los nuevos fenilamino-1,3-diazaciclopenteno-(2) sustituidos pueden además obtenerse, según la invención por reacción con etilendiamina de un derivado de tiourea de la fórmula

50



55 donde Z tiene el significado indicado anteriormente. Para ello, se calientan juntos los reactivos preferiblemente en vacío, siendo ventajoso emplear un exceso de etilendiamina.

60 c) Otro método para la obtención de los nuevos fenilamino-1,3-diazaciclopentenos-(2) consiste en el cierre de anillo, por pirólisis, de una N-fenil-N'-(beta-aminoetil)-(tio)-urea sustituida correspondientemente, de la fórmula



65 donde Z tiene el significado indicado e Y = S o = O.

Los compuestos iniciales necesarios pueden obtenerse por reacción de un feniliso(tio)cianato sustituido con etilendiamina, según las indicaciones del Journal Organic Chemistry, Tomo



304042

15 EN

24, pág. 818 (1959).

70

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados por métodos corrientes en las correspondientes sales ácidas de adición, fisiológicamente inofensivas, por ejemplo por tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico, como ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico o ácido propiónico.

75

La obtención de sales ácidas de adición es particularmente ventajosa cuando haya que obtener compuestos solubles en agua y adecuados para ser inyectados.

80

Según la invención, pueden obtenerse los productos finales siguientes, y respectivamente sus sales ácidas de adición:

85

- 2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(3,5-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(3,4-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2,6-dibromofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-fluoro-4-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-trifluormetilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-cloro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-cloro-6-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 90 2-(2-metil-4-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-cloro-4-etilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-cloro-6-etilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-cloro-4-terc.butilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2,6-dicloro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 95 2-(2,4-dicloro-6-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2,4-dimetil-6-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)



304642

2-(2,6-dimetil-4-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

2-(2,4,6-trimetilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2).

100 Los compuestos obtenidos según la invención poseen valiosas propiedades farmacéuticas y especialmente propiedades reductoras de la presión sanguínea. Así, por ejemplo en el conejo, el 2-(2,4,6-trimetilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) revela un efecto 80 veces superior, y el 2-(2,6-dibromofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) revela un efecto 40 veces superior al de la guanetidina, conocida como medio reductor de la presión sanguínea.

105 Otros nuevos compuestos reivindicados por la presente solicitud fueron ensayados en personas para comprobar su efecto reductor de la presión sanguínea. Así, por ejemplo, en personas de ensayo sanas, una dosis de 0,3 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) provocó una reducción sistólica de la presión sanguínea hasta 35 mm Hg, que a las 24 horas no había cesado todavía por completo. Aproximadamente la misma reducción de la presión sanguínea durante el mismo espacio de tiempo se obtuvo con 0,6 mg de 2-(2-cloro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) y 0,6 mg de 2-(2-cloro-6-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2). Conviene aquí hacer resaltar de manera especial que los compuestos obtenidos según la invención permiten obtener la reducción de la presión sanguínea también en personas de ensayo sanas de presión sanguínea normal. Esto es particularmente importante porque la mayoría de los medios reductores de la presión sanguínea empleados en terapéutica no surten efecto alguno en las personas sanas con valores normales de la presión sanguínea, o bien reducen la presión sanguínea sólo cuando se emplean en dosis extremadamente grandes. Según la experiencia enseña, en el empleo terapéutico para el

304642¹⁵



130 tratamiento de enfermos de presión alta se necesitan dosis considerablemente más pequeñas. Por ejemplo, el 2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2), en ensayos clínicos de orientación, provoca ya en una dosis de 0,15 mg una reducción sistólica de la presión sanguínea de un promedio de 45 mm Hg.

135 Otra ventaja está constituida por la toxicidad mínima de los nuevos compuestos. La DL₅₀ para ratones es por ejemplo, por vía oral y subcutánea, de 390 y respectivamente 127,5 mg/kg para el 2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2), de 280 y respectivamente 102 mg/kg para el 2-(2-cloro-6-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2), y de 320 y respectivamente 42,5 mg/kg para el 2-(2-cloro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2). De estos valores resulta una amplitud terapéutica
140 extraordinariamente favorable, que permite un empleo sin peligro, dosificado e individual de los nuevos compuestos.

Las substancias obtenibles según la invención poseen además un buen efecto sedante que puede ya demostrarse en las dosis reductoras de la presión sanguínea anteriormente mencionadas, pero
145 que no se manifiesta claramente sino con dosis más elevadas. Así, con 0,2-0,4 mg de 2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2), se obtuvo una sedación que duró 6 horas, mientras que administrando 1,2 mg este efecto duró aproximadamente 30 horas. Con el 2-(2-cloro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
150 pudo observarse, con dosis de 0,6-1 mg, una sedación de 5-8 horas; con 2,4 mg, las personas de ensayo durmieron aproximadamente 19 horas. Un efecto de curso análogo es el que revela por ejemplo también el 2-(2-cloro-6-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2).

155 Con los compuestos obtenibles según la invención se provoca



304642

un sueño profundo y duradero, del cual, sin embargo, la persona de ensayo puede ser despertada en todo momento. Por tanto, las nuevas substancias ofrecen una considerable ventaja sobre los somníferos corrientes, ante todo sobre los barbitúricos, en los cuales una dosis excesiva, que por ejemplo provoca un sueño de una duración de 20-30 horas, conduce en las primeras horas a una pérdida del conocimiento casi análoga a la de la narcosis, de la cual los pacientes pueden ser despertados durante corto tiempo sólo por fuertes estímulos, encontrándose entonces muy embotados.

Los nuevos compuestos tienen que hallar aplicación en Medicina como hipotensores o también como sedantes, pudiéndose elaborar en todas las formas de preparación corrientes para fines farmacéuticos. Con ellos pueden fabricarse, por ejemplo, píldoras, grageas, tabletas, supositorios, emulsiones, soluciones y soluciones inyectables.

Los ejemplos siguientes tienen que explicar detalladamente la invención, sin por otra parte limitarla.

Ejemplo 1

2-(2-cloro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

Se calientan durante 2 horas, a reflujo, 43 g de la tiourea (p.f. 124° C.), obtenida de manera conocida partiendo de 2-cloro-4-metil-anilina y sulfocianuro amónico, con 20 ml de ioduro de metilo en 200 ml de metanol. A continuación, se elimina con vacío el disolvente y se calienta a 150-160° C. el iodhidrato de isotiouronio (73,2 g), que queda como residuo, con 20,4 ml de etilendiamina, agitando, durante aproximadamente 1/2 hora, desprendiéndose entonces mercaptano. Después, se disuelve la mezcla de reacción en ácido acético diluido caliente y se



304642

185 alcaliniza la solución obtenida con solución de sosa cáustica
2-n. Con ello precipita la base, que se filtra, se lava con
agua y se seca (rendimiento: 10,2 g de p.f. 142-145° C.).

El nitrato de la base funde a 162-164° C. y es soluble
en agua y en metanol.

190 Análogamente al Ejemplo 1, pueden obtenerse los compuestos
siguientes:

2-(2-metil-4-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2);

P.f. de la base 133° C., p.f. del clorhidrato 199-201° C.

2-(2-cloro-4-etilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

195 P.f. de la base 124-125° C., p.f. del nitrato 126-127° C.

Ejemplo 2

2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

Se calientan durante 2 1/2 horas, a reflujo, 16 g de la
tiourea (p.f. 149° C.), obtenida de manera conocida partiendo
200 de 2,6-dicloroanilina (obtenida de acuerdo con la prescripción
de Org. Synth. III 262-63) y sulfocianuro amónico, juntamente
con 16 g de ioduro de metilo en 150 ml de metanol. Se elimina
con vacío el disolvente y se calienta a 130-150° C. durante 1
hora aprox. y agitando el iodhidrato de isotiouronio, que queda
205 en forma de residuo (22 g de p.f. 170° C.), con un pequeño
exceso de etilendiamina (120%). Se desprende mercaptano. Se
disuelve a continuación en ácido acético diluido caliente la
mezcla de reacción y se alcaliniza la solución obtenida con
solución de sosa cáustica 2n. Se filtra la base, que se separa
210 por precipitación, se lava con agua y se seca. Rendimiento:
4,0 g de p.f. 130° C.; clorhidrato: p.f. 305° C.

Análogamente al Ejemplo 2 pueden obtenerse los siguientes
compuestos:



304642

15

- 215 2-(2-cloro-6-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2);
P.f. de la base 143-145° C.; p.f. del clorhidrato 217-220° C.
2-(2-cloro-4-terc.butilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2);
P.f. de la base 156-158° C.; p.f. del nitrato 129° C.
2-(2-cloro-6-etilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2);
P.f. del clorhidrato 200° C.

220 Ejemplo 3

2-(2-trifluorometilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

- 225 Se calientan durante 2 1/2 horas, a reflujo, 20,3 g de la tiourea obtenida de manera conocida partiendo de o-trifluoro metilaniлина y sulfocianuro amónico, de p.f. 162-163° C., con 10 ml de ioduro de metilo en 40 ml de metanol absoluto. Luego se elimina con vacío el disolvente y se calientan durante aprox. 1/2 hora, agitando, a 150-170° C., 23 g del iodhidrato de isotiouronio, que queda como residuo, con 8 ml de etilendiami na. Se desprende mercaptano. Previo enfriamiento, se disuelve 230 la mezcla de reacción en ácido clorhídrico diluído y se alcaliniza la solución con solución de sosa cáustica 2n. La base precipitada se disuelve en cloroformo, añadiéndose a la solución de cloroformo ácido clorhídrico etéreo. La precipitación del clorhidrato es completada con una ulterior adición de éter. Ren- 235 dimiento de clorhidrato de 2-(2-trifluorometilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) : 6 g de p.f. 196-198° C.

Ejemplo 4

Oxalato de 2-(2,4-dicloro-6-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

- 240 Se calientan durante 7 horas, a reflujo, 12,5 g de 2,4-dicloro-6-metil-anilina (obtenida por cloración de o-toluidina en ácido acético glacial y cloruro férrico según Adams : Journ. Am. Soc. Tomo 72, página 2454), 170 ml de agua, 37 ml de ácido



245 clorhídrico concentrado y 36,8 g de sulfocianuro amónico. El
rendimiento de compuesto de tiourea es, previa recristalización
en éter, de 18 g, de p.f. 183-184° C.

250 Se calientan durante 3 horas aproximadamente, a reflujo,
18 g de compuesto de tiourea con 33 g de ioduro de metilo en
300 ml de metanol. Luego se elimina con vacío el disolvente, se
añaden al residuo 7 g de etilendiamina y se calienta la mez-
cla agitando, durante aproximadamente 1 hora, a 180° C. Se des-
prende mercaptano. Se disuelve la mezcla de reacción así obte-
nida en ácido clorhídrico 2n, se extrae la solución con cloro-
formo, se filtra sobre carbón y se alcaliniza ligeramente por
255 adición de amoníaco. A continuación, se extrae la base con clo-
roformo, se seca la solución, se filtra sobre carbón y se des-
tila con vacío el disolvente.

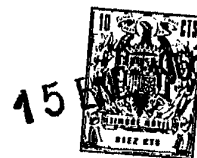
260 Se obtiene el oxalato del 2-(2,4-dicloro-6-metilfenil)-
amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) después de añadir una solución
alcohólica de ácido oxálico, mediante extracción con éter. Pre-
via recristalización en isopropanol/éter, el rendimiento es de
9,5 g, de p.f. 261-263° C.

Análogamente al Ejemplo 4, pueden obtenerse los compuestos
siguientes:

265 2-(2,6-dicloro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2),
de p.f. 156° C.

Oxalato de 2-(2,4-dimetil-6-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2),
de p.f. 210° C.

270 Oxalato de 2-(2,6-dimetil-4-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2).
de p.f. 165° C.



Ejemplo 5

2-(2,6-dibromofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

275 Se calientan durante 1 hora aproximadamente, agitando, a 130-150° C. 10,4 g de iodhidrato de 2,6-dibromofenil-S-metil-isotiouronio con 2,3 ml de etilendiamina (150%). Una vez concluida la formación de mercaptano, se disuelve la mezcla de reacción en ácido acético diluido caliente y se alcaliniza la
280 solución obtenida con solución de sosa cáustica 2n. Se filtra la base precipitada, se lava con agua y se seca. El rendimiento es de 2,1 g = 27,4% del teórico, de p.f. 126-129° C.; clorhidrato: p.f. = 292-294° C.

Análogamente al Ejemplo 5, pueden obtenerse los compuestos
285 siguientes:

2-(2-fluoro-4-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2),

rendimiento : 8,5 g = 40% del teórico, de p.f. = 134-137° C.;

Nitrato: p.f. = 128-129,5° C.;

Nitrato de 2-(3,5-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2),
290 de p.f. = 135° C.; Clorhidrato : p.f. = 192° C.;

Nitrato de 2-(3,4-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2),
de p.f. = 126-127° C.

Ejemplo 6

2-(2,4,6-trimetilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

295 Se calientan agitando, durante 1 hora aproximadamente, a 180° C., 21 g de iodhidrato de 2,4,6-trimetilfenil-S-metil-isotiouronio con 5,45 g de etilendiamina, desprendiéndose mercaptano. Se disuelve en ácido clorhídrico 2n la mezcla de reacción así obtenida, se extrae con cloroformo la solución, se filtra
300 sobre carbón y se alcaliniza débilmente por adición de amoníaco. Luego se extrae con cloroformo la base, se seca la solución, se filtra sobre carbón y se destila en vacío el disolvente.



Rendimiento: 8 g = 63% del teórico, de p.f. 156-157,5° C.;
clorhidrato: p.f. 117-121° C.

305 Ejemplo 7

2-(2-cloro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

Se calientan juntos durante 30 minutos, agitando, sobre ba-
ño María hirviendo, en vacío de trompa de agua, 20 g de N-(2-
cloro-4-metilfenil)-tiourea (0,1 mol) y 10 ml de etilendiamina
310 (150%). Luego se elimina con vacío el exceso de etilendiamina y
se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 2n. Se separa por
filtración de la parte insoluble, se alcaliniza el filtrado con
solución de sosa cáustica 5n, se filtra la base de imidazolina
precipitada después de dejar reposar algún tiempo en el frigorí-
315 fico y se lava con agua y éter de petróleo (40° C.). Después
del secado, se obtiene un rendimiento de 0,5 g de base de
imidazolina, de p.f. = 150-151° C. El nitrato funde a 161-162° C.
En el cromatograma de capa fina (3 distintos sistemas de elu-
ción), el producto así obtenido se revela uniforme.

320 Ejemplo 8

2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

Se calientan agitando durante 30 minutos, en baño de acei-
te, a 150-160° C., 22,1 g (0,1 mol) de N-(2,6-diclorofenil)-
tiourea y 10 ml de etilendiamina (150%). Se desprende ácido
325 sulfhídrico y amoníaco. Luego se elimina con vacío el exceso de
etilendiamina y se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 2n.
Se separa por filtración de la parte insoluble, se alcaliniza
el filtrado con solución de sosa cáustica 5n y se extrae 3 ve-
ces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato de magnesio
330 los extractos de cloroformo reunidos, se elimina con vacío el di-
solvente. Se disuelve en benceno la base bruta que queda como re-



15

siduo, se purifica sobre carbón y se precipita con éter de petróleo. Previa recristalización en benceno/éter de petróleo, se obtiene el compuesto deseado con un rendimiento de 1,0 g
335 de p.f. = 137-138° C.; clorhidrato: p.f. 308-310° C.

Ejemplo 9

2-(2-cloro-4-terc.butilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

Se calientan agitando en baño de aceite, durante 1/2 hora, a 110-130° C., 22,76 g (0,1 mol) de N-(2-cloro-4-terc.butil
340 fenil)-tiourea y 10 ml de etilendiamina (150%). A la misma temperatura, se sigue agitando con vacío durante otra media hora. Se elimina entonces el exceso de etilendiamina. Se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 2n, se separa por filtración de la parte insoluble, se alcaliniza el filtrado con solución
345 de sosa cáustica 5n y se filtra la base de imidazolina precipitada después de dejarla reposar algún tiempo sobre hielo. Rendimiento: 6,2 g de p.f. 161-162° C.; nitrato: p.f. 128-129° C. (en metanol/éter).

Ejemplo 10

350 2-(2-cloro-6-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

Se calientan agitando en baño de aceite, durante 1/2 hora, a 110-130° C., 20 g de N-(2-cloro-6-metilfenil)-tiourea y 10 ml de etilendiamina (150%). A la misma temperatura, se sigue agitando con vacío otra media hora para eliminar el exceso de
355 etilendiamina así como el ácido sulfhídrico y el amoníaco. Previo enfriamiento, se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 2n, se separa por filtración de la parte insoluble, se alcaliniza (enfriamiento con hielo) el filtrado con solución de sosa cáustica 5n y se extrae con cloroformo la base de imidazo-
360 lina.

Después del secado de los extractos reunidos de cloroformo



15 EN

sobre sulfato de magnesio, se elimina el disolvente con vacío. Quedan 3 g de base bruta, de los que, por tratamiento con éter, separación por filtración y concentración de la solución eté-
365 ca, pueden obtenerse 0,7 g de base pura.

P.f. 143-145° C.; clorhidrato: p.f. 217-220° C.

Ejemplo 11

2-(2-cloro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

- 370 a) Se añade gota a gota en el plazo de media hora, agitando, la solución de 41 g del 2-cloro-4-metilfenil-isotiocianato, sintetizado análogamente a la prescripción de Org. Synth., tomo I página 165, en 60 ml de benceno absoluto, a una solución de 15 g de etilendiamina en 350 cm³ de benceno absoluto. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añade
375 agua hasta 800 ml aproximadamente y se deja reposar por la noche la mezcla de reacción. Luego se añaden a la suspensión 21 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y se concentra en vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 250 ml de agua y en baño maría a 50° C., agitando, se separa mediante
380 filtración de la parte insoluble y se alcaliniza, enfriando con hielo, con solución de sosa cáustica 2n. El precipitado, en principio viscoso, cristaliza al poco tiempo. Es filtrado, lavado con agua y secado. Rendimiento: 30 g de N-(2-cloro-4-metilfenil)-N'-(beta-aminoetil)-tiourea (I), de p.f.=123-125°
385 C.
- b) Se calienta durante 1 1/2 horas a 155° C., en baño de aceite, 10 g I. Se desprende ácido sulfhídrico. Después de enfriar, se disuelve el contenido del matraz en ácido clorhídrico 2n y se purifica la solución con empleo de carbón. Al alcalinizarse con solución de sosa cáustica 5n, la base de imidazo
390 lina se separa en principio en forma oleosa y cristaliza al ser tratada con éter de petróleo. Se filtra, se lava con agua



395 y éter de petróleo y se ³⁰⁴⁶⁴²recristaliza en benzol/éter de petró-
leo. El rendimiento es de 1,15 g de p.f. = 148-150° C.; ni-
trato : p.f. 162-164° C.

Ejemplo 12

2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)

400 Se calientan durante 10 horas, a reflujo, 36,3 g de iod
hidrato de N-(2,6-diclorofenil)-isotiouronio con 10 ml de etilen
diamina (150%) en 100 ml de alcohol isoamílico. Se eliminan con
vacío el disolvente y el exceso de etilendiamina, se disuelve
el residuo en ácido clorhídrico 1n, se separa por filtración
la parte insoluble y se alcaliniza el filtrado con solución de
sosa cáustica 5n. Se filtra la base de imidazolina separada,
405 se lava con agua y se seca. Luego, se disuelve en éter y se
precipita con ácido clorhídrico etéreo el clorhidrato de la
solución etérea, previa purificación sobre carbón animal. Des-
pués de recristalización del clorhidrato en metanol/éter, se
obtienen 7,5 g de clorhidrato puro, de p.f. = 311-315° C.

410 Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania
los días 4 de Octubre de 1.963, bajo el número B 73 766 IVd/12p;
31 de Julio de 1.964 bajo el número B 77 921 IVd/12p y 31 de
Julio de 1.964 bajo el número B 77 922 IVd/12p, se acoge a los
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
415 Industrial y del artículo 4° del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

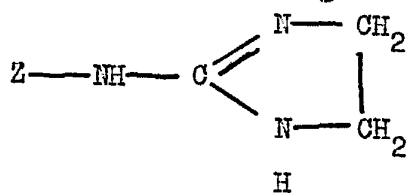
1). Procedimiento para la obtención de nuevos fenilamino-1,3-
diazaciclopenteno-(2) sustituidos de la fórmula general



314042

15 EN

420



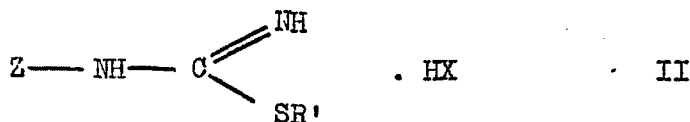
I

-donde Z representa el resto de 2,6-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-trifluormetil-fenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-etilfenilo, 2-cloro-6-etilfenilo, 2-cloro-4-terc.butilfenilo, 2,6-dicloro-4-metilfenilo, 2,4-dicloro-6-metilfenilo, 2,4-dimetil-6-clorofenilo, 2,6-dimetil-4-clorofenilo o 2,4,6-trimetilfenilo- así como de sus sales ácidas de adición fisiológicamente inofensivas, caracterizado por

425

a) reaccionar con etilendiamina, eventualmente con empleo de un disolvente adecuado, una sal de isotiouronio de la fórmula

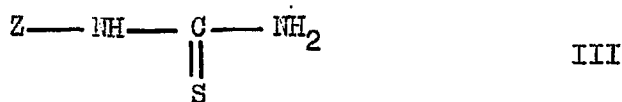
435



donde Z tiene el significado indicado, R' representa un resto inferior de alquilo y X representa un resto de ácido, o

440

b) transformarse con etilendiamina un derivado de tiourea de la fórmula general



donde Z tiene el significado indicado, o

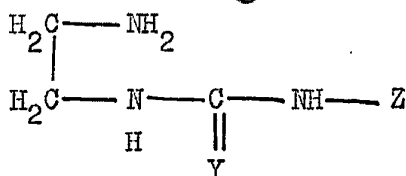
c) someterse a pirólisis un compuesto de la fórmula

304642

15 E



445



IV

donde Z tiene el significado indicado e Y = S ó = O, y transformarse eventualmente de manera corriente los compuestos de la fórmula I así obtenidos en sus sales ácidas de adición fisiológicamente inofensivas.

450

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS FENILAMINO-1,3-DIAZACICLOPENTENOS-(2) SUSTITUIDOS.

455

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

Madrid, 3 de Octubre de 1964

Oca