

P.- 32.138

A 883 21
Case P.G. 4901 MJW (SDG)



326995

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el día 21 de Mayo de 1966 con el nº 326.995

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

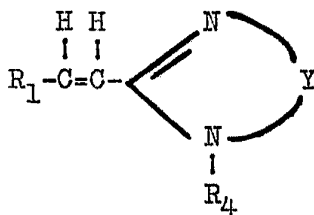
"UN PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR UNA 2- \int -VINILO (SUSTITUIDO) \int -AMIDINA CICLICA"

=====

Esta invención se refiere a un procedimiento perfeccionado para fabricar compuestos de vinilo 1,2-disustituído, y, más particularmente, a un método de condensación para fabricar 2- \int -(vinilo sustituido) \int amidinas cíclicas.

5

La preparación de 2- \int -(vinilo sustituido) \int amidinas cíclicas que tienen la fórmula



23 JUN 19
326995

5

en la que R_1 está seleccionado del grupo que consta de 2-tienilo, 3-metil-2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-metil-2-furilo, 3-furilo, fenilo, y fenol sustituido por alcohol inferior; R_4 está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y metilo; e

10

Y es alcoholeno inferior y está seleccionado del grupo que consta de etileno y trimetileno, ha sido, hasta la presente invención, más bien difícil, incómoda y acompañada de rendimientos no satisfactorios. El método hasta ahora conocido para preparar compuestos de la fórmula anterior, comprende la reacción de una amida acrílica, $R_1\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}_2$ con 1,3-propanosulfona, para producir un iminoéter, $R_1-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{NH})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$, en el que el radical que se introduce de nuevo es el ácido 3-propilsulfónico. El iminoéter así producido se hace reaccionar después con la diamina apropiada, por ej. etilendiamina o trimetilenodiamina o sus derivados de N-metilo, para dar las 2-(2-(vinilo sustituido)amidinas cíclicas deseadas.

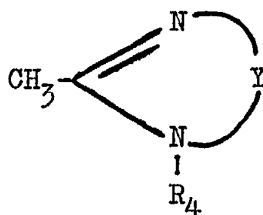
15

20

Se ha descubierto ahora un procedimiento simple y económico, fácilmente adaptable a la producción en gran escala, para preparar tales compuestos. Este procedimiento comprende la condensación directa de un componente carbonílico, $R_1\text{CHO}$, con una imidazolina o tetrahidropirimidina 2-alcohol sustituida, que tiene la fórmula

25

326995



5

en la que R_1 , R_4 e Y son como se ha descrito anteriormente. Los compuestos son agentes altamente efectivos para el tratamiento en veterinaria de la helmintiasis en los animales domésticos, rumiantes y no rumiantes igualmente.

10

La reacción se lleva a cabo fácilmente calentando una mezcla de las sustancias reaccionantes apropiadas, bajo condiciones que dan como resultado la separación efectiva del agua subproducto del recipiente de reacción, para aumentar el rendimiento y obligar a la reacción

15

a que sea completa. Es deseable, pero no necesario, el empleo de un disolvente inerte a la reacción, esto es, que no reaccione de una forma no deseada con las sustancias reaccionantes o con los productos. Generalmente se prefiere el empleo de un disolvente inerte a la reacción

20

que forme un azeótropo con el agua subproducto, ya que permite una fácil separación del agua subproducto, una reacción más completa, y un medio de estimar el grado de acabamiento de la reacción, basado en el volumen del agua recogida. Además, el empleo de un disolvente permite un

25

mejor control de la temperatura, especialmente en preparaciones en gran escala. Los disolventes adecuados son los alcoholes, tales como los alcoholes etílico, isopropílico, isobutílico y bencílico, el benceno, tolueno, ciclohexano, n-hexano, la piridina y la piperidina. Los disolventes

30

preferidos son el benceno y el tolueno, que forman un



azeótropo binario con el agua subproducto y facilitan su separación.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura suficiente para permitir la separación del subproducto agua, como se ha indicado anteriormente. Cuando se emplea un disolvente inerte a la reacción que forma un azeótropo con el agua, la reacción se lleva a cabo en el punto de ebullición de la mezcla azeotrópica. En ausencia de disolvente se prefiere una temperatura de aproximadamente 110°C, ya que separa de un modo efectivo el agua subproducto y minimiza la descomposición de las sustancias reaccionantes y de los productos. En general, la temperatura de la reacción puede variar entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 150°C. Desde luego, pueden emplearse temperaturas más altas, particularmente si se emplea un disolvente que forma un azeótropo de alto punto de ebullición. A temperaturas inferiores a aproximadamente 50°C la reacción es lenta, la separación del agua subproducto es difícil y la reacción es menos completa que a temperaturas más elevadas.

Alternativamente, y preferiblemente, el agua subproducto se separa de un modo efectivo por medio del empleo de tamices moleculares como adsorbentes del agua. Adsorbentes adecuados son los aluminosilicatos cristalinos naturales y sintéticos. Se prefieren estos últimos adsorbentes, por su mayor capacidad de carga de agua adsorbida, con respecto a los aluminosilicatos cristalinos naturales. Se incluyen entre tales adsorbentes la chabacita, un material natural, los "tamices moleculares Linde" sintéticos, producidos y distribuidos por la Linde Company,

326995

23



tales como los tipos 4A, 5A y 13X, y los "Microtraps" producidos por la División Chemical Company. Tales materiales adsorben el agua del medio de reacción, y así la separan de un modo efectivo. El aluminosilicato agotado o parcialmente agotado se separa de la mezcla de reacción por filtración o decantación. El adsorbente se regenera calentándolo a una temperatura elevada, por ej. 150^o-550^oC aproximadamente, con un purgado simultáneo con aire o nitrógeno para desorber el agua.

10 Cuando se emplea un tamiz molecular para separar de un modo efectivo el agua subproducto, es necesario emplear un disolvente inerte a la reacción tal como el benceno, tolueno, sulfóxido de dimetilo, etanol o propanol.

15 Se prefiere la presión atmosférica por razones de simplicidad del equipo y facilidad de trabajo, aunque si se desea pueden emplearse presiones superiores o inferiores a la atmosférica.

20 La cantidad de tamiz molecular que ha de emplearse depende de las condiciones de reacción, tales como la temperatura, disolvente y de la propia naturaleza del tamiz molecular, y el mejor modo de determinarla es por experimentación. No obstante, en general ha de emplearse una cantidad suficiente para sorber la cantidad teórica de agua subproducto. En la práctica real es ventajoso emplear un exceso de tamiz molecular, ya que asegura una reacción más completa. La facilidad de recuperación y regeneración del tamiz molecular, juntamente con su estabilidad química y mecánica hacen que su empleo sea económicamente atractivo.

25

30

326995

23 NOV



La reacción de condensación descrita en la Memoria tiene lugar fácilmente, simplemente haciendo reaccionar los componentes de carbonilo y de 2-alcohol amidina cíclica bajo condiciones que dan como resultado la separación efectiva del agua subproducto. Es especialmente sorprendente que la reacción tenga lugar de un modo tan uniforme en ausencia de un catalizador y en vista de la inestabilidad de las sustancias reaccionantes de amidina cíclica y los productos en presencia del agua.

Se ha comprobado que el empleo de un catalizador básico acelera la reacción, pero tiene poco o ningún efecto sobre el rendimiento global. Los catalizadores básicos preferidos incluyen el amoníaco o las aminas, y preferiblemente la piridina o piperidina. Al utilizar un catalizador, se emplea ventajosamente un disolvente inerte a la reacción. A este respecto, la piridina y la piperidina son especialmente útiles como disolventes.

Los componentes de carbonilo y de 2-alcohol amidina cíclica se hacen reaccionar en proporciones molares de desde aproximadamente 1,5 a 1,0 hasta aproximadamente 1,0 a 1,0. En general, sin embargo, se emplea un exceso del componente de carbonilo, prefiriéndose un exceso de hasta aproximadamente el 10%.

Los productos se aislan a partir de la mezcla de reacción por procedimientos muy conocidos, por ej. por evaporación del disolvente en los casos en que se emplea. Se recuperan del modo más conveniente en forma de una sal de adición de ácido. El producto crudo que queda después de la separación del disolvente, y, cuando se emplea, el catalizador, se añaden a una disolución del ácido apropiada

326995



do, preferiblemente en un disolvente en el que es insoluble la sal de adición de ácido. Se ha comprobado que el ácido cítrico en etanol proporciona una buena recuperación de las sales de citrato cristalinas, y el ácido hexafluorofosfórico en agua proporciona una recuperación satisfactoria de las sales de hexafluorofosfato. La sal se recoge después por filtración o centrifugación, y, si se desea, se convierte en la base libre o en otra sal de adición de ácido por procedimientos conocidos.

Los siguientes ejemplos se dan a modo de ilustración, y no han de considerarse como limitaciones de la invención, de la que son posibles muchas variaciones que caen dentro del objeto y espíritu de la misma.

EJEMPLO I

HEXAFLUOROFOSFATO DE 1-METIL-2-ESTIRIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINA.

Una disolución de 10,6 g (0,1 moles) de benzaldehído, 11,2 gramos (0,1 moles) de 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, y 25 ml. de tolueno se calienta bajo reflujo en un aparato que incluye un colector de humedad del tipo Dean-Stark. Pasadas 8 horas, cuando se han recogido en el colector 1,2 ml. de agua, se deja enfriar la disolución, y después se evapora bajo presión reducida. El residuo aceitoso se vierte en una mezcla de 75 g de hielo y agua y 25 g. (0,12 moles) de ácido hexafluorofosfórico del 65%. Se forma una goma de color amarillo claro, que por trituración se transforma en un sólido cristalino filtrable. El producto crudo se recristaliza dos veces a partir de etanol, para dar 6,4 g. (19%) de la sal pura,

326995



de p. de f. 147-148°C.

ANALISIS

Calcul. para $C_{13}H_{16}N_2 \cdot PF_6H$: C, 45,09; H, 4,95;
N, 8,09%
5 Encontrado: C, 45,14; H, 4,83;
N, 7,89%

EJEMPLO II

10 HEXAFLUOROFOSFATO DE 1-METIL-2-(2-METILESTIRIL)
-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINA.

Una disolución de 12,0 g. (0,1 moles) de o-tolualdehído, 11,2 g (0,1 moles) de 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina y 25 ml. de tolueno se calienta bajo reflujo en un aparato que incluye un colector de humedad del tipo Dean-Stark. Seis horas después, cuando se han recogido 1,1 ml. de agua, la disolución se enfría, y después se evapora bajo presión reducida. El residuo aceitoso se vierte en una mezcla de 75 g. de hielo y agua y 25 g. (0,12 moles) de ácido hexafluorofosfórico del 65%. La goma de color amarillo claro que se forma se transforma, por trituración bajo 2-propanol, en un sólido cristalino. El producto crudo se recrystaliza dos veces a partir de etanol para dar 5,2 g (14%) de la sal pura, de p. de f. 158-158,5°C.

25 ANALISIS:

Calcul. para $C_{14}H_{18}N_2 \cdot PF_6H$: C, 46,66; H, 5,32;
N, 7,78%
Encontrado: C, 46,71; H, 5,58;
N, 7,72%

30 Por medio de este procedimiento, y a partir de

326995

23 Nov



las sustancias reaccionantes apropiadas, se preparan los compuestos siguientes en forma de sus sales de hexafluoro fosfato:

	R_1	R_4	Y
5	2-tienilo	H	trimetileno
	3-tienilo	H	trimetileno
	2-furilo	H	trimetileno
	3-furilo	H	trimetileno
10	m-toluilo	H	trimetileno
	3-metil-2-tienilo	H	trimetileno
	3-metil-2-tienilo	CH ₃	trimetileno
	3-metil-2-tienilo	H	etileno
	3-metil-2-furilo	H	etileno
15	2-tienilo	H	etileno
	2-tienilo	CH ₃	etileno
	Fenilo	H	etileno
	Fenilo	CH ₃	etileno

EJEMPLO III

CITRATO DE 1-METIL-2 [2-(2-TIENIL)VINIL]-1,4,5,6-
 20 -TETRAHIDROPIRIMIDINA

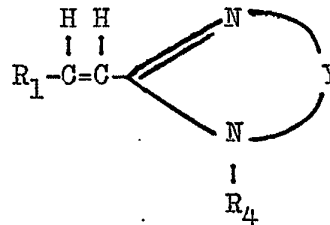
Una disolución de 6,16 g (0,055 moles) de tiofeno-2-carboxaldehído, 5,61 g. (0,050 moles) de 1,2-di
 metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina y 25 ml. de tolueno se
 calienta bajo reflujo en un aparato equipado con un colec
 25 tor de humedad Dean y Stark. Después de 8 horas, cuando
 se ha recogido el 85% de la cantidad teórica de agua, se
 deja enfriar la disolución. Los volátiles se evaporan ba
 jo presión reducida; el residuo se recoge en 100 ml. de
 metanol, se trata con carbón activado, se filtra y se con
 30 centra hasta 50 ml. Se añade una disolución de 9,6 g. de



ácido cítrico en 30 ml. de metanol y después se añade die
 tiléter suficiente para hacer que la mezcla se enturbie.
 Se forman cristales dando 12,0 g. (60%) de producto, de
 p. de f. 172,5-176°C. La recristalización a partir de me-
 5 tanol da 9,0 g. (45%) de producto, de p. de f. 177,5 -
 179,5°C.

Repitiendo este procedimiento, pero empleando
 las sustancias reaccionantes apropiadas en lugar de las
 usadas anteriormente, se producen las siguientes sales de
 10 citrato.

15



20

25

R_1	R_4	Y
2-tienilo	CH_3	etileno
3-tienilo	CH_3	etileno
2-furilo	H	etileno
2-furilo	CH_3	etileno
3-furilo	CH_3	etileno
p-toluido	H	etileno
p-toluido	CH_3	etileno
m-toluido	CH_3	etileno
p-toluido	H	trimetileno
3-furilo	H	trimetileno
3-furilo	CH_3	trimetileno

326995

EJEMPLO IV

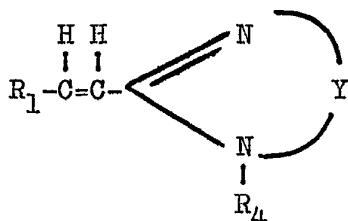
CITRATO DE 1-METIL-2-(2-(2-TIENIL)VINIL)-1,4,5,6-
-TETRAHIDROPIRIMIDINA

5 Una mezcla de 70,0 g (0,62 moles) de tiofeno-
2-carboxaldehido, 67,3 g. (0,6 moles) de 1,2-dimetil 1,4,
5,6-tetrahidropirimidina, 1,8 g. de acetato de amonio,
60 ml. de piridina, y 120 ml. de benceno se somete a re-
10 flujo bajo nitrógeno en un aparato equipado con un colec-
tor Dean-Stark. Cuando cesa el desprendimiento de agua,
la mezcla se concentra en vacío para separar el benceno y
la piridina. El concentrado aceitoso de color oscuro se
vierte en una disolución de 1,2 moles de ácido cítrico an
hidro en 815 ml. de etanol a temperatura ambiente, y la
15 mezcla se agita durante 2 horas. La sal de citrato se se-
para por filtración, se lava con etanol y se seca; p. de
f. 176°-177°C. Se purifica por recristalización a partir
de metanol; p. de f. 177,5-179,5°C.

20 La sustitución de la piridina en el procedi-
miento anterior por amoníaco o piperidina produce resul-
tados comparables.

Por este procedimiento se preparan los com-
puestos siguientes, en forma de sus sales de citrato, em
pleando piridina como catalizador.

25



30

3269952



	<u>R₁</u>	<u>R₄</u>	<u>Y</u>
	2-tienilo	H	etileno
	o-toluido	H	etileno
	o-toluido	CH ₃	etileno
5	2-Tienilo	CH ₃	trimetileno
	o-toluido	H	trimetileno
	p-toluido	CH ₃	trimetileno

EJEMPLO V

10 1-METIL-2- $\sqrt{2}$ -(2-TIENIL)VINIL-1,4,5,6-TETRAHIDRO-
PIRIMIDINA

Se introducen los siguientes materiales en un recipiente de reacción provisto de un agitador por aire, condensador de reflujo, termómetro y entrada de nitrógeno: benceno (3600 ml.), piridina (1.800 ml.), tamiz molecular (5 kg., Linde tipo 4A), acetato de amonio (45 g.), tiofeno-2-carboxaldehido (1750 g.) y 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimida (1680 g.). La mezcla se calienta a reflujo durante 28 horas, el tamiz molecular se separa por filtración y la disolución se transforma en un aceite por concentración en vacío. El aceite se enfría, después se añade a una disolución agitada de ácido cítrico (2900 g.) en metanol (6 litros). Después de dos horas la sal de citrato se separa por filtración, se lava con etanol y se seca. La recristalización a partir de metanol de la sal pura, con un rendimiento de 33,4%.

Se obtienen resultados similares empleando tamiz molecular Linde de los tipos 5A y 13X.

EJEMPLO VI

30 Se repite el procedimiento del ejemplo V pero

326995²³



sin emplear piridina ni acetato de amonio. Se obtienen sustancialmente los mismos resultados.

EJEMPLO VII

5

2-(2-(2-FURIL)VINIL)- Δ^2 -IMIDAZOLINA

Una mezcla de 10,6 g. de furfural (0,11 moles), 8,4 g. de 2-metil- Δ^2 -imidazolina (0,1 moles), 330 g. de tamiz molecular Linde de tipo 4A, y 50 ml. de tolueno se calienta a reflujo, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 3 horas. El tamiz molecular se separa por filtración, y el filtrado se concentra en vacío hasta que forma un aceite.

Se forma la sal cítrica por el método del Ejemplo IV.

15

EJEMPLO VIII

CONDENSACION DE TIOFENOCARBOXALDEHIDO Y 1,2-DIMETIL-1,4,5,6-TETRAMIDROPIRIMIDINA EN AUSENCIA DE DISOLVENTE.

20

Una mezcla de 11,2 g. (0,1 moles) de 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina y 11,2 g. (0,1 moles) de 2-tiofenocarboxaldehido se calienta a 110°C durante 45 minutos. Al enfriarse, la mezcla se disuelve en 100 ml. de metanol, se trata con carbón activado y se filtra a través de un lecho de Supercel. Se añade al filtrado una disolución de ácido cítrico (19,2 g., 0,1 moles) en 50 ml. de metanol, y la disolución resultante se trata con dietiléter hasta que aparece un enturbiamiento. Por reposo durante toda la noche a temperatura ambiente se forma

25

30

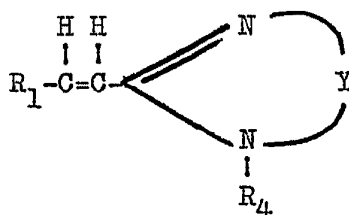


un sólido pegajoso (16,5 g.). Por trituración bajo metanol y subsiguiente filtración se recogen cristales del producto deseado; producción, 10,0 g (52%); p. de f. 170-175°C. Una recristalización a partir de metanol da material que funde a 177,5-179,5°C; producción, 7,35 g. (38%).

La repetición de este procedimiento a temperaturas de 125°C y 150°C produce resultados similares.

EJEMPLO IX

Se emplea el procedimiento del Ejemplo VIII (110°C) para preparar los siguientes compuestos, a partir de las sustancias reaccionantes apropiadas.



	R_1	R_4	Y
2-tienilo		H	etileno
2-tienilo		CH_3	etileno

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 7 de Octubre de 1965, bajo el número 493.883, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



no o trimetileno, bajo tales condiciones que el subproduc-
to agua se elimina eficazmente.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1, en el cual el compuesto se recupera como una
5 sal citrato o hexafluorofosfato de adición de ácido.

3.- Un procedimiento de acuerdo con las rei-
vindicações 1 ó 2, en el cual la condensación se con-
duce en un disolvente inerte a la reacción.

4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquie-
ra de las reivindicaciones precedentes, en el cual la con-
10 densación se conduce en la presencia de un catalizador
básico.

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 3, en el cual la condensación se conduce en la
15 presencia de un tamiz molecular.

6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquie-
ra de las reivindicaciones precedentes, en el cual el di-
solvente inerte a la reacción forma un azeotropo con el
subproducto agua.

7.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones precedentes en el cual el disol-
vente inerte en la reacción es benceno o tolueno.

8.- UN PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR UNA 2- $\sqrt{2}$ -
VINILO (SUSTITUIDO)7-AMIDINA CICLICA.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, y con los fines que se han especificado.

326995 23 NOV



Esta Memoria consta de diecisiete hojas escri-
tas por una sola de sus caras.

23 NOV. 1900

Madrid,

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes