

P.- 36.792

D. 61628 IVa/12p.

347517

09 ENF 1968

Memoria descriptiva



para solicitar Patente de Invención en España por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS
ROESSLER

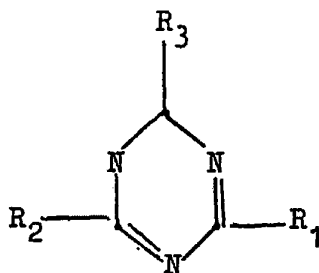
entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt(Main), Re-
pública Federal Alemana

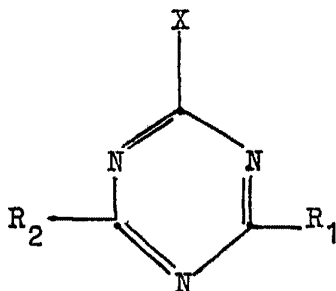
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
S-TRIAZINA"(Clase Internacional C07d A61k)



Es conocido preparar compuestos de la fórmula



5 y sus sales, donde R₁ y R₂ significan grupos amino disus-
tituidos por radicales hidrocarbonados inferiores de ca-
rácter alifático, que también pueden estar interrumpidos
por heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre,
en la cadena hidrocarbonada alifática, y R₃ significa
o representa un grupo hidrazino sustituido por al menos
un radical hidrocarbonado sustituido o no sustituido de
carácter alifático, en que el radical hidrocarbonado tam-
10 bién puede estar interrumpido por heteroátomos, tales co-
mo oxígeno, nitrógeno o azufre, en la cadena hidrocarbo-
nada alifática, haciendo reaccionar a un compuesto de la
fórmula

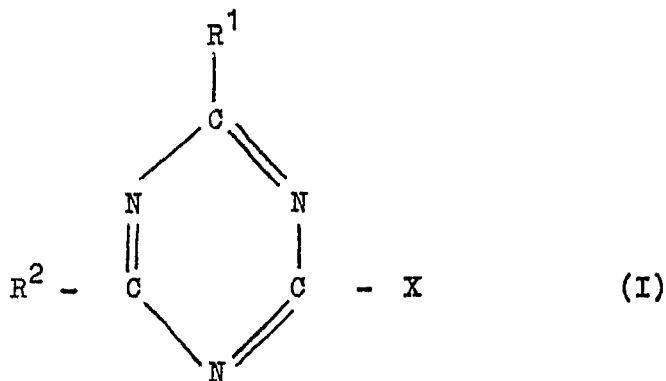


en que R₁ y R₂ significan grupos amino disustituídos por

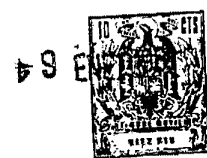


radicales hidrocarbonados inferiores de carácter alifático, que también pueden estar interrumpidos por heteroátomos en la cadena hidrocarbonada alifática, y X es un grupo oxi esterificado o eterificado reactivo o susceptible de reaccionar, o un grupo mercapto libre o eterificado, y preferiblemente un átomo de halógeno; con una hidrazina de la fórmula R_3H , en que R_3 representa un grupo hidrazino sustituido por al menos un radical hidrocarbonado sustituido o no sustituido de carácter alifático, en que el radical hidrocarbonado también puede estar interrumpido por heteroátomos en la cadena hidrocarbonada alifática (DAS 1163 840). Tales compuestos se caracterizan por su acción de bloqueo espinal.

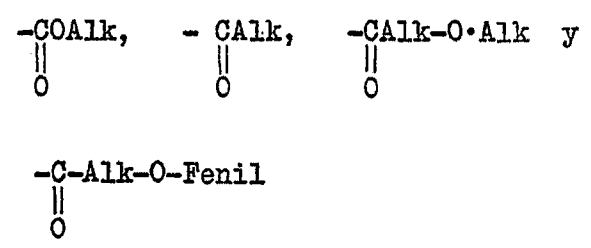
Se ha encontrado ahora que los compuestos de la fórmula general



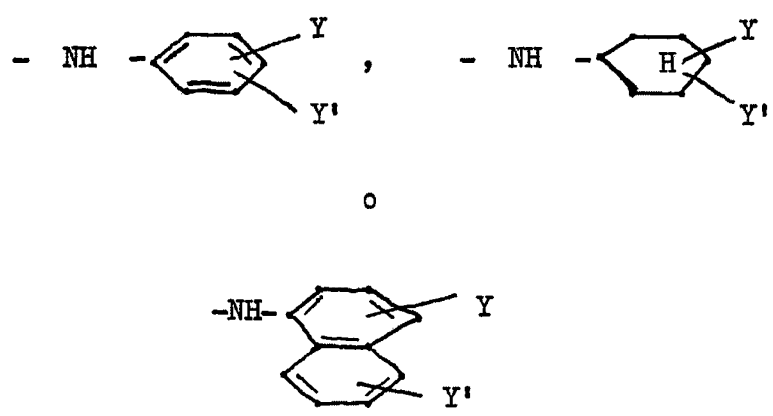
o sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, en los que X significa un radical cicloalcohol-di-imino unido por un átomo de nitrógeno, preferiblemente un radical piperazino o también homopiperazino, o sus productos de



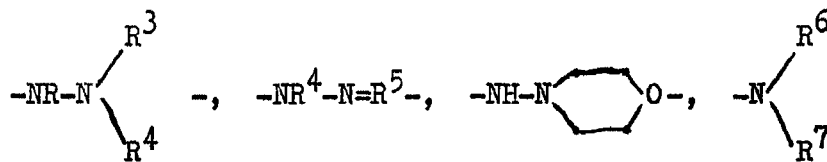
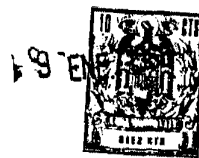
sustitución por N'-alcohilo, N'-alcoholol o N'-acilo, en que los grupos alcoholol o los grupos alcoholol muestran 1 a 6 átomos de carbono, y como radical acilo se han de entender los grupos



5 R₁ es uno de los radicales



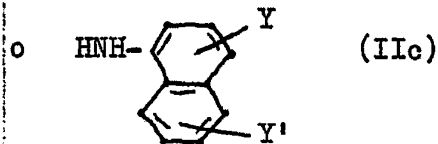
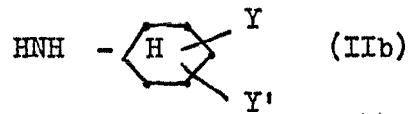
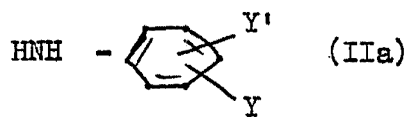
en que Y e Y' son iguales o distintos y representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -NO₂-, -OAlk, -OH o -COOH, en que Alk es un grupo alcoholol inferior y R² significa un grupo



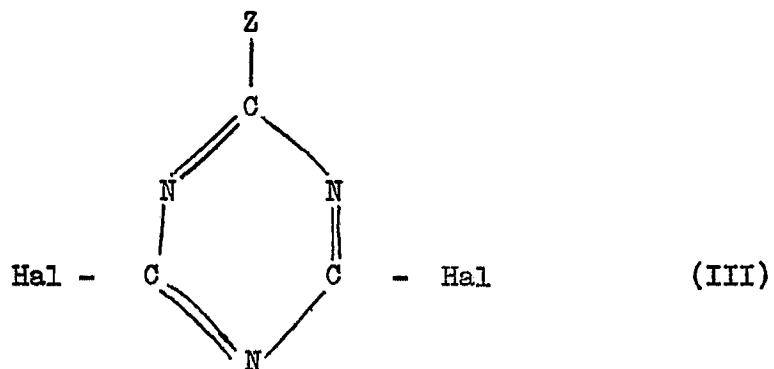
o los radicales morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino u homopiperazino, en que R, R³ y R⁴ son iguales o distintos, y significan un átomo de hidrógeno o grupos alcoholo inferiores, rectos o ramificados, con 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo, R⁵ es un radical alcoholo inferior, recto o ramificado, cicloalcoholo o alcoholilarilo, R⁶ y R⁷ son iguales o distintos, y representan un átomo de hidrógeno o grupos alcoholo inferiores rectos o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo morfolinoalcoholo, piperazinilalcoholo, homopiperazinilalcoholo, hidroxialcoholo o un radical alcoholenodiamino recto o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, cuyo segundo grupo amino puede estar sustituido eventualmente por un radical alcoholo o fenilo; también muestran una actividad biológica y se caracterizan especialmente por su acción antiflogística.

Se pueden preparar los nuevos compuestos, de manera de por sí conocida, si

a) se hace reaccionar una tris-halógeno-s-triazina, preferiblemente tris-cloro-s-triazina, primero con un compuesto de la fórmula general



para formar un compuesto de la fórmula general



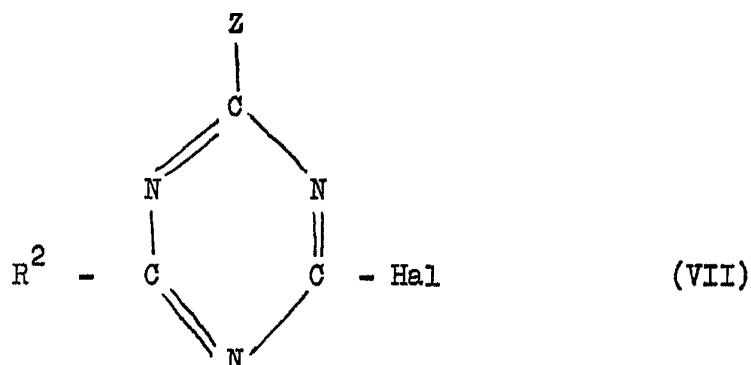
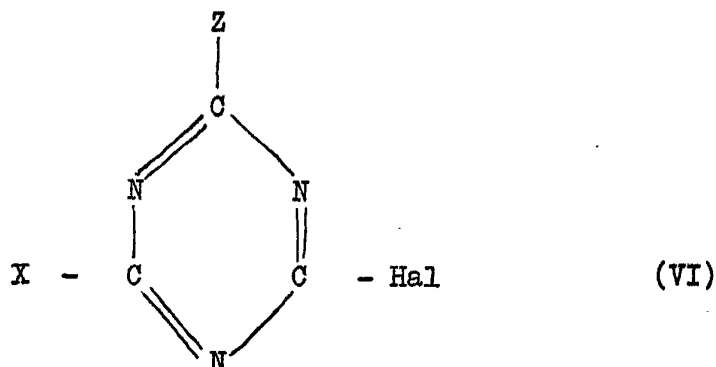
5 en la que Hal significa un átomo de halógeno y Z representa uno de los radicales que corresponden a las fórmulas generales IIa, IIb o IIc, y se hace reaccionar a éste con un compuesto de la fórmula general



en que están exceptuadas la piperazina y la homopiperazina, en el caso en que sólo se deben preparar compuestos



de mono-piperazina o de mono-homopiperazina, para formar un compuesto de la fórmula general



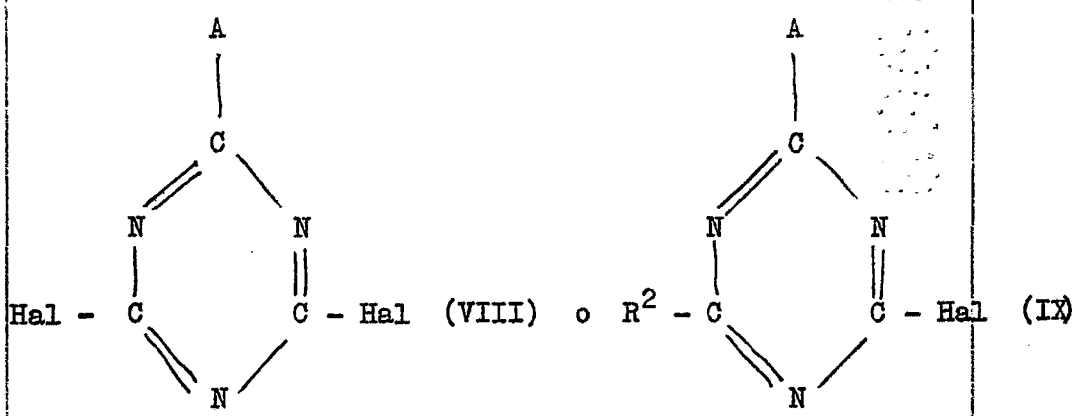
y se hace reaccionar a éste eventualmente de forma adicional con piperazina u homopiperazina, o

- 5 b) se hace reaccionar la tris-halógeno-s-triazina primero con los compuestos IV o V, preferiblemente sin aislamiento intermedio, después con uno de los compuestos IIa, IIb o IIc, y eventualmente, después de esto, con la piperazina u homopiperazina, o
- 10 c) se hace reaccionar con piperazina u homopiperazina a un

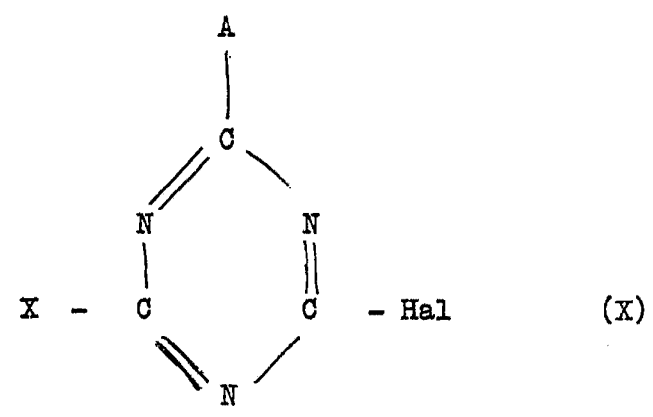


compuesto de las fórmulas generales VI o VII, en las que R^2 y X tienen los significados antes indicados, con excepción de piperazina u homopiperazina, en el caso en que se deben preparar sólo compuestos de mono-piperazina o de mono-homopiperazina, o

d) se hace reaccionar, según los procedimientos a), b) y c), a un compuesto de la fórmula general



o



en la que A representa los grupos - SH, -SAlk o en que no obstante también se pueden introducir

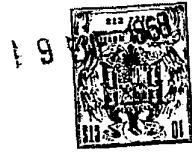


5 en un segundo lugar los radicales piperazina u homopiperazina, y eventualmente se acila, por tratamiento con un cloruro de ácido o un éster de ácido, a los compuestos que muestran un radical cicloalcohildiimina, y/o eventualmente se transforman los compuestos obtenidos en sus sales.

10 En la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento se puede proceder por ejemplo, disolviendo la triazina de partida que contiene uno o varios átomos de halógeno en un disolvente orgánico, tal como acetona o cloruro de metileno, y mezclando la solución con cantidades al menos equimoleculares de la correspondiente amina. Sin embargo, también es posible trabajar en suspensión acuosa. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente que fija ácidos. Puede realizarse, 15 dependiendo de los sustituyentes correspondientes, tanto a la temperatura ambiente como a temperaturas más bajas o a temperaturas elevadas.

20 Para la formación de sal, son apropiados todos los ácidos usuales para la preparación de medicamentos, especialmente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido maleico, ácido fumérico, ácido malónico, ácido acético y similares.

25 Ejemplo 1.- 553,5 g de cloruro cianúrico (3 moles) son disueltos en 2 litros de acetona, y a esto se añaden, gota a gota, 261,5 g de morfolina (3 moles), entre 0 y -5°C , en el espacio de 1 hora. Para la completa reacción de la morfolina se añade, bajo las mismas condiciones, una solución de 120 g de NaOH (3 moles) disueltos en 400 ml de agua. El compuesto de triazina que precipita es separa-



do por filtración. Por disolución del residuo en 400 ml de cloruro de metileno se separa del agua, y por secado con Na_2SO_4 anhidro se elimina el agua residual desde la solución. Después de la separación por destilación del cloruro de metileno, se obtiene la 2-morfolino-4,6-bis-cloro-s-triazina con un punto de fusión de 130°C (con des composición) con un rendimiento de 237 g (con una pureza de 97%), es decir 33,5% de la teoría. A partir de las le-
5 jías madres se puede aislar una porción adicional.

10 23,5 g del compuesto obtenido (1/10 moles) son disueltos en 300 ml de acetona, y a esto se añaden gota a gota a la temperatura ambiente, en el espacio de 30 minutos, 9,31 g de anilina (1/10 moles). La reacción completa de la anilina se verifica por adición de 4 g de
15 NaOH (1/10 moles) en 50 ml de agua bajo las mismas condiciones. El compuesto de triazina que precipita es filtra- do con succión, lavado con agua y secado. Se obtienen 22,6 g de 2-morfolino-4-anilino-6-cloro-s-triazina con un punto de fusión de 165 a 170°C, es decir el 77,4% de
20 la teoría.

69 g de este compuesto (0,237 moles) son intro- ducidos en una solución hirviente de 138 g de hexahidrato de piperazina (tres veces 0,237 moles) en 400 ml de al-
25 cohol etílico, y se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. La solución es concentrada en vacío y el residuo es disuelto en 300 ml de cloruro de metileno, es lavado con agua, es secado con Na_2SO_4 y es concentrado. Por tra- tamiento con cloruro de metileno y hexano (3 : 7) el re- siduo es hecho cristalizar.

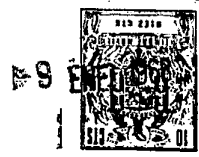
30 Se obtienen 53,2 g de 2-anilino-4-morfolino-6-



-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 160 a 163°C, es decir 65,6% de la teoría.

5 Ejemplo 2.- 184,5 g de cloruro cianúrico (1 mol) son disueltos en 1400 ml de acetona, y a esto se añaden, gota a gota, bajo agitación, entre 0 y -5°C, en el espacio de una hora, 186,26 g de anilina (2 moles). El clorhidrato de anilina que precipita es separado por filtración y la solución en acetona es concentrada en vacío. El residuo es lavado con agua helada y es filtrado con succión. El agua
10 que se encuentra en el residuo puede ser eliminada, tal como se describe en el ejemplo 1, por disolución en cloruro de metileno. Después de la concentración se obtiene la 2-anilino-4,6-bis-cloro-s-triazina (al 97%) con un punto de fusión de 122 a 125°C, en un rendimiento de 197
15 g, es decir 81,7% de la teoría.

24,1 g de este compuesto (1/10 moles) son disueltos en 150 ml de acetona y a esto se añaden gota a gota, a la temperatura ambiente, bajo agitación, en el espacio de 30 minutos, 8,71 g de morfolina (1/10 moles).
20 La reacción es completada bajo las mismas condiciones por adición de una solución de 4 g de NaOH en 50 ml de agua. El compuesto de triazina que precipita es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Se obtienen 24 g de 2-anilino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina con un punto de
25 fusión de 192 a 195°C (al 98%), es decir 82,4% de la teoría. Este compuesto es hecho reaccionar adicionalmente, tal como se describe en el ejemplo 1, con hexahidrato de piperazina para formar 2-anilino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina.



Ejemplo 3.- 79 g de 2-(2-cloro)-anilino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina (0,242 moles) con un punto de fusión de 156 a 159°C, son hechos reaccionar tal como se describe en el ejemplo 1, con hexahidrato de piperazina.

5 Se obtienen 63,2 g de 2-(2-cloro)-anilino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 145 a 149 °C, es decir el 69,5% de la teoría.

Ejemplo 4.- 46,1 g de cloruro cianúrico (0,25 moles) son disueltos en 600 ml de acetona y a esto se

10 añade, bajo agitación y a la temperatura ambiente, en porciones, 69 g de 3-nitroanilina (0,5 moles). Después de una agitación ulterior durante 2 horas, se separa por filtración el clorhidrato de 3-nitroanilina que ha precipitado y, bajo las mismas condiciones, se añaden gota a gota

15 a la solución 43,6 g de morfolina (0,5 moles) en el espacio de 30 minutos. En este caso precipita, juntamente con el clorhidrato de morfolina, también el compuesto de triazina, el cual, después de separar el disolvente, es aislado por lavado con agua. Se obtienen 63,5 g de 2-(3-

20 nitro)-anilino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina (al 98%) con un punto de fusión de 244 a 249°C, es decir 75,4% de la teoría.

63,5 g del compuesto obtenido (0,188 moles) son añadidos, bajo agitación, en porciones, a una solución

25 hirviente de 110 g de hexahidrato de piperazina (3 veces 0,188 moles) en 600 ml de etanol, en el espacio de 60 minutos y así se sigue calentando durante 30 minutos adicionales. Manteniendo la solución resultante a la temperatura ambiente durante la noche, se separan los subpro-



ductos (dímeros) que son separados por filtración. La solución es concentrada, y el residuo es lavado con agua y secado.

5 Se obtienen 66,1 g de 2-(3-nitro)-anilino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 170 a 173°C (al 95%), es decir 90,8% de la teoría.

Ejemplo 5.- 46,1 g de cloruro diantrico (0,25 moles) son disueltos en 500 ml de cloruro de metileno, y a esto se añaden gota a gota bajo agitación entre 0 y -5°C, 53,6 g de orto-toluidina (0,5 moles) en el espacio de 30 minutos. El clorhidrato de toluidina que precipita es separado por filtración y a la solución se añaden gota a gota, a la temperatura ambiente, en el espacio de 30 minutos, 43,6 g de morfolina (0,5 moles).

15 El clorhidrato de morfolina que precipita es separado por filtración y después se concentra la solución en cloruro de metileno. El residuo es lavado con agua y secado.

20 Se obtienen 73,5 g de 2-(2-metil)-anilino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina con un punto de fusión de 146 a 150°C, es decir 96,6% de la teoría. Este compuesto es hecho reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 4, con hexahidrato de piperazina, para formar la 2-(2-metil)-anilino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 128 a 131°C.

25 Ejemplo 6.- Se procede tal como se describe en el Ejemplo 5, pero se utiliza meta-toluidina o para-toluidina. Se obtiene 2-(3-metil)-anilino-4-morfolino-6-cloro-



s-triazina, con un punto de fusión de 144 a 146°C, y 2-(4-metil)-anilino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina con un punto de fusión de 205 a 207°C.

5 Los compuestos son hechos reaccionar después adicionalmente con hexahidrato de piperazina, tal como se describe en el Ejemplo 4, para formar 2-(3-metil)-anilino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 109 a 114°C, o 2-(4-metil)-anilino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 188 a 190°C.

10

Ejemplo 7.- 46,1 g de cloruro cianúrico (0,25 moles) son disueltos en 600 ml de acetona, y a esto se añade, gota a gota, a 10°C en un espacio de 30 minutos, bajo agitación, una solución de 39,4 g de 4-cloro-2-anisidina (0,25 moles) en 100 ml de acetona. Se completa la reacción por adición de una solución de 10 g de NaOH (0,25 moles) en 60 ml de agua. Subsiguientemente se añaden gota a gota 21,8 g de morfolina (0,25 moles) a la temperatura ambiente, y se completa la reacción por adición de nuevamente 10 g de NaOH (0,25 moles) en 60 ml de agua. El compuesto de triazina que precipita es separado por filtración, lavado y secado, Se obtienen 81 g de 2-(2-metoxi-4-cloro-anilino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina (al 95%) con un punto de fusión de 168 a 170°C, es decir 91% de la teoría. Este compuesto es hecho reaccionar adicionalmente, tal como se describe en el Ejemplo 4, con hexahidrato de piperazina, para formar 2-(2-metoxi-4-cloro)-anilino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 180 a 182°C.

15

20

25



Ejemplo 8.- Se procede tal como se describe en el ejemplo 7, pero se utiliza 4-metoxi-anilina. Se obtiene 2-(4-metoxi)-anilino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina con un punto de fusión de 146 a 150°C. Este compuesto es hecho reaccionar adicionalmente con hexahidrato de piperazina, tal como se describe en el Ejemplo 4 para formar 2-(4-metoxi)-anilino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 205 a 208°C.

Ejemplo 9.- 46,1 g de cloruro cianúrico (0,25 moles) son disueltos en 600 ml de acetona y a esto se añade, gota a gota, a 10°C, bajo agitación, en el espacio de 30 minutos, una solución de 54,5 g de para-aminofenol (0,5 moles) en 200 ml de acetona. El clorhidrato del aminofenol que ha precipitado es separado por filtración y la solución es mezclada subsiguientemente con 43,6 g de morfolina (0,5 moles). Tal como se describe en el Ejemplo 4, precipita el clorhidrato de la morfolina junto con el compuesto de triazina; se trata o procede de la misma manera. Después de lavar y secar, se obtienen 41,0 g de 2-(4-hidroxi)-anilino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina (al 98%) con un punto de fusión de 194 a 197°C, es decir 59,1% de la teoría.

El compuesto es hecho reaccionar adicionalmente con hexahidrato de piperazina, tal como se describe en el ejemplo 4, para formar 2-(4-hidroxi)-anilino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 208 a 212°C.



5 Ejemplo 10.- 67,3 g de 2-ciclohexilamino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina (0,235 moles) son hechos reaccionar con hexahidrato de piperazina, tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtienen 53 g de 2-ciclohexilamino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina con un punto de fusión de 132 a 138°C, es decir 65,5% de la teoría.

10 Ejemplo 11.- Se procede como en el Ejemplo 6, pero se utiliza alfa-naftilamina. Se obtiene 2-(alfa)-naftilamino-4-morfolino-6-cloro-s-triazina con un punto de fusión de 204 a 208°C. Esta es hecha reaccionar adicionalmente con hexahidrato de piperazina para formar 2-(alfa)-naftilamino-4-morfolino-6-piperazino-s-triazina (aceite viscoso).

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en La República Federal Alemana, el 24 de Noviembre de 1966, bajo el N° D 51.628 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

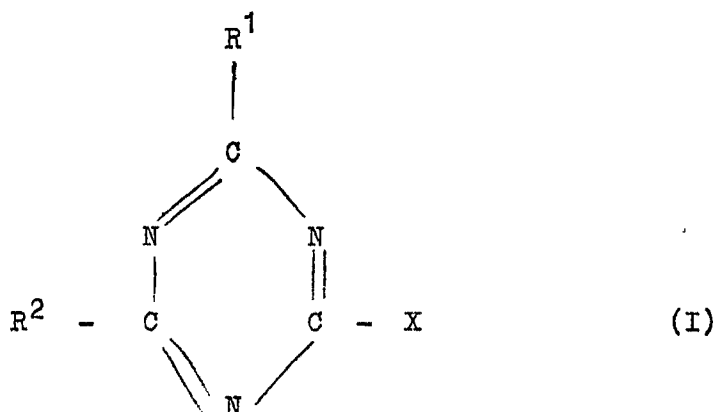
- N O T A -

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por veinte años son los siguientes:

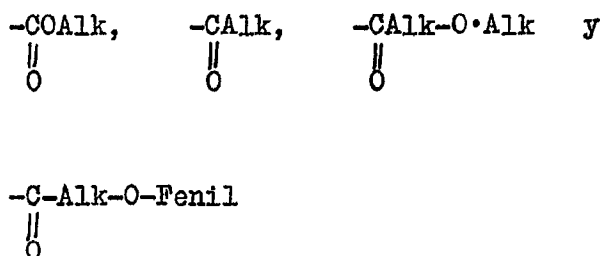
1.- Procedimiento para la preparación de deriva-



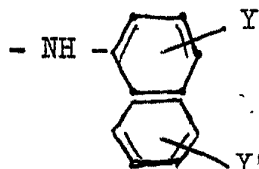
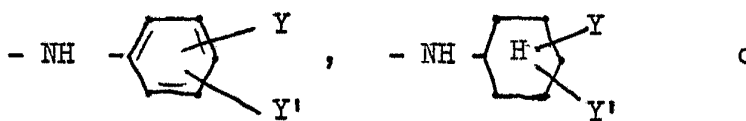
dos de s-triazina de la fórmula general



o sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, en que X significa un radical cicloalcohol-diimino unido por un átomo de nitrógeno, preferiblemente un radical piperazino o también homopiperazino, o sus productos de sustitución por N'-alcoholo, N'alcoholol o N'-acilo, en que los grupos alcoholo o los grupos alcoholol muestran 1 a 6 átomos de carbono y como radical acilo se deben entender los grupos

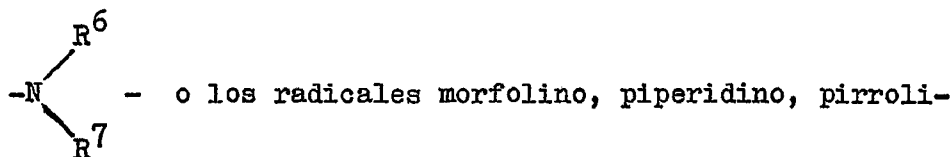
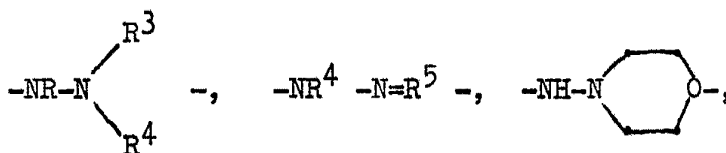


10 R_1 significa uno de los radicales



en que Y e Y' son iguales o distintos y representan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o representan uno de los grupos -NO₂ , -Alk, -OAlk, -OH o -COOH, en que Alk es un grupo alcohilo inferior y R² significa uno de los grupos

5

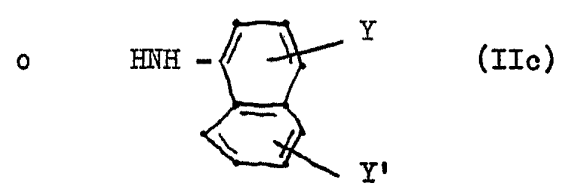
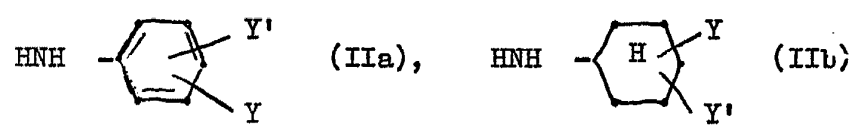


10

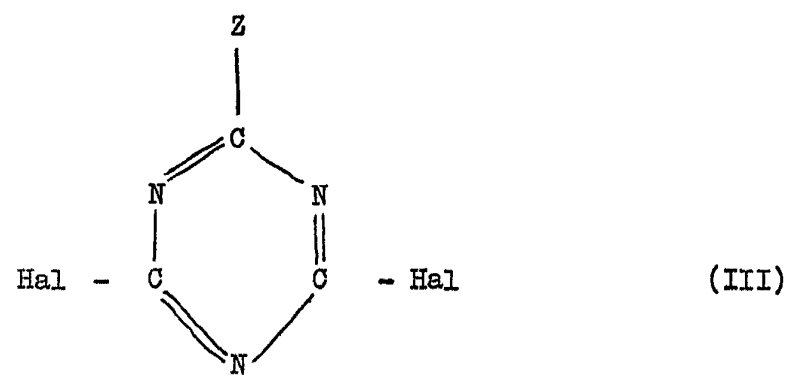
dino, homopiperazino o piperazino, en que R, R³ y R⁴ son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno, o grupos alcohilo inferiores, rectos o ramificados, con 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo, R⁵ es un radical alcohilo, inferior, recto o ramificado, cicloalcoholo o alcohilarilo, R⁶ y R⁷ son iguales o distintos, y representan un átomo de hidrógeno o grupos alcohilo inferiores, rectos o ramificados, con 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo morfolinoalcohilo, piperazinilalcohilo, homo-



5 piperazinilalcoholo, hidroxialcoholo o un radical alcoholenodiamino ramificado o recto con 1 a 6 átomos de carbono, cuyo segundo grupo amino puede estar sustituido eventualmente por un radical alcoholo o fenilo, caracterizado porque, de manera de por sí conocida, a) se hace reaccionar a una tris-halógeno-s-triazina, preferiblemente tris-cloro-s-triazina, en primer lugar con un compuesto de la fórmula general



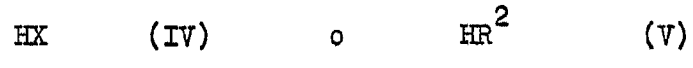
para formar un compuesto de la fórmula general



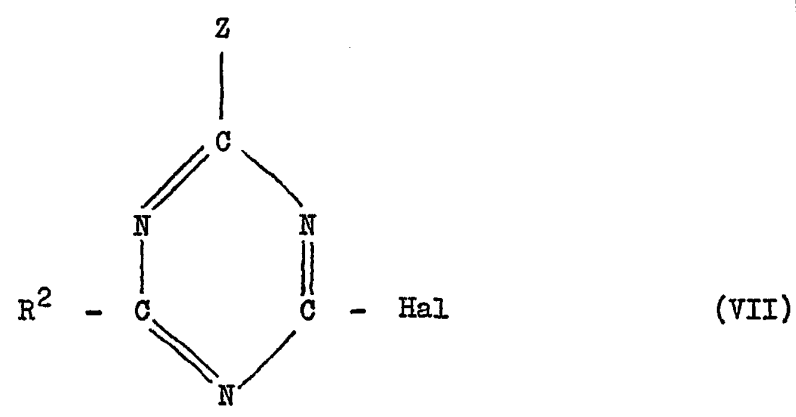
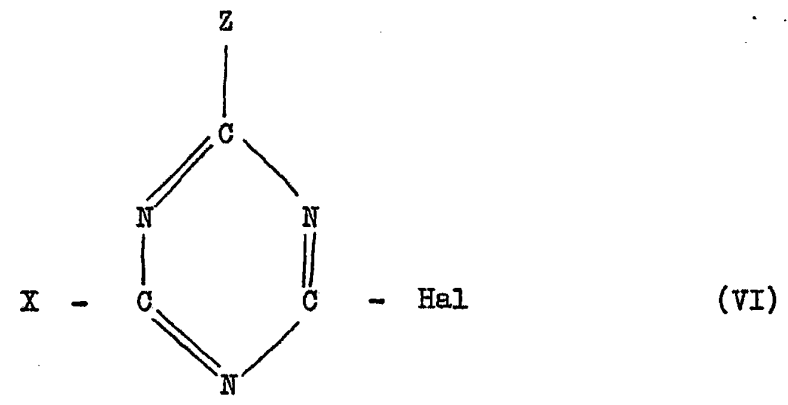
10 en la que Hal significa un átomo de halógeno y Z representa uno de los radicales que corresponden a las fórmulas



generales IIa, IIb o IIc, se hace reaccionar después a éste con un compuesto de la fórmula general

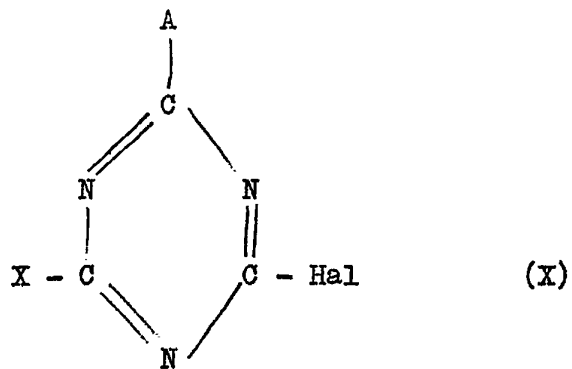
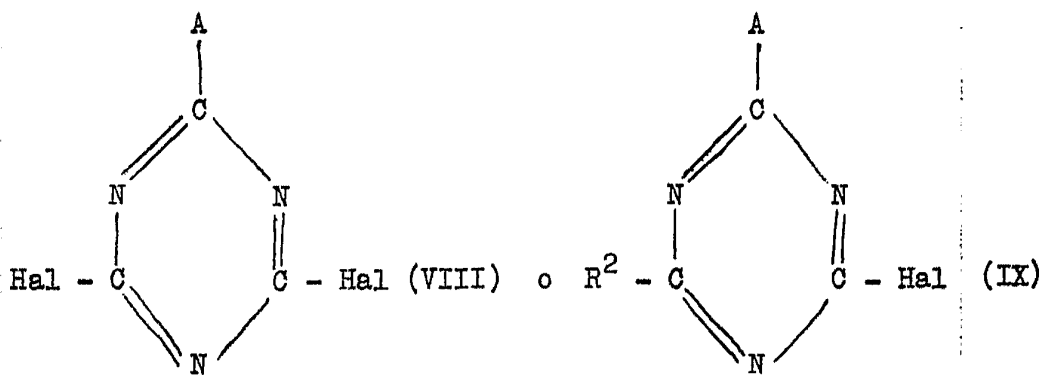


5 en que están excluidas la piperazina y homopiperazina, en el caso en que sólo se deben preparar compuestos de monopiperazina o de monohomopiperazina, para formar un compuesto de la fórmula general





y éste se hace reaccionar eventualmente de forma adicional con piperazina u homopiperazina, o b) se hace reaccionar tris-halógeno-s-triazina en primer lugar con los compuestos IV o V, preferiblemente sin aislamiento intermedio, después con uno de los compuestos IIa, IIb o IIc y eventualmente, después de esto, con la piperazina u homopiperazina; o c) se hace reaccionar con piperazina u homopiperazina a un compuesto de las fórmulas generales VI o VII en las que R^2 y X, tienen el significado antes indicado, con excepción de piperazina u homopiperazina, en el caso en que se deben preparar sólo compuestos de monopiperazina o de monohomopiperazina, o d) se hace reaccionar, según los procedimientos a), b) y c), a un compuesto de la fórmula general

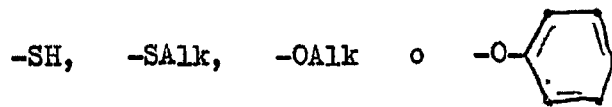


27.12.1967

27.12.1967



en la que A representa los grupos



5 y en que no obstante se pueden introducir también en un segundo lugar los radicales piperazino u homopiperzino, y eventualmente se acila, por tratamiento con un cloruro de ácido ó éster de ácido, a los compuestos que muestran un radical de cicloalcohildiimina, y/o eventualmente se transforman los compuestos obtenidos en sus sales.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados de s-triazina.

10 Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

La presente memoria consta de veintidós hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

9 ENE. 1968

P.A.

Alberto de Elorza
Por Poder

27.12.1967