

352378

Memoria descriptiva



7 MAY. 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,3-DIAZACICLO-PENTENOS-(2) SUSTITUIDOS EN LA POSICION 2" (Clase Internacional C07d)

=====

29.4.68.

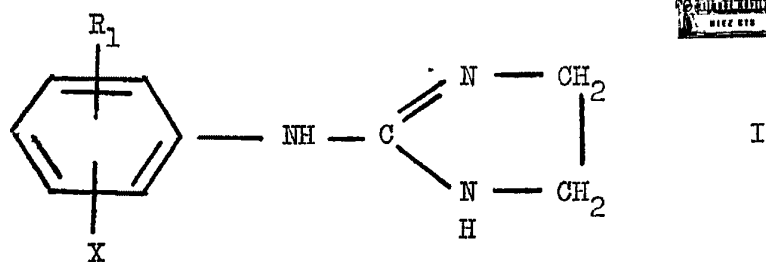


Ya es conocido a partir de la memoria de la patente belga número 623.305 preparar 2-arilamino-1,3-diazacicloalquenos (2) por calentamiento de sales de arilisotiouronio con alcoholenodiaminas sin utilización de un disolvente, hasta temperaturas entre 100 y 200°C, preferiblemente entre 140 y 180°C. Este procedimiento aporta rendimientos relativamente buenos e hizo posible por primera vez la síntesis de los fenilamino-1,3-diazacicloalquenos (2) disustituídos en las posiciones 2 y 6 del anillo fenílico especialmente valiosos en calidad de medicamentos, y especialmente del valioso material activo 2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazacicloalqueno-(2) que disminuye la presión sanguínea.

En este procedimiento es necesario preparar en primer lugar la correspondiente sal de arilisotiouronio - partiendo de una anilina adecuadamente sustituida. Las anilinas sustituidas múltiplemente son, sin embargo, accesibles en su mayor parte solo mediante rodeos, ya que a causa de la presencia del sensible grupo amino primario en la molécula no es posible la mayor parte de las veces introducir en la molécula otros sustituyentes, especialmente átomos de halógeno, sin previa protección de este grupo.

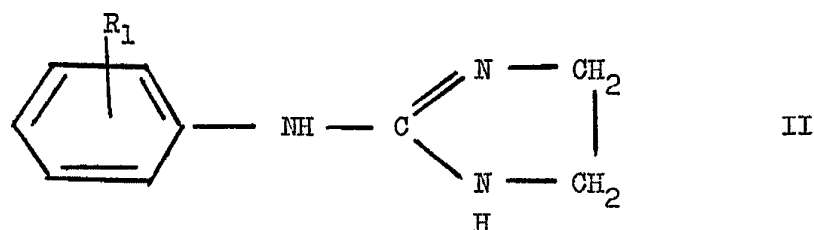
Ahora bien, el presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de 1,3-diazacicloalquenos-(2) sustituidos por fenilo en la posición 2 por medio de un puente que contiene nitrógeno, con la fórmula general

29.4.68.



10 en la que X significa un átomo de halógeno y R₁ significa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo nitrilo, un grupo trifluorometilo o preferiblemente un átomo de ha-

15 lógeno. Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparado de manera sencilla ca so de que R₁ = H introduciendo uno o dos átomos de halóge- no, en el núcleo fenílico de compuestos de la fórmula ge- neral



25 en la que R₁ posee el significado antes indicado.

Esta introducción de sustituyentes puede tener lugar bajo condiciones tales como las que son usuales para la halogenación de fenoles. Se hace posible con especial rapidez por acción de compuestos o de mezclas de compues- tos que desprenden "in situ" halógeno activo, tal como por ejemplo la mezcla de un ácido halohídrico acuoso concen- trado y un agente de oxidación, tal como peróxido de hi- drógeno acuoso al 30%. La introducción del nuevo sustituo-

30
29.4.68.



yente se verifica en este caso generalmente en el mismo lugar que en el que también se verifica está en un fenol correspondientemente sustituido.

5 No se ha hecho conocer hasta ahora en la bibliografía halogenaciones en 1,3-diazacicloalquenos-(2) sustituidos por arilo en la posición 2 a través de un puente que contiene nitrógeno. Por lo tanto es especialmente sorprendente que no se puedan preparar, con buenos rendimientos, de esta manera, los compuestos de la fórmula general I, 10 ya que bajo las condiciones enérgicas de una halogenación era de temer una rotura del anillo de 1,3-diazaciclopenteno-(2). Además de esto, de acuerdo con el procedimiento según la solicitud, también se hace posible obtener con buenos rendimientos los compuestos que se pueden obtener 15 solo muy difícilmente según el procedimiento conocido de la sal de isotiouronio, tal como por ejemplo el 2-(2-cloro-4-cianofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2).

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

20 Ejemplo 1

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

a) Preparación del material de partida 2-(4-cianofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) según el procedimiento de la sal de isotiouronio.

25 11,8 g (0,1 mol) de 4-aminobenzonitrilo son calentados en baño de agua hirviente, durante 8 horas, junto con 15,2 g (0,2 moles) de tiocianato de amonio, en una mezcla de 13 ml de ácido clorhídrico concentrado y 70 ml de agua. Después de enfriar se filtra con succión, se sus 30 pende la tiourea cruda en solución diluida de carbonato de

29.4.68.

7 MAY



5 sodio y se extrae por agitación con éter de petróleo durante 10 minutos. Después de filtrar con succión, se obtienen 16,5 g (= 93% de la teoría) de N-(4-cianofenil)-tiourea. Esta es calentada bajo reflujo durante 1,5 horas con 8,3 ml de yoduro de metilo (150%) en 70 ml de metanol absoluto. El yodhidrato de N-(4-cianofenil)-isotiouronio (rendimiento cuantitativo) que queda como residuo después de la eliminación del disolvente en vacío, es calentado bajo reflujo durante 16 horas con 5,9 ml de etilenodiamina en 80 ml de metanol absoluto. La sustancia cristalina que se separa en este caso es filtrada con succión, y el filtrado, que contiene disuelto el 2-(4-cianofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2), es alcalinizado con lejía de sosa 5 N después de una previa adición de agua. Inmediatamente se separa en forma cristalina la base 1,3-diazaciclopenteno-(2); ésta es filtrada con succión, lava con agua y éter de petróleo (40°C) y secada. Rendimiento: 6,5 g (= 39,4% de la teoría) de p. de f. 244-245°C.

10

15

b) Etapa de halogenación.

20 A una solución de 3 g (0,013 moles) de 2-(4-cianofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) de p. de f. 244-245°C en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añaden gota a gota a 55-60°C 1,7 g de peróxido de hidrógeno al 30%, bajo agitación y enfriamiento. Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción es diluida con agua hasta aproximadamente 50 ml y es alcalinizada con lejía de sosa 5 N. La base cruda que se separa es filtrada con succión, lavada con agua y secada. La purificación ulterior se verifica mediante la preparación del clorhidrato. Después de esto, la base es

25

30

29.4.68.



5 disuelta en metanol con simultánea adición de ácido clorhídrico etérico hasta reacción ácida con reactivo Congo, la solución es purificada sobre carbón activo y el clorhidrato de 2-(2-cloro-4-cianofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) es cristalizado fraccionadamente por adición en porciones de éter absoluto. En la segunda fracción cristalina precipita en forma pura desde el punto de vista del análisis elemental, de p. de f. 247-250°C. Rendimiento: 1,0 g.

10 Ejemplo 2

2-(2,4-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2).

15 A una solución de 5,25 g (0,027 moles) de 2-(4-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) en 40 ml de ácido clorhídrico concentrado se añaden lentamente gota a gota, con agitación, a una temperatura de 45°C, 3,4 g de peróxido de hidrógeno al 30%. De esta manera, la temperatura sube hasta 60°C. Se sigue agitando durante 0,5 horas entre 50 y 60°C, y se deja reposar la mezcla de reacción durante la noche a la temperatura ambiente. Inmediatamente después se filtra con succión del producto no disuelto, y se alcaliniza el filtrado con lejía de sosa 5 N. De esta manera se separa en forma pura el 2-(2,4-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2). Es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Rendimiento: 4,8 g (= 77,8% de la teoría) de p. de f. 136 - 138°C.

25 El clorhidrato, precipitado con ácido clorhídrico etérico desde la solución etérica de la base, muestra un p. de f. de 210-212°C.

Ejemplo 3

30 2-(4-bromo-2-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2).
29.4.68.



6,4 g (0,027 moles) de 2-(4-bromofenil)-amino
-1,3-diazaciclopenteno-(2), disueltos en 40 ml de ácido
clorhídrico concentrado, son mezclados bajo agitación a
55-60°C lentamente con 3,4 g de peróxido de hidrógeno al
5 30% (110%). Después de reposar la solución de reacción
amarilla resultante durante la noche a la temperatura am-
biente, se diluye con el mismo volumen de agua y se separa
por filtración. Después de esto el filtrado es mezclado
con lejía de sosa hasta que queda exáctamente un pH de 7.
10 La sustancia amarilla que se separa en este caso es filtra-
da con succión y el filtrado es alcalinizado nuevamente
con lejía de sosa 5 N. Precipita desde el filtrado el
2-(4-bromo-2-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)
en forma blanca pura con un rendimiento de 5,1 g (= 69%
15 de la teoría), de p. de f. 146°C. El clorhidrato posee un
p. de f. de 201 a 203°C.

Ejemplo 4

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

A una solución de 1,0 g (0,0057 moles) de
20 2-(4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) en 8,5
ml de ácido clorhídrico concentrado se añaden gota a gota
bajo agitación 0,7 ml de peróxido de hidrógeno al 30%, de
manera que quede una temperatura de 55 a 60°C. Se sigue
agitando durante 0,5 horas a la misma temperatura y se di-
25 luye después de enfriar con agua (1:1). Después de purifi-
car sobre carbón activo, el filtrado amarillo es alcalini-
zado con lejía de sosa 2 N y el precipitado obtenido es
separado por filtración. El precipitado contiene 2-(2-clo-
ro-4-metilfenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) puro de
30 p. de f. 150-151°C.

29.4.68.

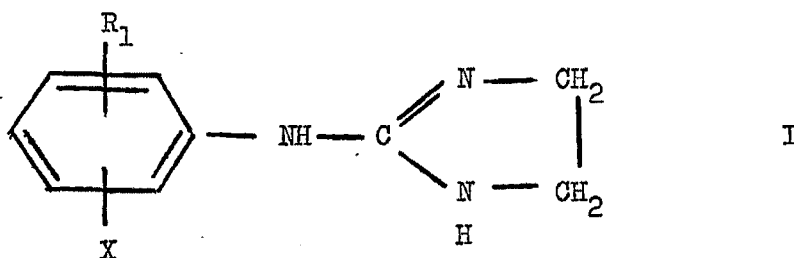


La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 26 de Mayo de 1967, bajo el número B. 92.729, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

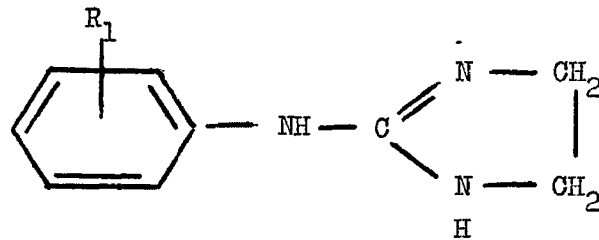
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de 1,3-diazaciclopentenos-(2) sustituidos en la posición 2, de la fórmula general



en la que X significa un átomo de halógeno y R_1 significa hidrógeno, un grupo alcohilo inferior, un grupo nitrilo, un grupo trifluorometilo, o preferiblemente un átomo de halógeno, caracterizado porque se halogena un compuesto de la fórmula general

29.4.68.



en la que R_1 posee el significado antes indicado, de la manera usual para fenoles correspondientemente sustituidos.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque en calidad de agente de halogenación se escogen compuestos o mezclas de compuestos, que desprenden "in situ" halógeno activo.

10 3.- Procedimiento para la preparación de 1,3-diazaciclopentenos-(2) sustituidos en la posición 2.

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

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

7 MAY. 1968

P. A.

Alberto de Elzab...
Por Poder...

G.D.S.
29.4.68.