

352370

P - 37.968

B 92730-Case 1/269 A

MAY. 1968



MAY. 1968

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años

a nombre de G.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 PENTENO-(2)SUSTITUIDO EN POSICION 2"(Clase Internacional C07d)

30-4-68



5 A partir de la memoria de la patente belga
623.305 ya es conocido preparar 2-arilamino-1,3-diazaci-
cloalquenos-(2) por calentamiento de sales de ariliso-
tiouronio con alcohilenodiaminas sin utilización de un di-
solvente, hasta temperaturas entre 100 y 200°C, preferible-
mente entre 140 y 180°C. Este procedimiento aporta rendi-
mientos relativamente buenos e hizo posible por primera
vez la síntesis de los fenilamino-1,3-diazaciclopentenos-
10 (2) disustituídos en las posiciones 2 y 6 del anillo fe-
nílico, especialmente valiosos como medicamentos, especial-
mente del valioso material activo 2-(2,6-diclorofenil)-
amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) que disminuye la presión
sanguínea.

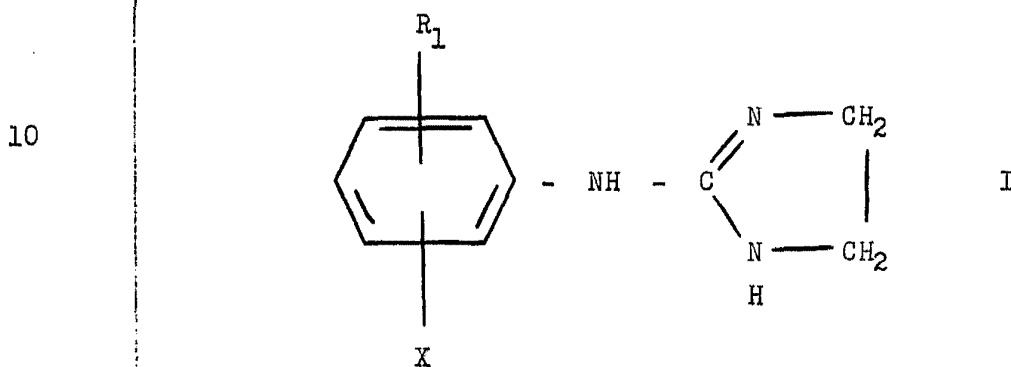
15 En este procedimiento es necesario preparar
en primer lugar la correspondiente sal de arilisotiouronio
- partiendo de una anilina adecuadamente sustituida. Sin
embargo, las anilinas sustituidas múltiplemente son ac-
cesibles en su mayor parte solo por medio de rodeos, ya
que a causa de la presencia del sensible grupo amino pri-
20 mario en la molécula, la mayor parte de las veces no es
posible introducir en la molécula otros sustituyentes sin
previa protección de este grupo.

25 Según una propuesta anterior en la patente
(solicitud de patente B. 89.635 IVd/12p) es posible, según
el procedimiento denominado del dicloruro e isocianuro
obtener por primera vez con buenos rendimientos también
los 2-arilamino-1,3-diazacicloalquenos que están sustituf-
dos en el núcleo fenílico con un grupo nitro. Según el
procedimiento de la sal de isotiouronio, dichas sustan-
cias solo son obtenibles con gran dificultad, ya que las
30



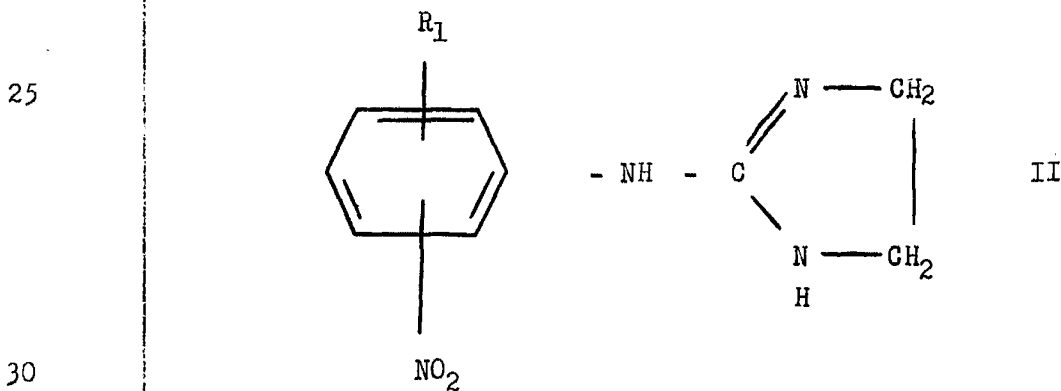
anilinas sustituidas con grupos nitro apenas pueden dar lugar a la formación de sales de isotiouronio.

5 El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de 1,3-diazaciclopentenos-(2) sustituidos por fenilo en la posición 2 a través de un puente que contiene nitrógeno, de fórmula general



15 en la que X significa un átomo de halógeno o un grupo ciano y R_1 significa hidrógeno, un grupo alcohilo inferior o un átomo de halógeno.

20 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de manera sencilla, reduciendo catalíticamente, en compuestos de la fórmula general



30-4-68



en la que R_1 posee el significado antes indicado, el grupo nitro presenta a un grupo amino primario, diazotando el grupo amino, y calentando la sal de diazonio así obtenida juntamente con halogenuro o cianuro de cobre monovalente (eventualmente producido "in situ"). Para la introducción de un átomo de fluor, la sal de diazonio obtenida según el modo de procedimiento antes descrito puede ser también aislada y hecha reaccionar con ácido fluorobórico para formar el correspondiente fluoroborato de diazonio, con cuya descomposición en caliente tiene lugar la deseada sustitución por fluor.

Con ayuda de la reacción de acuerdo con la solicitud se hace posible preparar de manera sencilla compuestos de la fórmula general I sustituidos de forma mixta que de otra manera solo pueden ser preparados con dificultad, así como introducir un nuevo átomo de halógeno o el grupo ciano exactamente en una posición deseada, sin que se formen conjuntamente isómeros difícilmente separables.

El intercambio de grupos nitro por halógeno o ciano en el anillo fenílico de 1,3-diazacicloalquenos-(2) sustituidos por fenilo en la posición 2 a través de un puente que contiene nitrógeno, todavía no se ha descrito hasta ahora en la bibliografía. Por lo tanto, era sorprendente el hecho de que el procedimiento de acuerdo con el invento transcurra con rapidez y proporcione buenos rendimientos, ya que a causa de la presencia de grupos amino secundarios en el anillo de 1,3-diazaciclopenteno(2) o en el puente que contiene nitrógeno entre las porciones de fenilo y de 1,3-diazaciclopenteno (2) se debía contar en la diazotación, en grado considerable, con la formación de



compuestos N-nitrosos.

Los siguientes ejemplos explican el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1: 2-(2,4-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclo-
5 zaciclopenteno-(2)

a) Preparación del material de partida 2-(2-cloro-4-nitrofenil-amino-1,3-diazaciclo-

10 200 g (1,0 moles) de 2-cloro-4-nitrofenilformamida son introducidos a 10°C en una solución de 135 g de cloruro de sulfurilo en 300 ml de cloruro de tionilo. Se calienta la mezcla de reacción durante 12 horas hasta 60°C; después de completarse la separación de HCl y de SO₂, después de una previa adición de aproximadamente 1,5 litros de éter de petróleo, se filtra con succión de los productos insolubles y se concentra el filtrado en vacío de trompa de agua. De esta manera se elimina el cloruro de tionilo en exceso. El residuo es fraccionado en alto vacío. Se obtienen 25,3 g de dicloruro-isocianuro de 2-cloro-4-nitrofenilo (I) incoloro de punto de ebullición (p. de eb. 20 a 0,02 mm de Hg = 106-108°C).

El dicloruro e isocianuro I (0,1 mol) es disuelto en 80 ml de benceno absoluto y a esta solución a 5-10°C se añade gota a gota una solución de 7,3 ml de etilenodiamina (110%) en 25 ml de benceno absoluto lentamente con enfriamiento en hielo. Se aumenta la temperatura hasta la ambiente y se filtra con succión de los productos insolubles. El residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluido, es separado por filtración de los productos insolubles y el filtrado de color amarillo claro es alcalinizado con lejía de sosa diluida. El 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-amino-1,3-

30
30-4-68



sal de diazonio que se forma es añadida gota a gota a la misma temperatura a una solución de 1,5 g. de sulfato de cobre, 0,5 g de cloruro de sodio y 0,37 g de sulfito de sodio en 1,5 ml. de agua y 2,5 ml de ácido clorhídrico.

5 Se caliente durante aproximadamente 1 hora en baño de agua hirviente, se enfría y se alcaliniza la mezcla de reacción con lejía de sosa 5 N. La base cruda que se separa en este caso es purificada ulteriormente de la siguiente manera: Después de filtrar con succión, exprimir y secar sobre
10 arcilla, es disuelta en éter (las partes insolubles son separadas por filtración) y la solución etérica es purificada sobre carbón. El filtrado transparente e incoloro es acidificado con ácido clorhídrico etérico. Se separa el
15 2-(2,4-diclorofenilamino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) en forma pura con un rendimiento de 0,3 g (= 25% de la teoría) de p. de f. 211-213°C.

Ejemplo 2: 2-(2-cloro-4-bromofenil)amino-1,3-diazaciclopenteno-(2).

20 2,5 g (0,009 moles) de diclorhidrato de 2-(4-amino-2-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2) (Compuesto III del ejemplo I) son disueltos en 20 ml de ácido bromhídrico al 48% y, después de enfriar con hielo hasta 0°C, son mezclados con una solución de 0,7 g de nitrito de sodio en 4 ml de agua. La solución de sal de diazonio es
25 añadida gota a gota a la misma temperatura a una solución de 3,0 g de sulfato de cobre, 1,8 g de bromuro de sodio y 0,75 g de sulfito de sodio en 3 ml de agua y 5 ml de ácido bromhídrico al 48%. Se calienta durante aproximadamente
30 1 hora en baño de agua hirviente. Después de enfriar, la



1968

mezcla de reacción es alcalinizada con NaOH 5 N. Se separa la base cruda 2-(4-bromo-2-clorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2). Esta es disuelta en éter y, por adición de ácido clorhídrico etérico hasta reacción ácida del reactivo Congo es convertida en su clorhidrato. Rendimiento: 0,55 g (22,3% de la teoría). de p. de f. 201-202°C (a partir de metanol y éter).

De manera análoga, por utilización de cianuro de cobre monovalente en lugar de bromuro de cobre monovalente se puede sintetizar el 2-(2-cloro-4-cianofenilamino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) a partir de 2-(4-amino-2-clorofenilamino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) (Compuesto III del Ejemplo 1). P. de F. del clorhidrato 247-251°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 26 de Mayo de 1967, bajo el Nº B 92.730, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

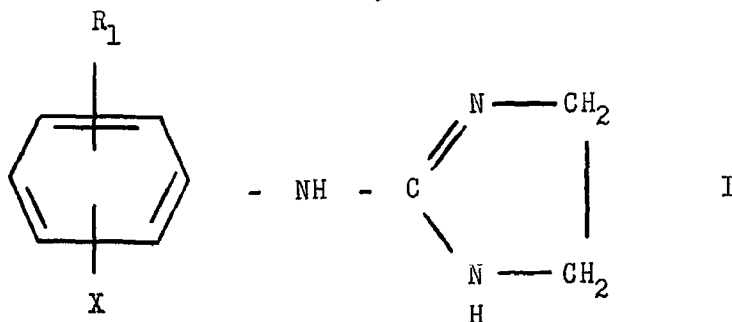
- N O T A -

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-diazaciclopenteno-(2) sustituido en posición 2 de la fórmula general



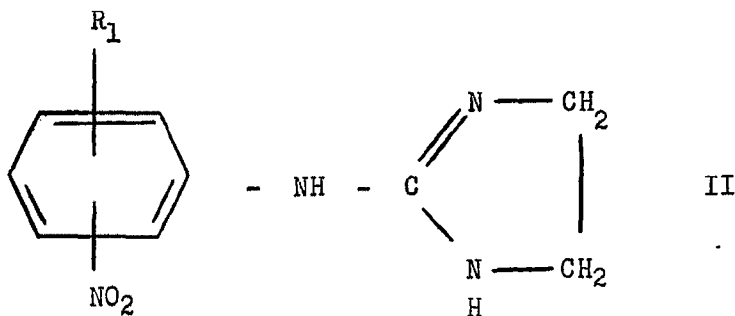
5



10

en que X significa un átomo de halógeno o un grupo ciano y R_1 significa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un átomo de halógeno, caracterizado por que en compuestos de la fórmula general

15



20

en la que R_1 posee el significado antes indicado, se reduce catalíticamente el grupo nitro presente a grupo amino, se diazota éste último, y se calienta la sal de diazonio así obtenida con halogenuro o cianuro de cobre monovalente, eventualmente preparado "in situ", o, para la introducción de un átomo de fluor en el nucleo fenílico, se convierte por reacción con ácido fluorobórico para formar el correspondiente fluoroborato de diazonio, y se descompone este último por calentamiento.

25

2.- Procedimiento para la preparación de 1,3-diazaciclo-penteno-(2)sustituído en posición 2.

30-4-68



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

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

5

Madrid, 7 MAY. 1956

P.A.

Albareda de Rivas
por [Signature]