

3 5 3 2 0 3 1

P.- 39.550  
Deutsche Anmeldung  
P 1670 281.1  
Case 1/302

**Memoria descriptiva**



para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 343.818," solicitada el 4 de Agosto de 1.967, por: "Procedimiento para la producción de nuevas 3-aminosidnoniminas sustituidas" (Clase Internacional CO7d)

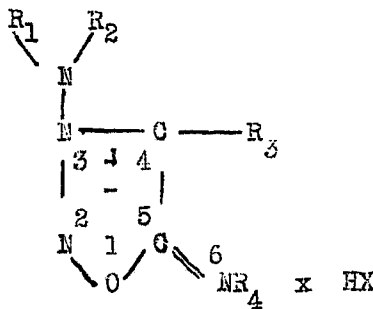
12.11.68

- 1 -



En la patente española 343818 se describe un procedimiento para la preparación de nuevas 3-amino-sidno-  
niminas sustituidas de la fórmula general.

5



10

15

20

25

30

en que  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o distintos, significan grupos alcoholilo, alquenilo, alquinilo, cicloalcoholilo, arilo o aralcoholilo, pudiendo estar sustituidos adicionalmente estos grupos por átomos de halógeno, radicales  $CN-$ ,  $CF_3-$ , alcoholilo, dialcoholilamino, dialcoholilaminoalcoholilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, acilo, hidroxialcoholilo, o un radical oxidimetileno o un radical metilendioxido, un anillo heterocíclico unido con el átomo de nitrógeno del grupo 3-amino mediante una cadena alcoholileno, o juntamente con el átomo de nitrógeno, un sistema de anillo heterocíclico, que eventualmente puede contener otros heteroátomos y eventualmente puede estar sustituido por uno o varios radicales alcoholilo inferior, hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, hidroxialcoholilo, alcoxi-alcoholilo, halógeno o halógenoalcoholilo o un radical arilo o aralcoholilo,  $R_3$  significa hidrógeno, un grupo alcoholilo o aralcoholilo,  $R_4$  significa hidrógeno o el grupo  $GOR_5$ ,  $R_5$  significa un radical alcoholilo o alcoxi o un radical arilo, aralcoholilo, cicloalcoholilo o heterocíclico eventualmente sustituido, y X significa el resto de un ácido apropiado, por ejemplo ácido





Como radical OR se debe entender el resto de un alcohol utilizado usualmente para la preparación de iminoéteres, por ejemplo de un alcohol alifático inferior o del alcohol bencílico; se consideran para ello todos los alcoholes que pueden ser separados con facilidad de nuevo bajo las condiciones de reacción que se presentan para el cierre de anillo.

La nitrosación de un compuesto de la fórmula general III se realiza en un medio anhidro utilizando agentes de nitrosación apropiados para ello, por ejemplo cloruro de nitrosilo o un nitrito orgánico. En este caso la temperatura de reacción es mantenida baja, tal como es usual en reacciones de nitrosación. El compuesto N-nitrosado así obtenido es sometido, generalmente sin aislamiento, al cierre de anillo para formar sidnonimina pudiendo utilizarse los agentes de condensación usuales tales como ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, por ejemplo ácidos halohídricos, anhídridos de ácido, ácidos de Lewis por ejemplo cloruro de zinc o ésteres de ácido ciánico. La reacción de cierre de anillo puede tener lugar a temperatura moderadamente elevada, a la temperatura ambiente o también bajo enfriamiento.

Para la preparación de los productos finales que están acilados del átomo de nitrógeno 6, los compuestos de la fórmula general I obtenidos de la manera precedentemente descrita, en los que R significa hidrógeno, son acilados en el nitrógeno amino según procedimientos usuales, por ejemplo por tratamiento con los correspondientes halogenuros de ácido o anhídridos de ácido, tales como anhídrido de ácido acético, cloruro de benzoilo

12.11.68



o cloruro de nicotinoilo, o por reacción con los correspondientes ésteres de ácido haloformico, por ejemplo éster metílico o etílico del ácido cloroformico, Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un  
5      aceptador de ácido, por ejemplo una base orgánica tal como piridina o un carbonato o acetato de metal alcalino - eventualmente utilizando un disolvente.

A causa de la inestabilidad de la sidnonimina libre, los productos finales son aislados preferiblemente  
10      en forma de sus sales fisiológicamente inofensivas. Ácidos apropiados para la formación de sales son por ejemplo ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido perclórico; además ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico,  
15      ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, - ácido ascórbico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico.

Los compuestos de la fórmula general III, utilizados como materiales de partida, se obtienen según procedimientos de por sí conocidos, por ejemplo por reacción  
20      de una sal de hidrazina disustituída con ácido cianhídrico y un aldehído, y por subsiguiente esterificación de la base de Mannich así obtenida por medio de un alcohol bajo acción de un halogenuro de hidrógeno.  
25

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1: 3-dimetilamino-sidnonimina. A 12  
30      (0,2 moles) de dimetilhidrazina se añaden bajo enfriamiento 50 ml de agua y 15 ml de ácido clorhídrico concentra-



do. La mezcla es enfriada en baño de hielo hasta 5°C y en el transcurso de 30 minutos es mezclada con una solución de 12 (0,2 moles) de cianuro de potasio en 26 ml de agua. En el transcurso de una hora adicional se añaden, a temperatura invariable, 15 ml (0,2 moles) de una solución al 40% de formaldehído. La mezcla es agitada durante una hora, es llevada hasta la temperatura ambiente y es agitada durante una hora adicional. A continuación la solución es acidificada (a pH 3-4), con el fin de destruir el cianuro de potasio que no ha reaccionado. Después de alcalinizar con un exceso de solución de hidróxido de sodio, la base de Mannich es extraída con cloroformo, la solución clorofórmica es secada sobre sulfato de sodio, y el disolvente es eliminado a temperaturas inferiores. El líquido remanente es disuelto en 50 ml de metanol y es acidificado por introducción de cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de añadir éter se obtiene el clorhidrato de la base de Mannich, de p. de f. 129-132°C con un rendimiento de 77% de la teoría.

13,6 g (0,1 moles) del clorhidrato de la base de Mannich son añadidos a 30 ml de cloroformo y 23 ml de etanol absoluto. A una temperatura de -5°C se añaden, bajo agitación, 3,6 g (0,1 moles) de cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de dejar reposar durante la noche a 4°C, se separa el clorhidrato del iminoéter por adición de éter. Rendimiento: 21 g (95% de la teoría).

10,9 g (0,05 moles) del clorhidrato de iminoéter son suspendidos en 50 ml de dimetilformamida y se añaden lentamente bajo agitación a una temperatura de 5°C, 8 ml de una solución 0,5 N de cloruro de nitrosilo en an-



15101

hidrido de ácido acético. La mezcla es agitada a 10°C duran-  
te una hora y subsiguientemente es añadida a 500 ml de -  
ácido clorhídrico metanólico. La solución resultante es  
concentrada en vacío a 30°C para formar una resina, que  
5 es cromatografiada en ácido silícico. Se obtiene el pro-  
ducto final deseado después de elución con metanol al 10  
a 20% en benceno; recristalizado a partir de metanol y -  
éter, se obtiene el clorhidrato de 3-dimetilaminosidnoni-  
mina de p. de f. 173-180°C (con descomposición) en un -  
10 rendimiento de 4,5 g (55% de la teoría).

Ejemplo 2.- 3-dialilamino-4-etil-sidnonimina.-

A una solución de 35 g (0,51 moles) de 1,1-dialilhidrazina  
en 100 ml de agua se añaden a 10°C 50 ml de ácido clorhí-  
drico 4 N. La mezcla es enfriada en baño de hielo hasta  
15 5°C y en el transcurso de 30 minutos es mezclada con una  
solución de 26 g (0,4 moles) de cianuro de potasio en 50  
ml de agua. La temperatura es mantenida a 5°C, y en el -  
transcurso de otros 40 minutos se añaden 23,3 g (0,4 moles)  
de propionaldehído. La mezcla es agitada durante una hora,  
20 es llevada a la temperatura ambiente y es agitada durante  
una hora adicional. A continuación se acidifica la solu-  
ción (a pH 3-4), con el fin de destruir el cianuro de po-  
tasio que no ha reaccionado. Después de alcalinizar con  
un exceso de solución de hidróxido de sodio, la base de  
25 Mannich es extraída con cloroformo, la solución clorofór-  
mica es secada sobre sulfato de sodio, y el disolvente es  
eliminado a la temperatura ambiente. La base de Mannich  
remanente es destilada en vacío a 95-105°C/1-2 mm de Hg.;  
rendimiento: 53 g (94% de la teoría).

30 17,9 g (0,1 moles) de la base de Mannich son



disueltos en 30 ml de cloroformo y 23 ml de etanol. A -5°C se introducen bajo agitación 7,3 g (0,3 moles) de cloruro de hidrógeno gaseoso, y la mezcla es dejada reposar durante la noche a -10°C. A continuación el disolvente es eliminado en vacío y el clorhidrato del iminoéter oleoso es disuelto en 100 ml de dimetilformamida. A esta solución se añaden gota a gota, lentamente, bajo agitación a 5°C, 6,55 g (0,1 moles) de cloruro de nitrosilo, disueltos en 14 ml de anhídrido de ácido acético. La mezcla es agitada durante una hora a 10°C y a continuación es añadida a 300 ml de ácido clorhídrico metanólico. La solución resultante es concentrada en vacío a 30°C y la resina remanente es cromatografiada en ácido silícico. Después de eluir con metanol al 10-20% en benceno, se obtiene el clorhidrato de 3-dialilamino-4-etil-sidnonimina, de p. de f. 94-96°C (con descomposición) en un rendimiento de 15,7 g (64% de la teoría).

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el día 23 de octubre de 1.967 bajo el n° P 16 70 281.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

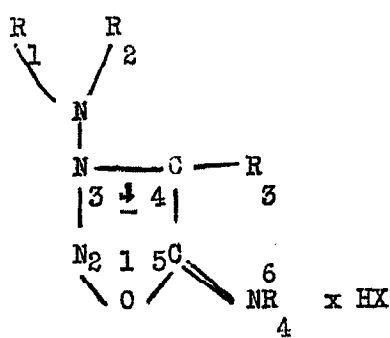
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sea objeto de esta solicitud de certificado de adición en España, son los siguientes:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n° 343.618 solicitada el 4.10.67 por "Procedimiento para la producción de nuevas 3-amino-sidnonimi-



nas sustituidas" de la fórmula general

5



10

15

20

25

30

en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o distintos, significan grupos alcoholo, alqueno, alquino, cicloalcoholo, arilo, o aralcoholo que pueden estar sustituidos adicionalmente por átomos de halógeno, radicales CN-, -CF<sub>3</sub>-, alcoholo, dialcoholamino, dialcoholaminoalcoholo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, acilo o hidroxialcoholo, o un radical oxidimetileno o un radical metileno-dioxi, o un anillo heterocíclico unido al átomo de nitrógeno del grupo 3-amino mediante una cadena alcoholeno, o juntamente con el átomo de nitrógeno puede formar un sistema de anillo heterocíclico, que puede contener eventualmente otros heteroátomos y eventualmente puede estar sustituido por uno o varios átomos de halógeno, grupos hidroxilo o radicales alcoholo inferior, alcoxi, acilo, aciloxi, hidroxialcoholo, alcoxi-alcoholo o halógenoalcoholo o un grupo arilo o aralcoholo, R<sub>3</sub> significa hidrógeno, un grupo alcoholo o aralcoholo, R<sub>4</sub> significa hidrógeno o el grupo COR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> significa un radical alcoholo o alcoxi o un radical arilo, aralcoholo, cicloalcoholo o heterocíclico - eventualmente sustituido, y X significa el resto de un ácido fuerte, por reacción de un N-nitroso-amino-acetonitrilo sustituido de la fórmula general

12.11.68





3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas por que en calidad de agente de cierre de ciclo se utiliza un ácido halohídrico o un anhídrido de ácido.

4.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 343.818", solicitada el 4 de Agosto de 1.967, por: "Procedimiento para la producción de nuevas 3-aminosidnoniminas sustituidas".

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

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sólo de sus caras.

Madrid,

P.A.

*[Handwritten signature]*

12.11.68

MMC.-