



88

382731

SECCION TECNICA
GRUPO CACION I. P. C.
CLASE <u>A 61</u> <u>607</u>
SUBCLASE <u>K</u> <u>D</u>

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,  
BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE IMINAZOLINAS"

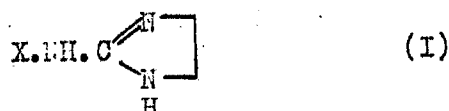
Prioridad: Patente Británica n.º 40666/69 del 14-8-69  
                  Británica           55804/69       14-11-69

RK.



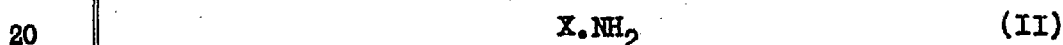
1 Este invento se refiere a nuevas iminazolininas, que  
son de utilidad como intermediarios y poseen propiedades  
farmacológicas, especialmente actividad antihipertensora.

5 Por consiguiente, el presente invento proporciona  
iminazolininas de fórmula:



10 donde X es un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido  
por uno o dos átomos de halógeno y/o alquilo inferior o  
3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-pirazinilo, 2-benzotiazolilo  
opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo  
3,5-di(alquilo inferior)-4-isoxazolilo.

15 En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo  
inferior" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a  
4 átomos de carbono. El invento también proporciona un pro-  
cedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula  
la (I), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una  
amina de fórmula:



(a) con una sal de adición con ácido de 2-metil-2-imida-  
zolina o (b) con isotiocianato de bencilo para formar una  
benzotiourea de fórmula:



25 y después hidrolizar este compuesto con un hidróxido de me-  
tal alcalino en solución acuosa para dar una tiourea de fór-  
mula:



30 y a continuación hacer reaccionar la tiourea con etilendia-  
mina, o hacer reaccionar la tiourea con un agente alquilan-



1970

382731

1 te para formar una sal de una isotiourea de fórmula:



|  
S.alquilo

5 y después hacer reaccionar este compuesto con etilendiami-  
na.

Cuando X es un grupo 2-piridilo opcionalmente susti-  
tuído con un grupo alquilo inferior, pueden ser introduci-  
dos uno o dos átomos de halógeno por tratamiento con un agen-  
te halogenante.

10 Preferiblemente, la reacción de la amina de fórmu-  
la (II) con la sal de adición con ácido de 2-metiltio-2-  
imidazolina se efectúa en un disolvente caliente, por ejem-  
plo en etanol a reflujo o calentando las sustancias reaccio-  
nantes a 100-200°C.

15 Preferiblemente, la hidrólisis de la benzotitourea  
de fórmula (III) se efectúa con hidróxido sódico acuoso a  
ebullición.

20 La reacción de los compuestos de fórmula (IV) y (V)  
con etilendiamina puede llevarse a cabo en presencia de una  
base adecuada, por ejemplo un exceso de etilendiamina, una  
resina cambiadora de anión básica o una base orgánica ter-  
ciaria.

25 Si se desea, los productos pueden ser convertidos en  
las sales de adición con ácido, a menos que se obtengan ini-  
cialmente como tales y las sales pueden ser convertidas en  
la base libre por métodos conocidos.

30 El invento también proporciona composiciones farma-  
céuticas que comprenden una iminazolina de fórmula (I) en  
combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los  
vehículos adecuados son cápsulas de gelatina blanda, coadyu-



382731

1 vantes como almidón para comprimidos y agua estéril para uso parenteral.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento.

EJEMPLO 1

5 Se añaden gota a gota 17,80 g de cloruro de benzoilo a una solución agitada de 9,30 g de tiocianato amónico en 100 ml de acetona seca. Después de la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 5 minutos para asegurar la forma-  
10 ción de isotiocianato de benzoilo. Después se añade una solución de 20,00 g de 2-amino-3,5-dicloropiridina en 50 ml de acetona seca a la suspensión agitada, a una velocidad suficiente para mantener un suave reflujo. Finalmente la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y después se vierte sobre 1,5 litros de agua fría. El precipitado amarillo resultante (36,13 g) se filtra y se seca a  
15 vacío. Por recristalización en acetona se obtienen 24,47 g (69 %) de N-benzoil-N'-(3,5-dicloro-2-piridil)tiourea en forma de prismas de color amarillo pálido, p.f. 157-158°C. (Encontrado: C, 47,80; H, 2,75; N, 12,96; S, 10,07; Cl, 21,06 %;  $C_{13}H_9Cl_2N_3OS$  requiere: C, 47,80; H, 2,76; N, 12,89; S, 9,82; Cl, 21,77 %).

20 La N-benzoiltiourea (22,00 g) se hierve con 13,50 ml de solución de hidróxido sódico al 10 %, durante 5 minutos. Después de enfriar, la solución se acidula por adición de  
25 ácido clorhídrico concentrado produciendo la precipitación de la tiourea requerida y ácido benzoico. El ácido benzoico se disuelve de nuevo por adición de solución 5 N de hidróxido amónico hasta que la solución es débilmente alcalina y la tiourea cruda (14,75 g) se filtra, se lava con agua y se  
30 seca a vacío. Por recristalización en acetona se obtienen



1970

382731

1 13,19 g (88 %) de N-(3,5-dicloro-2-piridil)tiourea en forma de prismas incoloros, p.f. 168-169°C. (Encontrado: C, 32,44; H, 2,23; N, 18,96; S, 15,23; Cl, 31,32 %;  $C_6H_5Cl_2N_3S$  requiere: C, 32,42; H, 2,27; N, 18,92; S, 14,41; 5 Cl, 31,99 %).

Se suspenden 4,90 g de la tiourea en 200 ml de acetona y se añade un exceso de yoduro de metilo (6,33 g). La mezcla se calienta a reflujo en un baño de agua. La tiourea se disuelve al calentar dando una solución amarilla pálida y después se separa de la solución un sólido cristalino incoloro. Después de calentar a reflujo durante 1 hora, la mezcla se deja enfriar y el sólido cristalino se filtra, se lava con acetona fría y se seca a vacío dando 6,63 g (83 %) de yoduro de N-(3,5-dicloro-2-piridil)-S-metilpseudotiouronio, en forma de microcristales incoloros, p.f. 180-189°C, desc. (Encontrado: C, 23,30; H, 2,20; N, 11,59; S, 9,18 %;  $C_7H_8Cl_2IN_3S$  requiere: C, 23,09; H, 2,19; N, 11,55; S, 8,79 %).

Una solución de 6,60 g del yoduro de pseudotiouronio en 50 ml de metanol se agrega gota a gota a una solución hirviente de 2,20 g (es decir 2 equivalentes) de etilendiamina en 5 ml de metanol. Después la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas, durante cuyo tiempo se desprenden metilmercaptano y amoniaco. La mezcla se deja enfriar y permanece en reposo a la temperatura ambiente durante 2 días. El sólido cristalino que se separa se filtra, se lava con metanol y se seca a vacío dando 2,84 g (68 %) de 2-(3,5-dicloro-2-piridil)amino-2-imidazolina en forma de prismas incoloros, p.f. 178-181°C. (Encontrado: C, 41,65; H, 3,48; N, 24,15; Cl, 30,06 %;  $C_8H_8Cl_2N_4$  requiere: C, 41,51;

382731 - 8081-1970



1 H, 3,46; N, 24,21; Cl, 30,08 %).

5 Una solución de la base libre en etanol se trata con cloruro de hidrógeno etéreo dando el hidrocloruro en forma de plaquitas incoloras, p.f. 300-305°C desc. (Encontrado: C, 35,55; H, 3,42; N, 20,55; Cl, 39,55 %;  $C_8H_9Cl_3N_4$  requiere: C, 35,90; H, 3,37; N, 20,95; Cl, 39,82 %).

10 Una solución de la base libre en etanol se trata con ácido yodhídrico acuoso al 55 %, después la solución se evapora a sequedad bajo vacío y el residuo se recristaliza en acetona acuosa dando el hidroyoduro en forma de microcristales incoloros, p.f. 291-295°C. (Encontrado: C, 26,94; H, 2,59; N, 15,50 %;  $C_8H_9Cl_2IN_4$  requiere: C, 26,75; H, 2,51; N, 15,59 %).

EJEMPLO 2

15 Una mezcla de 1,00 g de N-(3,5-dicloro-2-piridil)-tiourea (preparada en la forma descrita en el Ejemplo 1) y 0,90 g de etilendiamina (en exceso), se calienta lentamente hasta 140°C. La reacción se produce a 135-140°C y la mezcla se mantiene a esta temperatura durante 1 hora y después se deja enfriar a la temperatura ambiente. El residuo se tritura con 3 ml de metanol y el sólido cristalino incoloro resultante se filtra y se seca a vacío dando 0,15 g (14 %) de 2-(3,5-dicloro-2-piridil)amino-2-imidazolina como prismas incoloros, idéntico al producto obtenido en la forma descrita en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

30 Se mezclan íntimamente 9,40 g de 2-aminopiridina y 18,50 g de hidroyoduro de 2-metilmercapto-2-imidazolina y se calientan a 140°C en atmósfera de nitrógeno. A esta temperatura comienza la reacción, se libera metilmercaptano y

382731



1 la mezcla se deja enfriar a 100°C y se mantiene a esta tem-  
peratura durante 1 hora. Después de enfriar a la tempera-  
tura ambiente, el aceite viscoso residual se tritura con  
5 acetona para dar un producto cristalino. Por filtración y  
recristalización en etanol-éter de petróleo (p.e. 40-60°C)  
se obtienen 6,20 g (28 %) de hidroyoduro de 2-(2-piridil)-  
amino-2-imidazolina como placas incoloras, p.f. 177-179°C.  
(Encontrado: C, 33,10; H, 3,85; N, 19,40; I, 43,71 %;  
C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>HI requiere: C, 33,10; H, 3,79; N, 19,30; I, 43,80%).  
10 El hidroyoduro se disuelve en agua y se libera la base li-  
bre (p.f. 202-204°C) por tratamiento con solución de hidró-  
xido sódico al 10 %. (Encontrado: C, 58,84; H, 6,82;  
N, 34,98 %; C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> requiere: C, 59,24; H, 6,21; N, 34,54%).  
Se disuelven 0,50 g de 2-(2-piridil)amino-2-imidazo-  
15 lina en 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y la solu-  
ción se calienta hasta 90°C con agitación. Se añaden gota  
a gota 35 ml de solución de peróxido de hidrógeno al 15 %  
a la solución agitada, a una temperatura mantenida entre  
90° y 100°C. Terminada la adición, la mezcla de reacción  
20 se mantiene a 90-100°C durante 2 horas y después se deja  
enfriar a la temperatura ambiente. La solución se alcali-  
niza mediante la adición de solución al 40 % de hidróxido  
sódico y el precipitado resultante (0,30 g) se filtra y se  
recristaliza en etanol acuoso dando 0,17 g (24 %) de  
25 2-(3,5-dicloro-2-piridil)amino-2-imidazolina en forma de  
prismas incoloros, idéntico al producto obtenido en el  
Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

30 Se añaden gota a gota 22,00 g de cloruro de benzoilo  
a una solución agitada de 12,00 g de tiocianato amónico en

382731



1 100 ml de acetona seca y después la mezcla se calienta a  
reflujo durante 5 minutos. A la mezcla de reacción agitada  
se agrega una solución de 20,00 g de 2-amino-5-cloropiridi-  
na en 50 ml de acetona seca, a una velocidad suficiente pa-  
5 ra mantener un reflujo suave. Trabajando en la forma des-  
crita en el Ejemplo 1, se obtienen 34,50 g (75 %) de  
N-benzoil-N'-(5-cloro-2-piridil)tiourea en forma de agujas  
de color amarillo pálido, p.f. 150-151°C (de acetona).  
(Encontrado: C, 53,75; H, 3,40; N, 14,40; S, 11,92; Cl,  
12,20 %;  $C_{13}H_{10}ClN_3OS$  requiere: C, 53,60; H, 3,43; N,  
14,42; S, 11,00; Cl, 12,18 %).

15 La N-benzoiltiourea (29,00 g) se hidroliza por ebu-  
llición con 20,00 ml de solución al 10 % de hidróxido só-  
dico, durante 5 minutos. Trabajando en la forma descrita  
en el Ejemplo 1, se obtienen 11,26 g (60 %) de N-(5-cloro-  
2-piridil)tiourea en forma de microcristales incoloros,  
p.f. 230-232°C (de acetona). (Encontrado: C, 38,85; H,  
3,24; N, 21,91; Cl, 18,85 %;  $C_6H_6ClN_3S$  requiere: C, 38,40;  
H, 3,20; N, 22,40; Cl, 18,86 %).

20 La tiourea (7,00 g) se suspende en 200 ml de etanol  
y la suspensión se calienta a reflujo mientras se agrega  
gota a gota una solución de 9,00 g (exceso) de yoduro de  
metilo en 10 ml de etanol. La solución transparente resul-  
tante se calienta a reflujo durante 3 horas y después se  
25 deja enfriar a la temperatura ambiente. El precipitado cris-  
talino resultante del yoduro de pseudotiouronio (7,32 g)  
se filtra. Se obtiene una segunda masa cristalina (2,45 g)  
concentrando los líquidos madres. Las dos masas cristalinas  
se combinan y se recrystalizan en etanol dando 7,97 g  
30 (65 %) de yoduro de N-(5-cloro-2-piridil)-S-metilpseudo-

382731



1970

1 tiouronio como agujas incoloras, p.f. 210-211°C. (Encon-  
trado: C, 25,40; H, 2,76; N, 12,66; S, 9,86 %;  
C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>CLIN<sub>3</sub>S requiere: C, 25,50; H, 2,73; N, 12,75; S,  
9,73 %). Se añade una solución de 7,00 g de yoduro de pseu-  
5 dotiouronio en 140 ml de metanol, a la temperatura ambien-  
te, sobre una solución de 1,27 g de etilendiamina en 5 ml  
de metanol. La mezcla de reacción se calienta a reflujo  
durante 24 horas mientras se hace burbujear una corriente  
de nitrógeno para arrastrar el metilmercaptano formado y  
después se deja enfriar a la temperatura ambiente. Se se-  
10 para un sólido incoloro (0,90 g) que se filtra y seca dan-  
do dihidroyoduro de 1,2-bis-[N-(5-cloro-2-piridil)-N'-gua-  
nidino]etano como microcristales incoloros p.f. 297°C,  
desc. (de etanol acuoso). (Encontrado: C, 27,11; H, 2,99;  
15 N, 17,97 %; C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>8</sub> requiere: C, 27,00; H, 2,89;  
N, 18,00 %). Los líquidos madres se evaporan a sequedad  
y el residuo se recoge en agua hirviendo. Al enfriar, se  
separan cristales de la solución acuosa y se filtran y se-  
can dando 0,37 g de 2-(5-cloro-2-piridil)amino-2-imidazo-  
20 lina como placas incoloras, p.f. 211-213°C. Se obtiene una  
segunda masa cristalina (1,31 g p.f. 212-214°C) alcali-  
nizando el filtrado acuoso por adición de solución al 10 %  
de hidróxido sódico. (Encontrado: C, 48,69; H, 4,59; N,  
28,43; Cl, 17,97 %; C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub> requiere: C, 48,85; H, 4,58;  
25 N, 28,50; Cl, 18,07 %).

Ambas masas cristalinas de la base libre se combinan  
y se tratan con ácido clorhídrico 5 N y la solución resul-  
tante se evapora a sequedad dando 1,17 g (22 %) del mono-  
30 hidrato del hidrocioruro como microcristales incoloros,  
p.f. 198-201°C. (Encontrado: C, 38,03; H, 4,74; N, 21,96;



1 Cl, 28,23 %;  $C_8H_{10}Cl_2N_4 \cdot H_2O$  requiere: C, 38,22; H, 4,78; N, 22,30; Cl, 28,28 %).

EJEMPLO 5.

5 Se disuelven 5,40 g de 2-amino-3-picolina en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y la solución se calienta hasta 80°C con agitación. Después se añaden gota a gota 6 ml de solución de peróxido de hidrógeno al 29 % a la solución agitada, manteniendo la temperatura a 80°C. Terminada la adición, la mezcla se mantiene a 80°C hasta que desaparecen las burbujas y después se deja enfriar a la temperatura ambiente. A continuación se alcaliniza la solución con hidróxido sódico al 10 % y el precipitado de color ante resultante (6,00 g) se filtra. Por recristalización en éter de petróleo (p.e. 40-60°C) se obtienen 5,69 g (80 %) de 2-amino-5-cloro-3-picolina como cristales incoloros, p.f. 67-69°C. (Encontrado: C, 50,21; H, 4,93; N, 19,24; Cl, 24,62 %;  $C_6H_7ClN_2$  requiere: C, 50,55; H, 4,91; N, 19,65; Cl, 24,88 %).

10

15

20 Se añade gota a gota una solución de 5,13 g de la amina en 40 ml de acetona seca a una solución agitada de isotiocianato de benzoilo (preparado "in situ" a partir de 5,06 g de cloruro de benzoilo y 2,74 g de tiocianato amónico, como se describe en el Ejemplo 1), en 30 ml de acetona seca, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 5,23 g (48 %) de N-(5-cloro-3-metil-2-piridil)-N'-benzoiltiourea como microcristales de color amarillo pálido, p.f. 164-165°C (de acetona). (Encontrado: C, 54,67; H, 3,90; N, 14,06; Cl, 11,39; S, 10,51 %;  $C_{14}H_{12}ClN_3OS$  requiere: C, 55,00; H, 3,93; N, 13,74;

25

30



1970

382731

1 Cl, 11,62; S, 10,48 %).

5 La N-benzoiltiourea (4,96 g) es hidrolizada hirviendo con 24 ml de solución de hidróxido sódico al 10 % durante 10 minutos. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 1,85 g (57 %) de N-(5-cloro-3-metil-2-piridil)tiourea como microcristales incoloros, p.f. 168-171°C (de acetona). (Encontrado: C, 41,50; H, 3,79; N, 21,08; Cl, 17,34 %;  $C_7H_9ClN_3S$  requiere: C, 41,70; H, 3,97; N, 20,85; Cl, 17,60 %).

10 La tiourea (1,75 g) es metilada refluendo con 3,70 g (exceso) de yoduro de metilo en 75 ml de acetona, durante 1 hora. El precipitado resultante (2,80 g) se filtra y se recristaliza en etanol dando 2,21 g (74 %) de yoduro de N-(5-cloro-3-metil-2-piridil)-S-metilpseudotiuronio como cristales incoloros, p.f. 207-210°C. (Encontrado: C, 27,73; H, 3,02; N, 12,22 %;  $C_8H_{11}ClIN_3S$  requiere: C, 28,00; H, 3,21; N, 12,22 %).

15 Una solución de 2,00 g de yoduro de pseudotiuronio  
20 en 80 ml de metanol se agrega gota a gota a una solución a reflujo de 0,72 g (es decir, 2 equivalentes) de etilendiamina en 5 ml de metanol. Después la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas. A continuación se concentra la solución hasta que se produce una cristalización incipiente y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 1 día. Se filtra el producto cristalino, se lava con agua y se seca a vacío dando 0,72 g (59 %) de 2-(5-cloro-3-metil-2-piridil)amino-2-imidazolina como microcristales incoloros, p.f. 176-177°C. (Encontrado: C, 51,44; H, 5,44; N, 26,79; Cl, 16,91 %;  $C_9H_{11}ClN_4$  re-

30

382731-1007370



1 quiere: C, 51,40; H, 5,23; N, 26,60; Cl, 16,85 %).

Una solución de la base libre en etanol se trata con cloruro de hidrógeno etéreo dando el hidrocloruro, p.f. 293-295°C. (Encontrado: C, 43,45; H, 4,79; N, 22,54; Cl, 28,63 %;  $C_9H_{12}Cl_2N_4$  requiere: C, 43,70; H, 4,86; N, 22,64; Cl, 28,80 %).

EJEMPLO 6

10 Una solución de 20,00 g de 2-amino-5-bromopiridina en 100 ml de acetona seca se añade gota a gota a una solución agitada de isotiocianato de benzoilo (preparado "in situ" a partir de 16,20 g de cloruro de benzoilo y 8,80 g de tiocianato amónico como se describe en el Ejemplo 1) en 100 ml de acetona seca, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Trabajando como se describe en el Ejemplo 1, se obtienen 31,93 g (82 %) de N-(5-bromo-2-piridil)-N-benzoiltiourea como microcristales incoloros, p.f. 164-168°C. (Encontrado: C, 46,30; H, 2,93; N, 12,65; S, 9,53 %;  $C_{13}H_{10}BrN_3OS$  requiere: C, 46,50; H, 2,98; N, 12,50; S, 9,52 %).

20 La N-benzoiltiourea (26,78 g) se hidroliza hirviendo con 500 ml de solución de hidróxido sódico al 10 % hasta que se ha disuelto todo el sólido. La solución alcalina se deja enfriar después a la temperatura ambiente y el precipitado cristalino (14,18 g) que se separa se filtra y se recristaliza en acetona dando 10,34 g (56 %) de N-(5-bromo-2-piridil)tiourea como microcristales incoloros, p.f. 241-242°C. (Encontrado: C, 30,94; H, 2,50; N, 18,34; S, 13,87 %;  $C_6H_6BrN_3S$  requiere: C, 31,00; H, 2,58; N, 18,10; S, 13,80 %).

30 La tiourea (10,23 g) es metilada por tratamiento con

382731



1 25,00 g (exceso) de yoduro de metilo en 800 ml de acetona  
a reflujo, durante 1 hora. Después se concentra la solu-  
ción hasta que comienza la cristalización y se deja en-  
friar a la temperatura ambiente. El producto cristalino  
5 resultante (13,62 g) se recrystaliza en etanol dando  
11,51 g (70 %) de yoduro de N-(5-bromo-2-piridil)-S-metil-  
pseudotiouronio como microcristales incoloros, p.f. 198-  
205°C, desc. (Encontrado: C, 22,47; H, 2,35; N, 11,19;  
S, 8,72 %;  $C_7H_9BrIN_3S$  requiere: C, 22,45; H, 2,40; N,  
10 11,22; S, 8,56 %).

Una solución de 7,48 g de yoduro de pseudotiouronio  
en 150 ml de metanol se agrega gota a gota a una solución  
a reflujo de 2,40 g (es decir, 2 equivalentes) de etilen-  
diamina en 6 ml de metanol. Después la mezcla de reacción  
15 se calienta a reflujo durante 6 horas y se trabaja en la  
forma descrita en el Ejemplo 5 dando 2,58 g (54 %) de  
2-(5-bromo-2-piridil)amino-2-imidazolina como microcrista-  
les incoloros, p.f. 200-203°C, caracterizado como hidro-  
cloruro, p.f. 215-219°C. (Encontrado: C, 33,84; H, 3,76;  
20 N, 20,01 %;  $C_8H_{10}BrClN_4$  requiere: C, 34,60; H, 3,61;  
N, 20,18 %).

#### EJEMPLO 7

Se disuelven 10,80 g de 2-amino-5-picolina en 80 ml  
de ácido clorhídrico concentrado y la solución se calienta  
25 hasta 80°C con agitación. Entonces se añaden gota a gota  
30 ml de solución al 15 % de peróxido de hidrógeno a la  
solución agitada, manteniendo la temperatura a 80°C. Termi-  
nada la adición, la mezcla se mantiene a 80°C hasta que de-  
saparecen las burbujas y después se deja enfriar a la tem-  
30

382731



1

peratura ambiente. A continuación se alcaliniza la solución con hidróxido sódico al 10 % dando un aceite que solidifica al permanecer en reposo. La mezcla de reacción se satura con cloruro sódico y se filtra el precipitado resultante (10,34 g), conteniendo un exceso de cloruro sódico. Por recristalización en éter de petróleo (p.e. 40-60°C) se obtienen 2,47 g (17 %) de 2-amino-3-cloro-5-picolina como cristales incoloros, p.f. 58-60°. (Encontrado: C, 50,30; H, 4,90; N, 19,58; Cl, 24,84 %;  $C_6H_7ClN_2$  requiere: C, 50,55; H, 4,91; N, 19,65; Cl, 24,88 %).

5

10

15

20

Una solución de 2,55 g de la amina en 20 ml de acetona seca se añade gota a gota a una solución agitada de isotiocianato de benzoilo (preparado "in situ" a partir de 2,52 g de cloruro de benzoilo y 1,36 g de tiocianato amónico, como se describe en el Ejemplo 1) en 20 ml de acetona seca, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 4,91 g (90 %) de N-(3-cloro-5-metil-2-piridil)-N'-benzoiltiourea como microcristales de color amarillo pálido, p.f. 148-153°C. (Encontrado: C, 53,88; H, 3,90; N, 13,26; S, 10,43 %;  $C_{14}H_{12}ClN_3OS$  requiere: C, 55,00; H, 3,93; N, 13,74; S, 10,48 %).

25

30

La N-benzoiltiourea (4,80 g) se hidroliza hirviendo con 30 ml de solución de hidróxido sódico al 10 % durante 5 minutos. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 2,59 g (82 %) de N-(3-cloro-5-metil-2-piridil)-tiourea, como polvo amarillo pálido, p.f. 181-183°C. (Encontrado: C, 41,83; H, 3,94; N, 20,72 %;  $C_7H_8ClN_3S$  requiere: C, 41,70; H, 3,97; N, 20,85 %).

382731



1970

1 La tiourea (2,48 g) es metilada refluendo con un  
exceso de 5,25 g de yoduro de metilo en 100 ml de acetona  
seca. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se  
obtienen 3,58 g (85 %) de yoduro de N-(3-cloro-5-metil-2-  
5 piridil)-S-metilpseudotiouronio como microcristales de co-  
lor amarillo pálido, p.f. 196-200°C. (Encontrado: C, 28,16;  
H, 3,11; N, 12,23; S, 9,42 %;  $C_8H_{11}ClIN_3S$  requiere:  
C, 28,00; H, 3,21; N, 12,22; S, 9,32 %).

10 Una solución de 3,44 g de yoduro del pseudotiouro-  
nio en 150 ml de metanol se añade gota a gota a la tempe-  
ratura ambiente a una solución de 1,20 g (2 equivalentes)  
de etilendiamina en 10 ml de metanol. Después la mezcla de  
reacción se calienta a reflujo con agitación durante 5 ho-  
ras. La mezcla se deja enfriar a la temperatura ambiente  
15 y permanece en reposo durante 2 días. Después se concentra  
la solución hasta que se produce la cristalización inci-  
piente. Se filtra el producto cristalino y se recrystaliza  
en etanol acuoso dando 0,78 g (37 %) de 2-(3-cloro-5-metil-  
2-piridil)amino-2-imidazolina como microcristales incoloros  
20 p.f. 168-172°C, caracterizado como hidrocloruro, p.f. 264-  
268°C. (Encontrado: C, 43,39; H, 4,87; N, 22,45 %;  
 $C_9H_{12}Cl_2N_4$  requiere: C, 43,70; H, 4,86; N, 22,64 %).

EJEMPLO 8

25 Se disuelven 10,80 g de 2-amino-4-picolina en 100 ml  
de ácido clorhídrico concentrado y la solución se calienta  
a 80°C con agitación. A la solución agitada se añaden 91 ml  
de peróxido de hidrógeno al 15 %, manteniendo la tempera-  
tura a 80°C. Trabajando en la forma descrita en el Ejem-  
plo 5, se obtienen 12,24 g (70 %) de 2-amino-3,5-dicloro-  
30 4-picolina como microcristales de color rosa, p.f. 123-



1970

382731

1 125°C (de éter de petróleo, p.e. 80-100°C). (Encontrado: C, 40,73; H, 3,34; N, 15,91; Cl, 40,01 %;  $C_6H_5Cl_2N_2$  requiere: C, 40,70; H, 3,39; N, 15,80; Cl, 40,01 %).

5 Una solución de 15,20 g de la amina en 50 ml de acetona seca se añade gota a gota a una solución agitada de isotiocianato de benzoilo (preparado "in situ" a partir de 9,20 g de cloruro de benzoilo y 4,97 g de tiocianato amónico, como se describe en el Ejemplo 1) en 50 ml de acetona seca, a velocidad suficiente para mantener un suave reflujo. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 15,91 g (72 %) de N-(3,5-dicloro-4-metil-2-piridil)-N'-benzoiltiourea como microcristales de color amarillo pálido, p.f. 146-149°C. (Encontrado: C, 49,46; H, 3,23; N, 12,42; S, 9,41; Cl, 20,50 %;  $C_{14}H_{11}Cl_2N_3SO$  requiere: C, 49,40; H, 3,23; N, 12,36; S, 9,41; Cl, 20,90%).

15 La N-benzoiltiourea (15,20 g) se hidroliza hirviendo con 100 ml de solución al 10 % de hidróxido sódico, durante 10 minutos. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 8,84 g (83 %) de N-(3,5-dicloro-4-metil-2-piridil)tiourea como microcristales de color amarillo pálido, p.f. 202-204°C. (Encontrado: C, 35,60; H, 2,87; N, 18,05; S, 13,30; Cl, 29,77 %;  $C_7H_7Cl_2N_3S$  requiere: C, 35,60; H, 2,96; N, 17,80; S, 13,55; Cl, 30,10 %).

20 La tiourea (8,60 g) se disuelve en 400 ml de acetona con calefacción, se trata con un exceso de yoduro de metilo (31,40 g) y se calienta a reflujo durante 1½ horas. La mezcla se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. La solución se evapora a sequedad y se trata con 500 ml de éter seco dando 13,16 g de un sólido amarillo. Por recristalización en etanol/éter se obtienen

25

30

382731



1 11,85 g (86 %) de yoduro de N-(3,5-dicloro-4-metil-2-pi-  
ridil)-S-metilpseudotiouronio como microcristales incolores, p.f. 195-198°C. (Encontrado: C, 25,62; H, 2,69; N,  
5 10,97; S, 8,51; I, 33,86 %;  $C_8H_{10}Cl_2IN_3S$  requiere: C, 25,40; H, 2,64; N, 11,10; S, 8,47; I, 33,60 %).

Se añade gota a gota una solución de 11,60 g de yoduro del pseudotiouronio en 120 ml de metanol a una solución de 3,6 g (2 equivalentes) de etilendiamina en 10 ml de metanol, a la temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 6,33 g (84 %) de 2-(3,5-dicloro-4-metil-2-piridil)amino-2-imidazolina como microcristales incoloros; p.f. 206-208°C. (Encontrado: C, 43,93; H, 4,12; N, 22,85 %;  $C_9H_{10}Cl_2N_4$  requiere: C, 44,10; H, 4,08; N, 22,82 %).

Una solución de la base libre en etanol se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar el hidrocloruro, p.f. 324-326°C. (Encontrado: C, 38,36; H, 3,90; N, 19,84; Cl, 37,59 %;  $C_9H_{11}Cl_3N_4$  requiere: C, 38,40; H, 3,92; N, 19,90; Cl, 37,80 %).

#### EJEMPLO 9

Se añade gota a gota una solución de 2,04 g de 2-amino-3-cloropiridina en 10 ml de acetona seca a una solución agitada de isotiocianato de benzoilo (preparada "in situ" a partir de 2,23 g de cloruro de benzoilo y 1,21 g de tiocianato amónico como se describe en el Ejemplo 1) en 15 ml de acetona seca, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 3,80 g (82 %) de N-(3-cloro-2-piridil)-N'-benzoiltiourea como microcrista-

382731-8



1 les de color amarillo pálido, p.f. 146-150°C. (Encontra-  
do: C, 53,61; H, 3,43; N, 14,38; Cl, 11,82 %;  $C_{13}H_{10}ClN_3SO$   
requiere: C, 53,60; H, 3,44; N, 14,42; Cl, 12,18 %).

5 La N-benzoiltiourea (3,78 g) se hidroliza hirviendo  
con 100 ml de solución al 10 % de hidróxido sódico, duran-  
te 10 minutos. Trabajando en la forma descrita en el Ejem-  
plo 1, se obtienen 2,02 g (83 %) de N-(3-cloro-2-piridil)-  
tiourea como microcristales de color amarillo pálido, p.f.  
144-147°C. (Encontrado: C, 38,06; H, 3,17; N, 21,82; S,  
10 17,28; Cl, 18,99 %;  $C_6H_6ClN_3S$  requiere: C, 38,40; H, 3,20;  
N, 22,40; S, 17,05; Cl, 18,95 %).

15 La tiourea (2,00 g) es metilada refluendo con un  
exceso de yoduro de metilo (1,20 g) en 10 ml de acetona se-  
ca, durante 1½ horas. La solución resultante se concentra  
hasta 5 ml, se enfría y se filtra dando 2,97 g (85 %) de  
yoduro de N-(3-cloro-2-piridil)-S-metilpseudotiouronio co-  
mo microcristales amarillos, p.f. 179-185°C. (Encontrado:  
C, 25,48; H, 2,76; N, 12,47; S, 9,62; I, 38,90 %;  
20  $C_7H_9ClIN_3S$  requiere: C, 25,50; H, 2,73; N, 12,75; S, 9,73;  
I, 38,60 %).

25 Se añade gota a gota una solución de 2,95 g de yoduro  
del pseudotiouronio en 40 ml de metanol a una solución de  
1,08 g (2 equivalentes) de etilendiamina en 10 ml de meta-  
nol, a la temperatura ambiente. La solución resultante se  
refluje durante 6 horas. Por evaporación de la mezcla se  
obtiene una goma que solidifica al permanecer en reposo.  
Este sólido se lava con agua y se filtra dando 1,50 g  
(85 %) de 2-(3-cloro-2-piridil)amino-2-imidazolina como  
30 polvo amarillo pálido; p.f. 145-150°C. (Encontrado: C,  
48,37; H, 4,62; N, 28,19; Cl, 18,71 %;  $C_8H_9ClN_4$  requiere:

382731<sup>80</sup>



1 C, 48,85; H, 4,58; N, 28,50; Cl, 18,07 %).

Una solución de la base libre en etanol se trata con cloruro de hidrógeno etéreo dando el hemihidrato de hidrocioruro, p.f. 214-217°C. (Encontrado: C, 39,91; H, 4,24; 5 N, 23,24; Cl, 29,55 %;  $C_8H_{10}Cl_2N_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  requiere: C, 39,71; H, 4,54; N, 23,12; Cl, 29,35 %).

EJEMPLO 10

Una solución de 20,00 g de 2-amino-3,5-dibromopiridina en 60 ml de acetona seca se añade gota a gota a una solución agitada de isotiocianato de benzoilo (preparado "in situ" a partir de 11,15 g de cloruro de benzoilo y 6,05 g de tiocianato amónico como se describe en el Ejemplo 1) en 60 ml de acetona seca. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 24,53 g (75 %) de 10 N-(3,5-dibromo-2-piridil)-N'-benzoiltiourea como microcristales incoloros, p.f. 156-157°C. (Encontrado: C, 37,45; 15 H, 2,11; N, 10,08; S, 7,66 %;  $C_{13}H_9Br_2N_3SO$  requiere: C, 37,58; H, 2,17; N, 10,13; S, 7,72 %).

La N-benzoiltiourea (23,01 g) se hidroliza hirviendo con 150 ml de hidróxido sódico al 10 %, durante 15 minutos. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 12,95 g (75 %) de N-(3,5-dibromo-2-piridil)tiourea como microcristales incoloros, p.f. 231-233°C. (Encontrado: C, 23,39; H, 1,57; N, 13,48; S, 10,31 %;  $C_6H_5Br_2N_3S$  20 requiere: C, 23,18; H, 1,61; N, 13,50; S, 10,30 %).

La tiourea (10,93 g) es metilada refluendo con un exceso de yoduro de metilo (15,00 g) en unos 2 litros de acetona seca, durante 1 hora. La solución se enfría y se evapora hasta que se produce una cristalización incipiente, dando 12,58 g (79,5 %) de yoduro de N-(3,5-dibromo-2-piri- 25 30



1 dil)-S-metilpseudotiuronio como microcristales de color  
amarillo pálido, p.f. 191-192°C. (Encontrado: C, 18,51;  
H, 1,69; N, 9,26; S, 7,09 %;  $C_7H_8Br_2IN_2S$  requiere: C, 18,55;  
H, 1,76; N, 9,26; S, 7,08 %).

5 Se añade gota a gota el yoduro de pseudotiuronio  
(10,00 g) en 200 ml de metanol sobre 2,64 g (2 equivalen-  
tes) de etilendiamina en 10 ml de metanol, a la tempera-  
tura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo  
durante 6 horas. La mezcla se deja enfriar y se evapora el  
10 disolvente. El sólido cristalino resultante se lava con  
agua y se filtra dando 5,24 g (73 %) de 2-(3,5-dibromo-2-  
piridil)amino-2-imidazolina en forma de monohidrato como  
microcristales de color amarillo pálido, p.f. 187-189°C.  
(Encontrado: C, 28,60; H, 2,37; N, 16,36 %;  $C_8H_8Br_2N_4 \cdot H_2O$   
15 requiere: C, 28,40; H, 2,96; N, 16,55 %).

Una solución de la base libre en etanol se trata con  
cloruro de hidrógeno etéreo para dar el hidrocloruro como  
microcristales incoloros, p.f. 299°C. (Encontrado: C, 26,54;  
H, 2,53; N, 15,44; Cl, 9,93 %;  $C_8H_9Br_2ClN_4$  requiere:  
20 C, 26,91; H, 2,53; N, 15,72; Cl, 9,95 %).

#### EJEMPLO 11

Se mezclan íntimamente 11,04 g de 3-aminopiridina  
y 19,16 g de hidroyoduro de 2-metilmercapto-2-imidazolina  
y se calientan a 180°C en atmósfera de nitrógeno. A 130°C  
25 se liberan burbujas de metilmercaptano. La temperatura de  
la mezcla se mantiene a 160-180°C durante 45 minutos. Des-  
pués de enfriar a la temperatura ambiente, el aceite pardo  
residual se tritura con acetona dando 14,30 g de un sólido  
cristalino que se disuelve en agua y se alcaliniza con hi-  
30 dróxido sódico al 10 %. El precipitado cristalino resultan-



1 te se filtra y se lava con agua dando 5,45 g (43 %) de  
2-(3-piridil)amino-2-imidazolina como microcristales inco-  
loros, p.f. 207-210°C. (Encontrado: C, 59,05; H, 6,21;  
N, 34,54 %;  $C_8H_{10}N_4$  requiere: C, 59,24; H, 6,21; N, 34,54 %).

5 El tratamiento de 2,12 g de la base libre con un li-  
gero exceso de yoduro de hidrógeno acuoso al 30 % (6,0 ml),  
evaporación a presión reducida hasta sequedad y recrista-  
lización del sólido resultante en metanol/éter, se obtiene  
1,65 g del hidroyoduro como microcristales blanquecinos,  
10 p.f. 174°C. (Encontrado: C, 32,94; H, 3,86; N, 19,22;  
I, 43,92 %;  $C_8H_{11}IN_4$  requiere: C, 33,08; H, 3,79; N, 19,31;  
I, 43,80 %).

EJEMPLO 12

15 Se añade gota a gota una solución de 6,00 g de  
2-aminopirazina en 75 ml de acetona seca a una solución  
agitada de isotiocianato de benzilo (preparado "in situ"  
a partir de 8,90 g de cloruro de benzilo y 4,80 g de tio-  
cianato amónico, como se describe en el Ejemplo 1) en 75  
ml de acetona seca. Trabajando en la forma descrita en el  
20 Ejemplo 1, se obtienen 9,07 g (56 %) de N-pirazinil-N'-  
benzoiltiourea como microcristales de color amarillo os-  
curo, p.f. 159-163°C (de etanol acuoso). (Encontrado:  
C, 56,60; H, 4,02; N, 20,97; S, 11,75 %;  $C_{12}H_{10}N_4S_2O$  re-  
quiere: C, 55,80; H, 3,88; N, 21,70; S, 12,40 %).

25 La N-benzoiltiourea (9,05 g) se hidroliza hirviendo  
con 500 ml de solución de hidróxido sódico al 10 %, du-  
rante 15 minutos. Trabajando en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, se obtienen 2,66 g (52 %) de N-piraziniltiourea  
como microcristales incoloros, p.f. 239°C. (Encontrado:  
30 C, 39,28; H, 3,98; N, 35,40; S, 20,57 %;  $C_5H_6N_4S$  requiere:

382731



1 C, 39,0; H, 3,90; N, 36,40; S, 20,8 %).

5 La tiourea (2,14 g) es metilada refluendo con un exceso de yoduro de metilo (9,0 g) en 400 ml de acetona, durante 1 hora. Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 4,07 g (98 %) de yoduro de S-metil-N-pirazinilpseudotiouronio como microcristales amarillos, p.f. 203-207°C. (Encontrado: C, 24,56; H, 3,02; N, 18,84; S, 10,83; I, 42,91 %;  $C_6H_9IN_4S$  requiere: C, 24,30; H, 3,04; N, 18,90; S, 10,82; I, 42,80 %).

10 Se añade gota a gota una solución de 4,00 g de la sal de pseudotiouronio en 120 ml de metanol a una solución de 1,64 g (2 equivalentes) de etilendiamina en 10 ml de metanol, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas y después se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. La solución se evapora a sequedad para producir un sólido naranja. Este se lava con agua y se filtra dando 1,44 g (66 %) de 2-pirazinilamino-2-imidazolina como microcristales incoloros, p.f. 184-187°C. (Encontrado: C, 51,25; H, 5,60; N, 42,75 %;  $C_7H_9N_5$  requiere: C, 51,50; H, 5,52; N, 42,92%).

20 Una solución de la base libre en etanol, tratada con cloruro de hidrógeno etéreo, da el hidrocloruro como microcristales incoloros, p.f. 332-340°C. (Encontrado: C, 41,62; H, 4,99; N, 34,75 %;  $C_7H_{10}ClN_5$  requiere: C, 42,10; H, 5,02; N, 35,10; Cl, 17,80 %).

25

### EJEMPLO 13

30 Se mezclan íntimamente 1,50 g de 2-aminobenzotiazol y 1,63 g de hidroyoduro de 2-metilmercapto-2-imidazolina y se calientan a 140°C en atmósfera de nitrógeno. A esta temperatura comienza la reacción, se libera metilmercapta-

382731



1 no y la mezcla se calienta a 150°C hasta que cesan las  
burbujas de mercaptano. Después de enfriar a la tempera-  
tura ambiente, la mezcla residual se tritura con acetona  
seca con calefacción y después se enfría a la temperatura  
5 ambiente. El sólido cristalino resultante se filtra, se  
disuelve en agua y se alcaliniza con hidróxido sódico al  
10 % dando 0,44 g (30 %) de 2-(2'-benzotiazolil)amino-2-  
imidazolina como microcristales incoloros, p.f. 226-230°C.  
(Encontrado: C, 54,54; H, 4,65; N, 25,71; S, 14,88 %;  
C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S requiere: C, 55,10; H, 4,59; N, 25,68; S, 14,68%).

Una solución de la base libre en etanol, tratada con  
cloruro de hidrógeno etéreo, da el hemihidrato de hidro-  
cloruro como microcristales incoloros, p.f. 244-248°C.  
(Encontrado: C, 45,29; H, 4,32; N, 21,32; S, 12,46;  
15 Cl, 13,51; C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·½H<sub>2</sub>O requiere: C, 45,60; H, 4,56;  
N, 21,23; S, 12,15; Cl, 13,47 %).

EJEMPLO 14

Una solución de 2,83 g de N-(2-benzotiazolil)tiourea  
en 250 ml de acetona se trata con un exceso de yoduro de  
20 metilo (5 ml) y se calienta a reflujo durante 1 hora. Tra-  
bajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtienen  
3,30 g (68 %) de yoduro de N-(2-benzotiazolil)-S-metilpseu-  
dotiouronio como microcristales incoloros, p.f. 175-181°C.  
(Encontrado: C, 30,48; H, 2,84; N, 11,70; S, 18,21 %;  
25 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>3</sub>S<sub>2</sub> requiere: C, 30,78; H, 2,85; N, 11,97; S,  
18,23 %).

Se añade gota a gota una solución de 2,20 g de yodu-  
ro del pseudotiouronio en 50 ml de metanol sobre una solu-  
ción caliente de 0,76 g de etilendiamina en 8 ml de meta-  
30 nol. La solución turbia resultante se calienta a reflujo



382731

1 durante 18 horas, se concentra hasta unos 25 ml y se deja  
enfriar. Se filtra el sólido cristalino resultante y se  
seca a vacío dando 0,68 g (50 %) de 2-(2'-benzotiazolil)-  
amino-2-imidazolina como microcristales incoloros, idénti-  
5 co al producto obtenido en el Ejemplo 13.

EJEMPLO 15

10 Se mezclan íntimamente 3,00 g de 2-amino-4-cloroben-  
zotiazol y 2,64 g de hidroyoduro de 2-metilmercapto-2-imi-  
dazolina y se calientan a 165°C en atmósfera de nitrógeno.  
A esta temperatura comienza la reacción, se libera metil-  
mercaptano y la mezcla se deja enfriar a 150°C. La mezcla  
de reacción se mantiene a esta temperatura hasta que cesan  
las burbujas de mercaptano y después se enfría a la tempe-  
ratura ambiente. La mezcla resultante se tritura con ace-  
15 tona y los cristales de color amarillo pálido resultantes  
se filtran, se lavan con acetona seca y se disuelven en  
agua y ácido clorhídrico diluído. La solución se alcalini-  
za con solución de hidróxido sódico al 10 % dando 0,57 g  
(21 %) de 2-(4-cloro-2-benzotiazolil)amino-2-imidazolina  
20 como hemihidrato cristalino incoloro, p.f. 248-260°C. (En-  
contrado: C, 45,99; H, 3,54; N, 21,28; S, 12,37; Cl,  
13,86 %;  $C_{10}H_9ClN_4S \cdot \frac{1}{2}H_2O$  requiere: C, 45,90; H, 3,83;  
N, 21,40; S, 12,50; Cl, 13,58 %).

25 Una solución de la base libre en etanol, tratada con  
cloruro de hidrógeno etéreo, da el monohidrato de hidroclo-  
ruro como microcristales incoloros, p.f. 256-261°C. (Encon-  
trado: C, 39,29; H, 3,59; N, 18,21; S, 10,30 %;  $C_{10}H_{11}Cl_2$   
 $N_4S \cdot H_2O$  requiere: C, 39,10; H, 3,91; N, 18,23; S, 10,42 %).

EJEMPLO 16

30 Una solución de 2,00 g de 4-amino-3,5-dimetilisoxazol

382731 = 8 00



1 en 25 ml de acetona seca se añade gota a gota a una solu-  
ción agitada de isotiocianato de benzoilo (preparada "in  
situ" a partir de 2,52 g de cloruro de benzoilo y 1,37 g  
de tiocianato amónico como se describe en el Ejemplo 1)  
5 en 25 ml de acetona seca. Trabajando en la forma descrita  
en el Ejemplo 1, se obtienen 4,77 g (97 %) de N-(3,5-dime-  
til-4-isoxazolil)-N'-benzoiltiourea como microcristales  
incoloros, p.f. 152°C (de etanol). (Encontrado: C, 56,54;  
H, 4,85; N, 15,12; S, 11,86 %;  $C_{13}H_{13}N_5SO_2$  requiere:  
10 C, 56,66; H, 4,83; N, 15,30; S, 11,65 %).

La benzoiltiourea (2,58 g) es hidrolizada hirviendo  
con 50 ml de hidróxido sódico al 10 %, durante 5 minutos.  
Trabajando en la forma descrita en el Ejemplo 1, se obtie-  
nen 1,10 g (69 %) de N-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)tiourea  
15 como microcristales incoloros, p.f. 223-225°C. (Encontra-  
do: C, 42,32; H, 5,50; N, 24,76; S, 18,92 %;  $C_6H_9N_3SO$  re-  
quiere: C, 42,10; H, 5,24; N, 24,60; S, 18,71 %).

La tiourea (1,00 g) es metilada refluyendo con un  
exceso de yoduro de metilo (1,0 g) en 25 ml de etanol, du-  
rante 1 hora. Por evaporación a presión reducida de la so-  
lución resultante se obtienen 1,90 g de un vidrio amarillo,  
20 que se recristaliza en etanol/éter para dar 1,35 g (71 %) de  
yoduro de N-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-S-metilpseudo-  
tiouronio como microcristales incoloros, p.f. 158-159°C.  
25 (Encontrado: C, 26,44; H, 3,77; N, 13,24; I, 40,61;  
S, 10,57 %;  $C_7H_{12}IN_3SO$  requiere: C, 26,82; H, 3,83; N,  
13,42; I, 40,50; S, 10,23 %).

Se añaden gota a gota 8,00 g de yoduro del pseudo-  
tiouronio en 20 ml de metanol a 1,54 g (1 equivalente) de  
30 etilendiamina en 10 ml de metanol y la solución se refluye



382731

1 durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno, durante cuyo  
tiempo se desprenden metilmercaptano y amoniaco. Después  
de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reac-  
ción se filtra dando 0,39 g (5 %) de dihidroyoduro de  
5 1,2-bis[N-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N'-guanidino]etano  
como microcristales incoloros, p.f. > 300°C (sublimación).  
(Encontrado: C, 27,13; H, 4,01; N, 18,06 %;  $C_{14}H_{24}I_2N_8O_2$   
requiere: C, 28,47; H, 4,06; N, 18,98 %). Los líquidos  
madres son evaporados a presión reducida dando 7,83 g de  
10 un sólido amarillo pálido que es recristalizado tres veces  
en etanol/éter para dar 2,00 g (25 %) de 2-(3,5-dimetil-4-  
isoxazolil)-amino-2-imidazolina como hemihidrato de hidro-  
yoduro cristalino incoloro, p.f. 196-197°C. (Encontrado:  
C, 30,05; H, 4,32; N, 17,98 %;  $C_8H_{13}IN_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  requiere:  
15 C, 30,28; H, 4,41; N, 17,67 %).

EJEMPLO 17

Se añade una solución de 12,94 g de 2-aminopirimi-  
dina en 100 ml de acetona seca a una solución agitada de  
isotiocianato de benzoilo (preparado "in situ" a partir  
20 de 19,20 g de cloruro de benzoilo y 10,35 g de tiocianato  
amónico, como se describe en el Ejemplo 1) en 100 ml de  
acetona seca. Trabajando en la forma descrita en el Ejem-  
plo 1, se obtienen 15,23 g (43 %) de N-2-pirimidil-N'-  
benzoiltiourea como microcristales de color amarillo pá-  
lido, p.f. 194-195°C. (Encontrado: C, 55,74; H, 3,95;  
25 N, 21,80; S, 12,70;  $C_{12}H_{10}N_4OS$  requiere: C, 55,20; H, 3,88;  
N, 21,70; S, 12,40 %).

La benzoiltiourea (13,20 g) es hidrolizada hirviendo  
con 100 ml de solución de hidróxido sódico al 10 %, duran-  
30 te 5 minutos. Trabajando en la forma descrita en el Ejem-

382731 - 8



1 plo 1, se obtienen 7,12 g (90 %) de N-(2-pirimidil)tiourea como microcristales incoloros, p.f. 275-276°C. (Encontrado: C, 39,03; H, 3,84; N, 36,65; S, 20,64 %;  $C_5H_6N_4S$  requiere: C, 38,96; H, 3,92; N, 36,35; S, 20,76 %).

5 La tiourea (7,12 g) es metilada refluendo con un exceso de yoduro de metilo (15,00 g) en 3 litros de acetona seca, durante 2 horas. Por concentración de la mezcla de reacción y recristalización del producto cristalino resultante en metanol/éter, se obtienen 10,05 g (74 %) de yoduro de N-(2-pirimidil)-S-metilpseudotiouronio, como microcristales incoloros, p.f. 228°C. (Encontrado: C, 24,30; H, 3,00; N, 18,86; S, 11,24; I, 42,35 %;  $C_6H_9IN_4S$  requiere: C, 24,30; H, 3,04; N, 18,92; S, 10,82; I, 42,92 %).

15 Se añade gota a gota una solución de 7,90 g de yoduro del pseudotiouronio en 60 ml de metanol a 3,20 g (2 equivalentes) de etilendiamina en 10 ml de metanol y se calienta a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se filtra dando 5,28 g de microcristales incoloros. Estos últimos se disuelven en ácido clorhídrico 5 N, se filtran y se alcalinizan con hidróxido sódico al 10 %. La solución básica se filtra y se extrae exhaustivamente con cloroformo (10 porciones de 75 ml). Los extractos combinados se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se evaporan a presión reducida dando 4,08 g de microcristales incoloros. Por recristalización en benceno se obtienen 3,03 g (70 %) de 2-(2-pirimidil)amino-2-imidazolina como microcristales incoloros, p.f. 223-224°C. (Encontrado: C, 51,26; H, 5,48; N, 42,85 %;  $C_7H_9N_5$  requiere: C, 51,50; H, 5,52; N, 42,90 %).



1

Una solución de la base libre en metanol, tratada con cloruro de hidrógeno etéreo, da el hidrocloruro como microcristales incoloros, p.f. 249-251°C. (Encontrado: C, 41,94; H, 5,10; N, 34,98 %; C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub> requiere: C, 42,10; H, 5,02; N, 35,10 %).

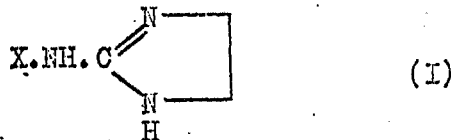
5

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10

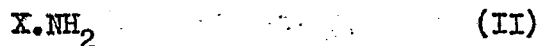
1. Un procedimiento para la preparación de iminazolinas de fórmula:



15

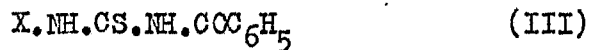
donde X es un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno y/o alquilo inferior o 3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-pirazinilo, 2-benzotiazolilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo 3,5-di-(alquil inferior)-4-isoxazolilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula:

20



con (a) una sal de adición con ácido de 2-metiltio-2-imidazolina o (b) isotiocianato de bencilo, para formar una benzoiltiourea de fórmula:

25



y después hidrolizar este compuesto con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino para dar una tiourea de fórmula:

30



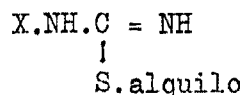
y después hacer reaccionar la tiourea con etilendiamina o hacer reaccionar la tiourea con un agente alquilante para

Handwritten signature or mark at the bottom left.



27

1 formar una sal de una isotiourea de fórmula:



5 y después hacer reaccionar este compuesto con etilendiami-  
na.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en  
el que la reacción de la amina de fórmula (II) con la sal  
de adición con ácido de 2-metiltio-2-imidazolina se efec-  
tua en un disolvente caliente o calentando las sustancias  
10 reaccionantes a 100-200°C.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE IMINAZOLINAS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de veintinueve pági-  
nas mecanografiadas.

Madrid, 13 agosto 1.970

BERNARDO UNGRIA  
P.D.

20

25

30