

382744

26 D



P.- 45.447

HOE 69/F 237 A
Rehecha I

MEMORIA DESCRIPTIVA

| | |
|-----------------------|------------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I. P. C | |
| CLASE <u>C07</u> | <u>A61</u> |
| SUBCLASE <u>d</u> | <u>R</u> |

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

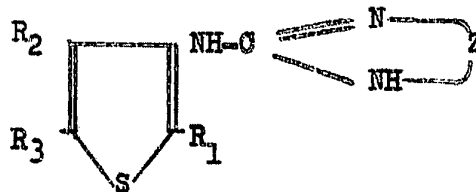
con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(TIENIL-3'-
AMINO)-1,3-DIAZACICLOPENTENOS-(2)"
(Clase Internacional C07d)



Objeto del invento son nuevos 2-(tienil-3'-amino)-1.3-diazocicloalquenos de la fórmula general

5



10

en que R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno, alcoholo de bajo peso molecular, halógeno, ciano o fenilo;

15

R_2 y R_3 conjuntamente significan una cadena trimetileno o tetrametileno; Z significa un radical alcohileno de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono de los cuales 2 a 3 átomos de carbono se encuentran en el anillo, así como sus sales por adición de ácido.

20

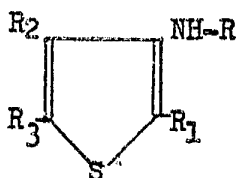
Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de los compuestos citados, el cual está caracterizado porque:

Se hacen reaccionar tienil-3-sales de isotiouronio, -tioureas, -guanidinas, -nitroguanidinas o -cianamidas de la fórmula II

382744

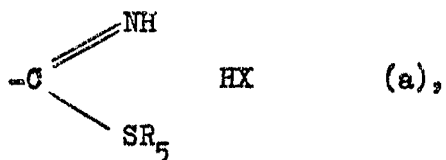


5



en que R significa los grupos

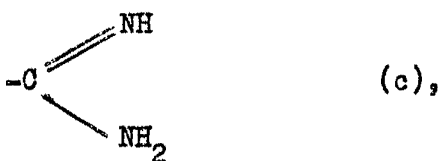
10



15

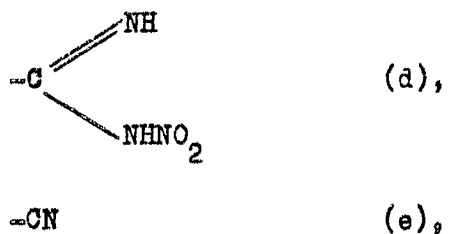


20



25

y



-CN

(e),



R_5 significa alcohol de bajo peso molecular y X significa un anión de ácido, preferiblemente el de un ácido halohídrico, con alcoholendiaminas de la fórmula III

5



III

eventualmente en forma de sus mono-sales; eventualmente se halogenan los compuestos obtenidos, en los que al me
 nos uno de los radicales R_1 , R_2 o R_3 significa hidróge
 10 no, y/o se transforman los productos del procedimiento, con ayuda de ácidos fisiológicamente compatibles, en sa
 les por adición de ácido.

La preparación de los nuevos compuestos de la
 fórmula I según el procedimiento puede llevarse a cabo
 15 por simple calentamiento (durante $\frac{1}{2}$ -3 horas), de las sales de isotiouronio de la fórmula IIa con alcoholen-
 diaminas de la fórmula IIIa temperaturas entre 80 y
 200°C. En calidad de alcoholendiaminas, se consideran, por ejemplo, etilendiamina, 1.2-propilendiamina o 1.3-
 20 -propilendiamina, 2.3-diaminobutano, 1.3-diaminobutano y 1.2-diaminobutano. Sin embargo, la reacción se puede
 llevar a cabo también en presencia de un disolvente a temperaturas entre 60 y 140°C. En calidad de disolven-
 te, se pueden utilizar sobre todo los que contienen gru
 25 pos polares, tales como agua o alcoholes inferiores, por

382744



ejemplo metanol, etanol, n- e iso-propanol. No obstante, en presencia de un disolvente se debe calentar durante largo tiempo (5-20 horas) y se debe trabajar preferiblemente bajo presión. En ambos casos se utiliza convenientemente un exceso de (110-150%) de alcohilendiamina.

5

Las sales de isotiouronio de la fórmula III son preparadas de manera conocida por calentamiento de las correspondientes tioureas de la fórmula II con un halogenuro de alcoholo inferior o con un sulfato de di alcoholo en un disolvente, por ejemplo un alcohol inferior. Las tioureas pueden ser preparadas también según métodos conocidos en la bibliografía (véase Houben-Weyl, volumen 9, páginas 887 y siguientes) a partir de los aminotiofenos adecuadamente sustituidos.

10

15

En lugar de las sales de isotiouronio se pueden calentar también directamente las tioureas de la fórmula II b juntamente con las alcohiléndiaminas de la fórmula general III, preferiblemente en vacío, a temperaturas entre 100 y 200°C. En este caso, se utiliza preferiblemente también un exceso de 1,2-alcohiléndiamina.

20

25

Igualmente, se pueden obtener los productos del procedimiento también por acción de alcohiléndiaminas de la fórmula general III o de sus mono-sales sobre tienil-3-guanidinas de la fórmula IIc o sus sales

382744



5 con ácidos orgánicos o inorgánicos. También en este ca
so la reacción se puede llevar a cabo tanto con como
también sin disolvente. Las temperaturas necesarias se
encuentran entre 100 y 200°C, preferiblemente entre 130
y 150°C. En calidad de disolvente, se utilizan alcoho-
les superiores, nitrobenzono, etc. Ejemplos de sales
inorgánicas son clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos,
sulfatos y nitratos; para las sales orgánicas son apro-
piados bencenosulfonatos o toluenosulfonatos.

10 En lugar de las tienil-3-guanidinas se pueden
emplear también las correspondientes nitroguanidinas de
la fórmula IIId en calidad de sustancias de partida, y
se pueden calentar con alcoholendiaminas de la fórmula
15 general III en disolventes apropiados, tales como por
ejemplo etanol, propanol, butanol o alcohol amílico.
Los productos de partida se pueden obtener por reacción
de un correspondiente aminotiofeno con N-metil-N-nitro-
so-N'-nitro-guanidina de acuerdo con Journal of the
American Chemical Society, Volumen 69, página 3028
20 (1947).

25 La reacción de las tienil-3-cianamidas de la
fórmula IIe con alcoholéndiaminas o sus mono-sales se
lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 50 y
200°C, especialmente de 100 a 150°C, en presencia o en
ausencia de un disolvente. En este caso, es ventajoso

382744



5 trabajar con un exceso de alcoholéndiamina o de sus sa
les, y elegir el disolvente de modo que la reacción pue
da tener lugar en fase homogénea. En calidad de disolven
te, se consideran alcoholes superiores, tales como bu-
tanol, alcohol amílico o hexanol; sales apropiadas de
alcoholéndiaminas son, por ejemplo, los mono-yodhidra-
tos o mono-para-tolueno-sulfonatos. Las tienil-3-ciana
midas pueden ser preparadas a partir de las correspon-
dientes tienil-3-tioureas y sulfato de cobre en solución
10 alcalina.

En caso deseado, se puede halogenar compues-
tos de la fórmula I, en los que al menos uno de los sus-
tituyentes R_1 , R_2 o R_3 significa hidrógeno. Se llega en
este caso a compuestos en los cuales R_1 , y/o R_2 y/o R_3
15 significan uno o varios átomos de halógeno. En calidad
de agentes de halogenación se consideran en este caso
bromo elemental, cloro, cloruro de sulfurilo, N-cloro-
succinimida, bromosuccinimida, 1.3-dicloro-5-5-dimetil-
-hidantoina, y monocloruro de yodo. En este caso, según
20 los agentes de halogenación se trabajará en éter, cloru-
ro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, sul-
furo de carbono, ácido acético glacial, nitrobenzeno,
cloruro de tionilo y cloruro de sulfurilo, a temperatu-
ras entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente
25 correspondiente, eventualmente con adición de cataliza

382744



dores, tales como por ejemplo cloruro de aluminio o cloruro de hierro trivalente.

5 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados según métodos usuales en las correspondientes sales por adición de ácidos. Para la formación de sal, se consideran ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido láctico, ácido pro-
10 piónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acetúrico, ácido ascórbico, ácido oxietánsulfónico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

15 Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento, tanto en forma libre como también en forma de sus sales, constituyen valiosos agentes terapéuticos con interesantes propiedades farmacológicas, especialmente reductoras de la presión sanguínea. Pueden ser transformados con las sustancias auxiliares y excipientes usuales en todas las formas de preparado utilizadas para fines farmacéuticos.

20 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

Ejemplo 1

25 a) 2-(tienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

382744



30,0 g de yodhidrato de 3'-tienil-5-metil-iso-
tiouronio (p. de f. 113-115°C), que se obtiene a partir
de N-3-tienil-tiourea (Punto de fusión 185-187°C y yodu-
ro de metilo en metanol absoluto, son agitados con 10,8
5 ml de etiléndiamina y 125 ml de metanol, durante 20 ho-
ras a 100°C, en un autoclave. Después del enfriamiento
se separa el metanol por destilación en vacío, se disuel-
ve el residuo en ácido clorhídrico diluido, se separa
por filtración de la porción insoluble y se extrae por
10 agitación con cloruro de metileno varias veces la fase
de ácido clorhídrico acuosa. A continuación, la fase
acuosa es filtrada con carbón y es alcalinizada, bajo
enfriamiento, con lejía de sosa concentrada. La base
precipitada es filtrada con succión, es secada y es re-
15 cristalizada en benceno (punto de fusión: 155-156°C).
A partir de la base libre se obtiene, con ácido clorhí-
drico etéreo, el clorhidrato del 2-(3'-tienilamino)-
-1.3-diazaciclopenteno-(2), que es recristalizado en
isopropanol/éter de petróleo (punto de fusión 187-188°C).

20 De manera análoga, se obtiene:

b) 2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclo-
penteno-(2) (punto de fusión: 156-158°C); clorhidrato
(punto de fusión: 200-202°C).

25 c) 2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1.3.diaza-4-
metilciclopenteno-(2) (punto de fusión 172-173°C); clor

382744



hidrato (punto de fusión 132-133°C).

d) 2-(4'-clorotienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2) (punto de fusión 174-175°C); Clorhidrato, punto de fusión 205°C.

5 e) 2-(2'.4'-dimetiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).

f) 2-(2'.4'-diclorotienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2). Punto de descomposición del clorhidrato 295°C.

10 g) 2-(2'-cloro-4'-metil-tienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2) (punto de fusión 152°C); clorhidrato: punto de fusión 228-229°C.

h) 2-(5'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).

15 i) 2-(4',5'-dimetiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).

k) 2-(4'-etil-5'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2)

20 l) 2-(5'-feniltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).

m) 2-(4',5'-tetrametiléntienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).

n) 2-(4'-fenil-5'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).

25 o) 2-(2'-cloro-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-

382744



1972

5 diaza-4-metilciclopenten-(2); punto de fusión del clorhidrato 168-169°C.

p) 2-(2',5'-dicloro-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenten-(2); punto de fusión del clorhidrato 167-168°C.

q) 2-(2'-clorotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenten-(2); punto de fusión del clorhidrato 181-182°C.

10 r) 2-(2'-yodo-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenten-(2); punto de fusión del clorhidrato 215-216°C.

s) 2-(2',5'-diyodo-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenten-(2); punto de fusión del clorhidrato 204-205°C.

15

Ejemplo 2

2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diaza-4-metilciclopenteno-(2).

20

31,3 g de yodhidrato de 4'-metiltienil-3'-S-metil-isotiouronio (punto de fusión 119-120°C) que se obtiene a partir de 4-metil-tienil-3-tiourea (punto de fusión 158-159°C) y yoduro de metilo en metanol absoluto, son calentados juntamente con 8,2 g de 1.2-diaminopropano durante una hora a 130-150°C. En este caso se puede observar un vigoroso desprendimiento de metilmercaptano. Después del enfriamiento, se trata el resi

25

382744



duo con ácido clorhídrico diluido, se separa por fil-
tración de la porción insoluble, se extrae la solución
ácida por agitación varias veces con cloruro de meti-
leno y se filtra con carbón. A continuación, se alcali-
5 liniza, bajo enfriamiento con hielo, con lejía de so-
sa concentrada. La base precipitada es filtrada con
succión, es lavada con un poco de agua helada, es se-
cada y es recristalizada en isopropanol (punto de fu-
sión 173-174°C). El clorhidrato, que se obtiene a par-
10 tir de la base con ácido clorhídrico estéreo, funde a
132-133°C (en isopropanol/éter de petróleo).

Análogamente al Ejemplo 2, se pueden prepara-
r también los compuestos enumerados bajo el Ejemplo
1.

15

Ejemplo 3

a) 2-(2',5'-dibromo-4'-metiltienil-3'-amino)-
1,3-diaza ciclopenteno-(2).

20

1,8 g de 2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-dia-
zociclopenteno-(2) son disueltos en 15 ml de ácido acé-
tico glacial y son mezclados bajo agitación a la tem-
peratura ambiente, gota a gota, con una solución de
1,02 ml de bromo en 15 ml de ácido acético glacial. A
continuación se sigue agitando durante 20 minutos, se
25 vierte la suspensión en 50 ml de agua helada y se alca

382744



liniza la solución obtenida, bajo enfriamiento con hielo. La base que precipita es filtrada con succión, es lavada con agua helada, es secada y es transformada en el clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo. Después de
5 recristalizar en isopropanol/éter, el 2-(2',5'-dibromo-
-4'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2) funde a 224-225°C.

Análogamente al Ejemplo 3 se pueden preparar también los siguientes compuestos:

- 10 b) 2-(2',5'-dibromo-tienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).
- c) 2-(2',5'-dibromo-4'-clorotienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).
- d) 2-(2'-bromo-4',5'-dimetiltienil-3'-amino)-
15 1.3-diazaciclopenteno-(2).
- e) 2-(2'-bromo-4'-etil-5'-metiltienil-3'-amino)1.3-diazaciclopenteno-(2)
- f) 2-(2',5'-dibromotienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).

20

Ejemplo 4

a) 2-(2'-cloro-4'-metil-tienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2)

10 g de 2-(4'-metil-tienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2) son disueltos en 125 ml de cloroformo
25

382744



26 01 72

y a 0°C se añade gota a gota una solución de 7,5 ml de cloruro de sulfurilo en 15 ml de cloroformo. Entonces se calienta a ebullición durante 2 horas. Después del enfriamiento se separan por destilación en vacío cloroformo y cloruro de sulfurilo en exceso. El residuo es disuelto en ácido clorhídrico diluido, la fase en ácido clorhídrico es extraída por agitación varias veces con cloruro de metileno, y a continuación es filtrada sobre carbón. La solución ácida es alcalinizada, bajo enfriamiento con hielo, con lejía de sosa 6 N y la base es extraída inmediatamente después con cloruro de metileno. La capa en cloruro de metileno es secada, se separa por destilación en vacío el disolvente, se disuelve el residuo en mucho éter y con ácido clorhídrico etéreo se precipita el clorhidrato, el cual es recristalizado en isopropanol/éter de petróleo y funde a 228-229°C. El punto de fusión de la base libre es de 152°C (en metilciclohexano/benceno).

Análogamente, se obtiene:

20 b) 2-(2',4'-diclorotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2), punto de descomposición del clorhidrato 295°.

c) 2-(2'-cloro-5'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

25 d) 2-(2'-cloro-4,5-dimetiltienil-3'-amino)-

382744



1.3-diazaciclopenteno-(2).

e) 2-(2'-cloro-4'etil-5'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).

5 f) 2-(2'-cloro-4'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).

g) 2-(2'-cloro-4',5'-tetrametilentienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopenteno-(2).

10 h) 2-(2'-cloro-4'metiltienil-3'-amino)-1,3-diaza-4-metilciclopenten-(2); punto de fusión del clorhidrato 168-169°C.

i) 2-(2'-clorotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenten-(2); punto de fusión del clorhidrato 181-182°C.

k) 2-(2'-cloro-4'-etiltienil-3'amino)-1,3-diazaciclopenten-(2).

15

Ejemplo 5.

a) 2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).

20 7,9 g de yodhidrato de 4'-metiltienil-3'-S-metilisotiuronio (punto de fusión 119-120°C; preparación, véase el Ejemplo 2), son agitados en autoclave a 100°C durante 20 horas juntamente con 2,1 g de 1,3-diaminopropano y 25 ml de metanol. El tratamiento tiene lugar análogamente al Ejemplo 1. La base libre, recristalizada en isopropanol, funde a 166-167°C; clorhidrato,

25

18-12-72

382744



punto de fusión: 154-155°C.

De manera análoga se obtiene:

- b) 2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- 5 c) 2-(tienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- d) 2-(4'-clorotienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- e) 2-(2',4'-dimetiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- 10 f) 2-(2',4'-diclorotienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- g) 2-(5'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- 15 h) 2-(4',5'-dimetiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- i) 2-(4'-etil-5'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- k) 2-(5'-feniltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- 20 l) 2-(4',5'-tetrametiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).
- m) 2-(4'-fenil-5'-metiltienil-3'-amino)-1.3-diazaciclohexeno-(2).

382744

26 D



Ejemplo 6

a) 2-(2'-yodo-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

5 Se disuelven 1,8 g de 2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) en 30 ml de ácido acético y se añade gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 1,63 g de monoclóruo de yodo en 17 ml de ácido acético. A continuación se añade 75 ml de agua, en un periodo de 20 minutos se calienta a 80° y se deja
10 a esta temperatura hasta que se elimina el color del yodo. Después de enfriar se añade carbón activo, se filtra y se alcaliniza con sosa cáustica bajo refrigeración. El residuo sólido se disuelve en éter y se acidula con ácido clorhídrico etéreo, se separa el disolvente, y se
15 hierve con acetona y se filtra con succión. El clorhidrato de 2-(2'-yodo-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) recristalizado a partir de etanol/éter diisopropílico funde a 215-216°C.

De manera análoga se obtiene:

20 b) 2-(2'-yodotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

c) 2-(2'-yodo-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diaza-4-metilciclopenteno-(2).

25 d) 2-(2'-yodo-4'-clorotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

382744



e) 2-(2'-yodo-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclohexeno-(2).

f) 2-(2'-yodo-5'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

5 g) 2-(2'-yodo-4',5'-dimetiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

h) 2-(2'-yodo-4',5'-tetrametilentienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

10 i) 2-(2'-yodo-4',5'-tetrametilentienil-3'-amino)-1,3-diazaciclohexeno-(2).

k) Se utilizan en el ejemplo 6a 3,25 g de monoclورو de yodo, se obtiene así 2-(2',5'-diyodo-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2). (Punto de fusión del clorhidrato 204-205°C).

15 Análogamente se obtienen:

l) 2-(2',5'-diyodotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

m) 2-(2',5'-diyodo-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diaza-4-metilciclopenteno-(2).

20 n) 2-(2',5'-diyodo-4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclohexeno-(2).

o) 2-(2',5'-diyodo-4'-clorotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

25 p) 2-(2',5'-diyodo-4'-clorotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclohexeno-(2).

382744



q) 2-(2',5'-diyodo-4'-clorotienil-3'-amino)-
1,3-diaza-4-metilciclopenteno-(2).

Ejemplo 7

5 a) 2-(2',5'-dicloro-4'-metiltienil-3'-amino)-
1,3-diazaciclopenteno-(2).

5 g de clorhidrato de 2-(4'-metiltienil-3'-
amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) se suspenden en 10 ml
de benceno y se añade gota a gota 5 ml de cloruro de sul
10 furilo. A continuación se calienta a ebullición 2 horas,
se separa por destilación el benceno, se hierve el resi
duo con acetona y se filtra con succión. Después de re
cristalizar a partir de etanol/éter diisopropílico el
clorhidrato de 2-(2',5'-dicloro-4'-metiltienil-3'-amino)-
15 1,3-diazaciclopenteno-(2) funde a 167-168°C.

De manera análoga pueden obtenerse:

b) 2-(2',5'-diclorotienil-3'-amino)-1,3-dia-
zaciclopenteno-(2).

20 c) 2-(2',4',5'-triclorotienil-3'-amino)-1,3-
diazaciclopenteno-(2).

d) 2-(2',5'-diclorotienil-3'-amino)-1,3-dia-
za-4-metilciclopenteno-(2).

e) 2-(2',5'-dicloro-4'-metiltienil-3'-amino)-
1,3-diazaciclohexeno-(2).

25 f) 2-(2',5'-dicloro-4'-metiltienil-3'-amino)-

382744



1872

1,3-diaza-4-metilciclopenteno-(2).

g) 2-(2',5'-diclorotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclohexeno-(2).

5 h) 2-(2',4',5'-triclorotienil-3'-amino)-1,3-diaza-4-metilciclopenteno-(2).

i) 2-(2',4',5'-triclorotienil-3'-amino)-1,3-diazaciclohexeno-(2).

Ejemplo 8

10 2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

15 Se alimenta a ebullición 2,4 g de 4-metiltienil-3-guanidina (punto de fusión del clorhidrato 201-20°C) y 4g de etilendiamin-mono-p-toluensulfato en 25 ml de etanol durante 48 horas. El disolvente se separa por destilación en vacío, el residuo se diluye con sosa cáustica diluida y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Después de secar sobre sulfato sódica se separa el disolvente y después de triturar con éter se filtra con succión el residuo sólido. Con el clorhídrico etéreo se obtiene, a partir de la base libre el 2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

20

El compuesto obtenido se deja en libertad de manera análoga a la mencionada en el ejemplo 1.

382744

26



Ejemplo 9

2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

5 Se calienta a ebullición 2,6 g de 4-metiltienil-3-nitroguanidina (punto de fusión 188-189°) y 0,85 g de etilendiamina en 50 ml de etanol durante 24 horas. Después de separar por destilación el disolvente en vacío, el residuo oleoso se lleva a cristalización con un poco de agua y se filtra con succión. Para la obtención
10 del clorhidrato se disuelve la base en cloruro de metileno, se filtra con carbón activo y se trata con ácido clorhídrico etéreo. Después de evaporar el disolvente el residuo oleoso se cristaliza por tratamiento con acetona. Punto de fusión 200-202° a partir de isopropanol.

15 El compuesto obtenido en el ejemplo 9 se deja en libertad de manera análoga a la mencionada en el ejemplo 1.

Ejemplo 10

20 2-(4'-metiltienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).

25 Se disuelven en 20 ml de alcohol amílico 3,1 g de mono-p-toluensulfonato de etilendiamina. En la solución hirviendo se hace gotear una solución de 1 g de 4-metiltienil-3-cianamida (punto de fusión 97-98°C) en

382744

26



20 ml de alcohol amílico y se calienta a ebullición 5
horas más. Después de enfriar se separa por filtración
la parte insoluble, se lava el residuo con éter y el fil
trado se evapora en vacío. Se disuelve el residuo en áci
5 do clorhídrico diluido, se filtra con carbón activo y
la base libre precipitada de allí con sosa cáustica ba
jo enfriamiento, recristalizada a partir de isopropanol
funde a 156-158°. Punto de fusión del clorhidrato 200-
-202°C.

10 Esta solicitud que corresponde a la presenta
da en la República Federal Alemana, con fecha 16 de Agus
to de 1.969, bajo el Nº P 19 41 761.9, se acoge a los
beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre
Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
25 que se recogen en la reivindicaciones siguientes:

18-12-72

- 22 -

[Handwritten signature]

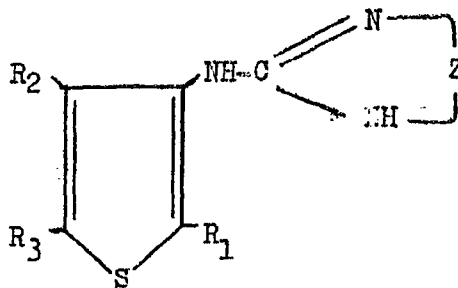
382744

26 D



1a.- Procedimiento para la preparación de 2-tienil-3'-amino)-1,3-diazaciclopentenos-(2) de la fórmula general

5



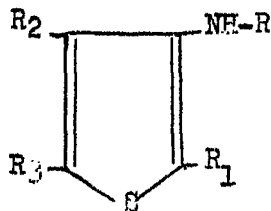
I

10

en que R₁, R₂ y R₃ significan hidrógeno, alcoholo de bajo peso molecular, halógeno, ciano o fenilo; R₂ y R₃ conjuntamente, significan una cadena trimetileno o tetrametileno; Z significa un radical alcoholeno de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono, de los cuales 2 hasta 3 átomos de carbono se encuentran en el anillo, caracterizado porque: se hacen reaccionar tienil-3-sales de isotiuronio, -tioureas, -guanidinas, -nitroguanidinas o -cianamidas de la fórmula II

15

20



II

25

[Handwritten signature]

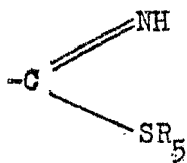
382744

26



en que R significa los grupos

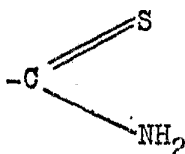
5



. HX

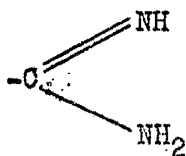
(a)

10



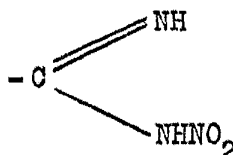
(b)

15



(c)

20



(d)

y

-ON

(e)

25

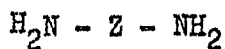
R_5 significa alcoholo de bajo peso molecular y X significa un anión de ácido, preferiblemente el de un ácido halohídrico, con alcoholéndiaminas de la fórmula III

18-12-72

Handwritten signature

382744

26



III

5 eventualmente en forma de sus mono-sales; se halogenan eventualmente los compuestos obtenidos en los que al me
nos uno de los radicales R_1 , R_2 o R_3 significa hidró-
geno; y/o se transforman los productos del procedimien-
to en sales por adición de ácido, con ayuda de ácidos
fisiológicamente compatibles.

10 2a.- Procedimiento para la preparación de
2-(tienil-3'-amino)-1.3-diazaciclopentenos-(2).

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

Esta Memoria consta de veinticinco hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

26 DIC. 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaguru
Per Poder.

18-12-72.
JAR.