

401223



Int. CL: C07D

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

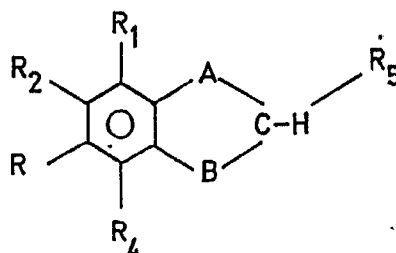
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de INSTITUTO LUSO-FÁRMACO, S.A.R.L., entidad portuguesa, domiciliada en Lisboa (Portugal), Rua do Quelhas, 8, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS AROMÁTICOS DE CARÁCTER HETEROCÍCLICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados aromáticos de carácter heterocíclico, de fórmula general:



I

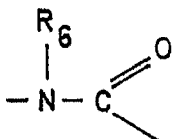
5. en la cual R₁, R₂, R₃ y R₄ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo; R₅ representa



401223

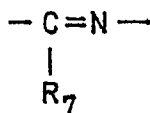
un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o fenilo;

A representa un grupo de fórmula general:



en la cual R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o dietilaminoetilo, y B representa un grupo

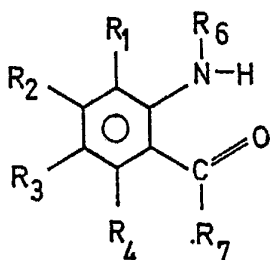
5. de fórmula general:



en la cual R₇ representa un grupo alquilo o fenilo que puede tener, como substituyentes, átomos de halógeno, o de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

El procedimiento de la presente invención consiste

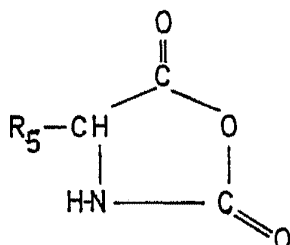
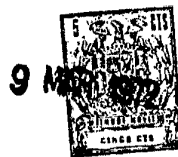
10. en hacer reaccionar en el seno de un disolvente polar, un compuesto de fórmula general:



II

en la cual R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ y R₇ tienen los significados definidos antes, con un N-carboxianhídrido de fórmula general:

401223

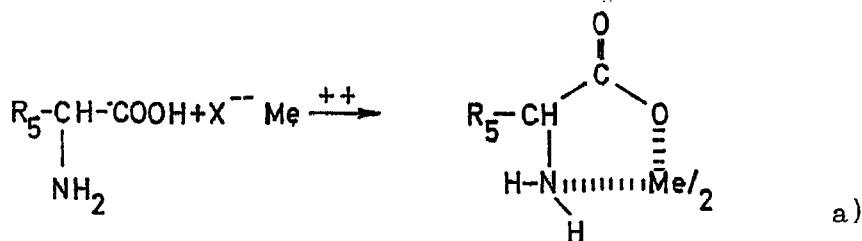


III

en la cual R_5 tiene el significado definido antes, y calentar prolongadamente en reflujo y en presencia de un catalizador mineral.

5. Los compuestos iniciales de fórmula general III son obtenidos tratando los ácidos aminados correspondientes con una sal de metal alcalino, alcalino-térreo o de un metal divalente o trivalente, por ejemplo un halogenuro, carbonato o cianuro, a fin de preparar los quelatos correspondientes.

La reacción transcurre de la siguiente manera:



10. donde X^{--} representa un anión halogenuro, carbonato, cianuro, etc., y Me^{++} representa un metal alcalino, alcalino-térreo, divalente o trivalente.

15. A continuación se transforma el quelato en N-carboxianhídrido por la acción del fosgeno gaseoso, eliminándose el metal bajo forma de cloruro.

Algunos de los compuestos de fórmula general I, preparados por el procedimiento de la presente invención, tienen propiedades angioplíticas.

401223⁹



E J E M P L O.

5. Se disuelve 15 g (0,2 mol) de ácido alfa-aminoacético en 200 ml de solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y, agitando, se adiciona lentamente 34 g (0,2 mol) de cloruro cúprico en 200 ml de agua destilada.
- Se enfría, filtra bajo presión reducida, y se seca el quelato cúprico resultante.
- Se suspende 21,15 g (0,2 mol) del quelato cúprico en 100 ml de dioxano y se hace burbujear fosgeno gaseoso a una temperatura inferior a 30°C. Al cabo de 3 horas de contacto se considera terminada la reacción de formación del N-carboxianhídrido.
10. Se adiciona lentamente, agitando una solución acuosa de bicarbonato de sodio hasta que cesa la liberación de anhídrido carbónico, se filtra y evapora el filtrado.
15. Se disuelve 34,9 g (0,1 mol) de N-(dietilaminoetil)-amino-2-cloro-5-fluoro-2'-benzofenona en 200 ml de etanol y se adiciona 10,1 g (0,1 mol) de N-carboxianhídrido, agitando durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añade 0,055 mol de tetracloruro de titanio.
20. Se calienta a reflujo durante 12 horas y, después, se adiciona carbón, se filtra, concentra el filtrado en vacío, se añade un exceso de éter etílico, se enfría hasta -5°C y se hace pasar una corriente de HCl gaseoso y seco.
25. Se filtra y lava en el filtro con éter sulfúrico, obteniéndose 33,16 g de producto (rendimiento 71%), de punto de fusión 215-20°C.

401223



ANALISIS:

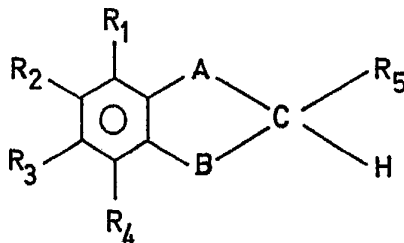
	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>Cl%</u>	<u>F%</u>	<u>N%</u>
Calcul. para C ₂₁ H ₂₃ OC1FN _{3,2} , HCl	54,69	5	23,7	4,1	9,1
Encontr.:	54,4	4,95	24,1	4,2	9,3

- . -

N O T A

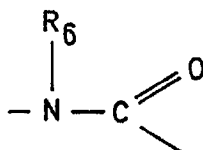
Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de derivados aromáticos de carácter heterocíclico, de fórmula general:



I

5. en la cual R₁, R₂, R₃ y R₄ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo; R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o fenilo; A representa un grupo de fórmula general:



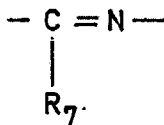
10.

en la cual R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o dietilaminoetilo, y B representa un grupo de



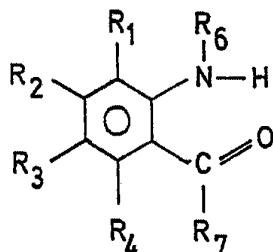
401223

fórmula general:



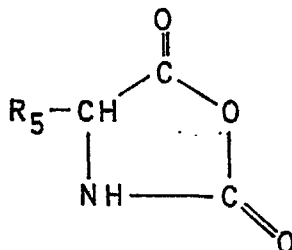
en la cual R_7 representa un grupo alquilo o fenilo que puede tener, como substituyentes, átomos de halógeno, o de sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar en el seno de un disolvente polar, un compuesto de fórmula general:

5.



II

en la cual R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y R_7 tienen los significados definidos antes, con un N-carboxianhídrido de fórmula general:



III

10. en la cual R_5 tiene el significado definido antes, y de calentarlo prolongadamente en reflujo y en presencia de un catalizador mineral.

2. Procedimiento para la obtención de derivados aromáticos de carácter heterocíclico, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de efectuar la reacción a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C, durante 4 a 6 horas.

15.

401223

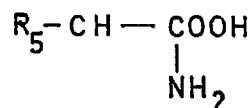
9 M



el N-carboxianhídrido, compuesto inicial, a una temperatura no superior a 50°C, aislando el producto mediante evaporación del disolvente orgánico utilizado.

5. 7. Procedimiento para la obtención de derivados aromáticos de carácter heterocíclico, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que el disolvente orgánico utilizado es el tetrahidrofurano, dioxano, benceno, acetato de etilo o cloroformo.

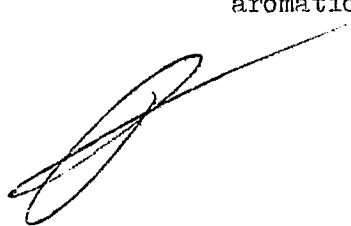
10. 8. Procedimiento para la obtención de derivados aromáticos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por el hecho de obtener el quelato a partir de un ácido aminado de fórmula general:



15. en la cual R₅ tiene el significado definido anteriormente, mediante adición de una sal de un metal alcalino o alcalino-térreo, divalente o trivalente, bajo forma de halogenuro, carbonato o cianuro, en el seno de un disolvente prótico dipolar.

20. 9. Procedimiento para la obtención de derivados aromáticos de carácter heterocíclico, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de aislar el quelato por filtración.

10. Procedimiento para la obtención de derivados aromáticos de carácter heterocíclico.



Todo ello según queda descrito y reivindicado en la

401223₉



presente memoria descriptiva que consta de nueve gojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 9 de marzo de 1972

INSTITUTO LUSO-FÁRMACO, S.A.R.L.

p.a.