



401239

Int. Cl. <sup>a</sup> <u>CO7D</u>
-----------------------------------

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

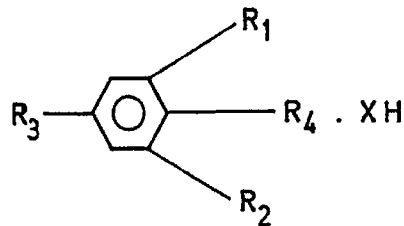
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

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 COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos de fórmula general:

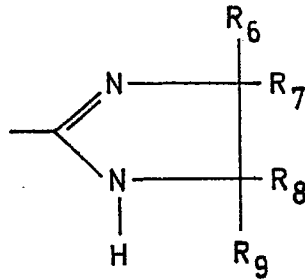


I



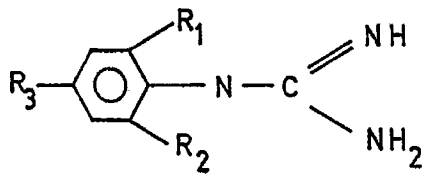
401239

en la cual X representa un átomo de bromo o de cloro; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o bromo; R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o fluor, y R<sub>4</sub> representa un grupo de fórmula general: -N-R<sub>5</sub> en la cual R<sub>5</sub> representa un grupo de fórmula general:



representando cada uno de los símbolos R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

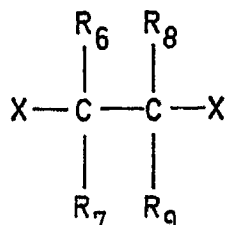
El procedimiento de la presente invención consiste en hacer reaccionar, en el seno de un disolvente aprótico dipolar y bajo atmósfera de nitrógeno, un compuesto de fórmula general:





II

en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados definidos antes, con un compuesto de fórmula general:

401239



III

en la cual  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados definidos antes y X representa un grupo  $-O-SO_2-$    $-CH_3$  o  $-O-CO-$    $-NO_2$ .

Algunos de los compuestos de la fórmula general

5. I, preparados por el procedimiento de la presente invención, tienen actividad hipotensora.

E J E M P L O .

10. Se disuelve, en atmósfera de nitrógeno, 20,4 g (0,1 mol) de N-diclorofenil-guanidina en 150 ml de dioxano anhidro, y se adiciona 40,7g(0,11 mol) de ditosilato de etilenglicol. Se calienta a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se elimina el disolvente por destilación en vacío.

15. Se recoge el residuo en agua acidificada con ácido clorhídrico, se filtra la solución acuosa con carbón, se alcaliniza y extrae con cloruro de metileno.

20. Se hace pasar una corriente de ácido clorhídrico gaseoso y seco a través de la solución en cloruro de metileno. Se precipita un producto cristalino que es filtrado y lavado con cloruro de metileno.

De esta manera se obtiene 22,1 g de producto de punto de fusión 305°C:



401239

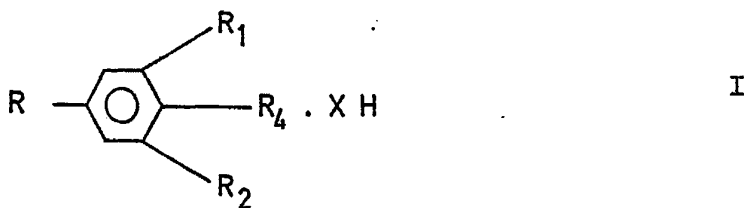
<u>Análisis:</u>	C%	H%	Cl%	N%
Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> , HCl:	.40,53	3,75	39,96	15,76
Encontrado:	40,45	3,9	39,9	15,83

- . -

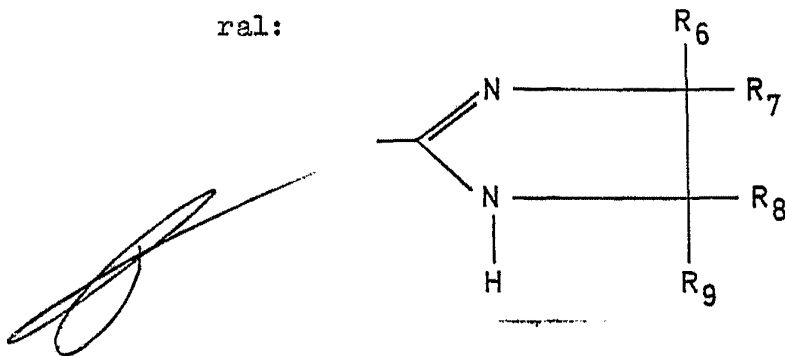
N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, de fórmula general:



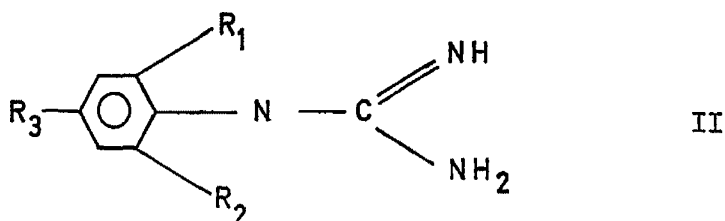
10. en la cual X representa un átomo de cloro o de bromo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o bromo; R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o flúor y R<sub>4</sub> representa un grupo de fórmula general -N-R<sub>5</sub> en la cual R<sub>5</sub> representa un grupo de fórmula general:



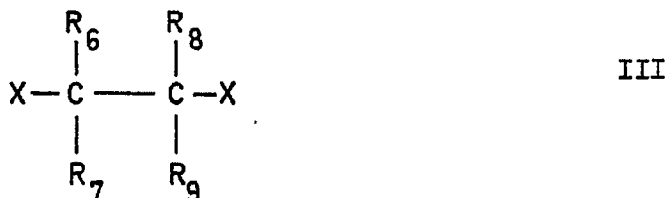


# 401239

representando cada uno de los símbolos  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

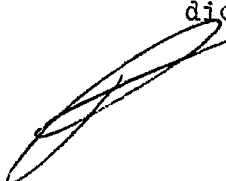


5. en la cual  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados definidos antes, con un compuesto de fórmula general:



en la cual  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  tienen los significados definidos antes y X representa un grupo  $O-SO_2$ -- $CH_3$  o  $-O-CO$ -- $NO_2$ .

10. 2. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de efectuar la reacción en el seno de un disolvente aprótico dipolar, anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno seco.
15. 3. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de efectuar la reacción en condiciones de reflujo, durante 3 a 5 horas.



13 MAR



401239

4. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de eliminar el disolvente por destilación en vacío.

5. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de recoger el residuo con agua acidificada y filtrar con carbón decolorante.

6. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de extraer el producto, a partir del medio acuoso, con un disolvente orgánico no polar, después de alcalinización.

7. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos, según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de cristalizar la substancia, en el disolvente orgánico, bajo forma de una sal de adición de un ácido anhídrido.

8. Procedimiento para la obtención de compuestos heterocíclicos.

La presente memoria descriptiva consta de ocho hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 13 de marzo de 1972

INSTITUTO LUSO-FÁRMACO, S.A.R.L.

p. a. l. PONTI

p. p.