

0114

25 MA



Int. Cl.º: C07D

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

424595

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE 2-AMINO-  
-2-TIAZOLINA", a favor de la firma española ANTONIO GALLAR  
DO, S.A., residente en BARCELONA, calle Cardoner, núms.  
68-74.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un  
procedimiento de preparación de sales de 2-amino-2-tiazo-  
lina de estructura :

5.



donde R<sup>(-)</sup> es el anión correspondiente a un compuesto de  
naturaleza ácida de estructura general R-H como ácido sali-  
cílico, ac. acetilsalicílico, ac. di-tort-butil-1,5-nafta-

10.

25 MAR



- lendisulfónico, ac. alfa-(3-benzoilfenil)-propiónico, ac. D-alfa-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, ac. N(m-trifluorometilfenil)-antranílico, ac. alfa-(p-isobutilfenil)-propiónico, ac. N-(m-trifluorometilfenil)-2-amino-nicotínico,
5. ac. N-metil-2-fenotiacinil-acético, ac. l-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acético, ac. 3-cloro-4-aliloxifenil-acético, 4-n-butyl-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona, 4-prenil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona, 4-n-butyl-1-fenil-2-p-hidroxifenil-3,5-pirazolidindiona, 4-(3'-oxobutil)
10. 1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona, ac. 7-teofilinacético, ac. 2-tiofen-carboxílico, N-acetilcisteina, S-carboximetilcisteina, ac. 5,5'-(2-hidroxi-1,3-propanodiidioxi)bis(4-oxo-4H-1-benzopirán-2-carboxílico), ac. 3-benzoil-fenilacético.

15. El procedimiento se basa en que se hace reaccionar la 2-amino-2-tiazolina en forma de clorhidrato, sulfato, nitrato, acetato o cualquier otra sal análoga, con el compuesto de estructura general



donde  $R^{(-)}$  tiene el significado indicado anteriormente y X es sodio, potasio, amoníaco, trietil-amina, piridina, N,N-dimetilanilina o cualquier otra base orgánica.

25. La reacción se efectúa utilizando como disolventes agua, metanol, isopropanol, dimetilformamida, etanol, tetrahidrofurano, acetona o mezcla de los mismos en proporción adecuada y a una temperatura comprendida entre 15 y 85° C, según las características del disolvente empleado.

25 MAR.



- El derivado de 2-amino-2-tiazolina usado en la reacción (clorhidrato, sulfato, nitrato, acetato) así como el compuesto  $R^{\ominus} [X^{\oplus}-H]$  pueden prepararse "in situ" en el momento de la reacción sin necesidad de aislarse de la disolución. De esta forma se trata la 2-amino-2-tiazolina con la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico (para el caso de que se use el clorhidrato) con lo que se obtiene una disolución de clorhidrato de 2-amino-2-tiazolina.
5. Por otra parte se trata el compuesto ácido R-H con la cantidad estequiométrica de hidróxido sódico (para el caso de que se use la sal sódica) y la disolución obtenida de la sal sódica se hace reaccionar con el derivado de 2-amino-2-tiazolina en el seno de un disolvente apropiado en el cual el compuesto deseado sea poco soluble. De esta forma
10. el producto se separa como sólido mientras que en la disolución permanece disuelto el cloruro sódico o la sal análoga que resulte de la reacción.
- 15.

- Como ligera variación que no rompe la unidad del procedimiento, se puede hacer reaccionar directamente la
20. 2-amino-2-tiazolina con el compuesto ácido R-H utilizando los mismos disolventes citados y el mismo intervalo de temperaturas. Una vez finalizada la reacción se obtiene una disolución final de la cual se aísla el producto por cristalización o por precipitación sobre un disolvente como
25. éter etílico, éter de petróleo, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno.

En cualquiera de los casos, el producto se recoge por filtración, se lava y se seca por los procedimientos habituales.

25:1111



A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO 1

5. Se disuelven 4,44 gr. de di-tert-butil-1,5-naftalendisulfonato disódico en 20 ml. de agua y mientras se agita se añade otra disolución de 2,8 gr. de clorhidrato de 2-amino-2-tiazolina en 10 ml. de agua. Inicialmente se obtiene una disolución transparente de la que cristaliza inmediatamente el di-tert-butil-1,5-naftalendisulfonato de 2-amino-2-tiazolina. Se recoge por filtración, se lava con un poco de agua fría y se seca obteniéndose 5,2 gr. Punto de fusión 302-303<sup>o</sup> C.

EJEMPLO 2

15. A una suspensión de 8,0 gr. de ácido di-tert-butil-1,5-naftalendisulfónico en 50 ml. de agua se añaden poco a poco y con agitación 20 ml. de disolución 2N de hidróxido sódico. Después de agitar durante unos minutos, se filtra la disolución obtenida y se le añade otra disolución de 5,55 gr. de clorhidrato de 2-amino-2-tiazolina en 30 ml. de agua. De la disolución resultante cristaliza el di-tert-butil-1,5-naftalendisulfonato de 2-amino-2-tiazolina que se recoge por filtración, se lava con un poco de agua y se seca. Se obtienen 10 gr. con punto de fusión 302-303<sup>o</sup> C.

EJEMPLO 3

25. Se calienta a ebullición una mezcla de 5,6 gr. de ácido N(m-trifluorometilfenil)-antranílico, 35 ml. de etanol de 96<sup>o</sup>C y 2,04 gr. de 2-amino-2-tiazolina. Se filtra y al filtrado caliente se añade poco a poco y calentando, 115 ml. de agua. Por enfriamiento cristaliza el N(m-tri-



2311

fluorometilfenil)antranilato de 2-amino-2-tiazolina que se recoge por filtración, se lava con agua y seca obteniéndose 6,5 gr. Punto de fusión 115-118° C.

5. Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, se han preparado las sales de 2-amino-2-tiazolina con los siguientes compuestos :

		<u>Punto de fusión de la sal °C</u>
	Acido salicílico. . . . .	174 - 176
10.	Acido acetilsalicílico. . . . .	92 - 93
	Acido alfa-(3-benzoilfenil)-propiónico. . .	182- 183
	Acido alfa-(p-isobutilfenil)-propiónico . .	138 - 140
	Acido N(m-trifluorometilfenil)-2-aminonico- tínico . . . . .	154 - 156
15.	Acido N-metil-2-fenotiacinil-acético. . . .	158 - 160
	Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-2- -indolil-acético . . . . .	179 - 180
	4-n-butyl-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona.	163 - 165
	4-prenil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona .	151 - 153
20.	4-n-butyl-1-fenil-2-p-hidroxifenil-3,5-pi- razolidindiona. . . . .	90 - 95
	4-(3'-oxobutil) 1,2-difenil-3,5-pirazolidin- diona . . . . .	177 - 179
	Acido 7-teofilin-acético . . . . .	224 - 225
25.	Acido 2-tiofen-carboxílico . . . . .	170 - 172
	N-acetil-cisteina . . . . .	118 - 121
	S-carboximetilcisteina . . . . .	158 - 160
	Acido 5,5'-(2-hidroxi-1,3-propanodiildioxi) bis (4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico)	230 - 232

25



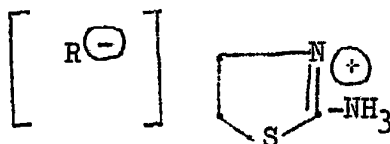
Acido 3-cloro-4-aliloxifenilacético. . . . . 173 - 175  
 Acido 3-benzoil-fenilacético . . . . . 133 - 134  
 Acido D-alfa-(6-metoxi-2-naftil)propiónico . 145 - 147

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1.- Procedimiento para la preparación de sales de 2-amino-2-tiazolina, que presentan la estructura

10.



15. donde R<sup>(-)</sup> es el anión correspondiente a un compuesto de naturaleza ácida de oestructura general R-H como ac. salicílico, ac. acetilsalicílico, ac. di-tert-butil-1,5-naftalen - disulfónico, ac. alfa-(3-benzoilfenil)-propiónico, ac. D-alfa-(6-metoxi-2-naftil)propiónico, ac. N(m-trifluorometilfenil)-antranílico, ac. alfa-(p-isobutilfenil)propiónico,

20. ac. N-(m-trifluorometilfenil) 2-amino-nicotínico, ac. N-metil-2-fenotiacinil-acético, ac. 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolil-acético, ac. 3-cloro-4-aliloxi-fenil-acético, 4-n-butyl-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona, 4-prenil-

25. 1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona, 4-n-butyl-1-fenil, 2-p-hidroxifenil-3,5-pirazolidindiona, 4-(3'-oxobutil)-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona, ac. 7-teofilinacético, ac. 2-tiofen-carboxílico, N-acetilcisteina, S-carboximetilcisteina, ac. 5,5'-(2-hidroxi-1,3-propanodiidioxi)bis(4-oxo-4H-1-ben-



5. zopiran-2-carboxílico), ac. 3-benzoil-fenilacético, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-amino-2-tiazolina o sus sales (clorhidrato, sulfato, nitrato, acetato) con el compuesto ácido R-H o sus sales, (sódica, potásica, amónica, trietilamónica, piridínica, dimetilamónica, dietilamónica) usando como disolvente agua, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, acetona, tetrahydrofurano o mezcla en proporción adecuada y a una temperatura comprendida entre 15 y 85° C. según las características correspondientes al disolvente empleado de entre los citados.
- 10.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto se separa por cristalización, por precipitación en el disolvente de reacción o por precipitación sobre otro disolvente como éter de petróleo, éter etílico ciclohexano, benceno, tolueno o xileno y se recoge después por filtración según los procedimientos habituales.
- 15.

- 3.- Procedimiento para la preparación de sales de 2-amino-2-tiazolina.
- 20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 de Marzo 1974

25.

P.a.

JAIME ESPIN  
C.P.  
  
Firmado JOSÉ L. MORA

MLA.