

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

476073
476073
A1
FECHA DE PRESENTACION
16 DIC. 1978

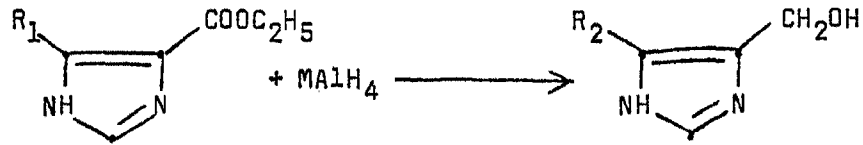
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D		
62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS TIO-ALQUIL-NITROGENADOS DE IMIDAZOL"		
71 SOLICITANTE (ES)		
TRESQUIM, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
SAN CELONI (Barcelona)		
72 INVENTOR (ES)		
D. JESUS M ^o CUIXART GRANDE		
73 TITULAR (ES)		
TRESQUIM, S.A.		
74 REPRESENTANTE		
D ^a M ^a LUISA ISERN CUYAS. Agente oficial de la Propiedad Industrial.		

POOR QUALITY

ro dimetálico, tal como NaAlH ó LiAlH₄ según la reacción

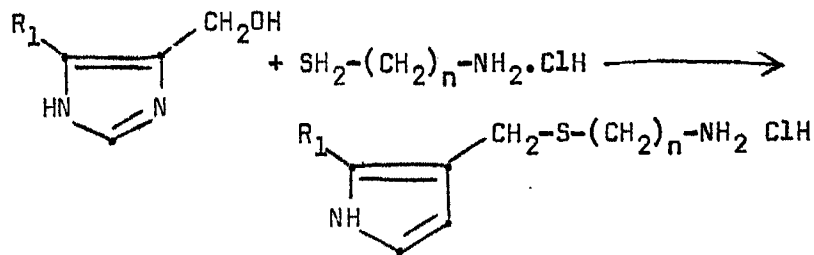


5.

3^a. El alcohol resultante de la etapa anterior se condensa con el clorhidrato de un co-amino-alquil-mercaptano (preferentemente 3-aminopropil-, 2-aminoetil ó 2-aminopropil-mercaptano), en un medio ácido orgánico y a temperatura de unos 100°C. La reacción transcurre según el esque-

10.

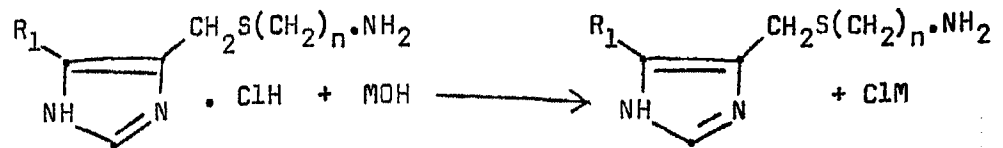
ma



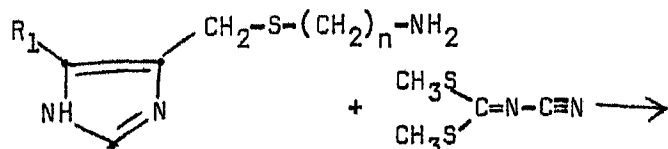
15.

4^a. El clorhidrato antes obtenido se trata estequiométricamente con una base para originar la amina libre que, seguidamente, se hace reaccionar con cianoditioiminocarbonato de dimetilo recientemente preparado, según las ecuaciones esquemáticas

20.



25.



su peso de agua y se calienta a 135^o.

Una vez alcanzada esta temperatura se agregan 20 Kg del éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxobutanoico y se mantiene la temperatura alrededor de 130-140^oC durante 10 horas.

5.

Se enfría a 0^oC, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente unos 8 Kg),

Se lava con cloroformo y se separan las capas formadas. La capa acuosa se lleva a pH alcalino con hidróxido amónico. Se precipita el producto. Se filtra, se lava con agua y se seca. p, f, 202-204^oC.

10

Ejemplo 2. 5-metil-4-hidroximetilimidazol

En un reactor de 20 litros, seco y protegido en la humedad atmosférica se introducen 3,5 litros de tetrahidrofurano anhidro y, burbujeando nitrógeno seco sobre éste, se enfría a -15^oC.

15.

Sobre el THF se va añadiendo con mucho cuidado y en pequeñas porciones 0,390 Kg de Hidruro de Aluminio y Litio.

20.

Luego se añaden lentamente 1,45 Kg de 5-metil-4-carbetoxi imidazol en tetrahidrofurano.

Se deja en reacción un día a temperatura ambiente y protegido del medio ambiente.

25.

Se enfría a -15^oC y, con mucha precaución, se añade una solución de NaOH al 5% para destruir el exceso de LiAlH₄.

Se filtra y se concentra al vacío.

El concentrado se trata con acetona y butanol. Se enfría a 0^o y se filtra, el sólido obtenido pesa 1,2

Kg.

Ejemplo 3 clorhidrato de 1-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-2-amino

5. En un reactor de 100 litros se ponen 50 Kg de ácido acético 9 Kg de 5-metil-4-hidroximetilimidazol y 7 Kgs de clorhidrato de cisteamina. Se calienta a reflujo durante doce horas.

Se enfria para que cristalice y se centrifuga.

10. Se obtienen 13 Kg de producto.

Ejemplo 4 N-ciano-N'-(2-(((5-metil-H-imidazol-4-il)metil)tio)n-etil)-S-metil)tiocarbamida.

15. En un reactor de 50 litros, se introducen 233 litros de butanol, 25 litros de agua y 25 kgs de carbonato potásico. Sobre esta mezola se añaden 40 Kgs de clorhidrato de 1-(5-metil-4-imidazolilmetiltio)-2-aminoetano.

Se mantiene durante 5 horas en agitación a temperatura ambiente y luego se añaden 30 Kgs de cianoditiocimino carbonato de dimetilo disuelto en butanol.

20. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 horas.

Se destila el disolvente al vacio.

Se añaden 200 litros de agua se enfria a 0°C y se centrifuga.

25. Se lava luego con cloruro de metileno y se vuelve a centrifugar.

Ejemplo 5. N-ciano-N'-(2-(((5-metil-H-imidazol-4-il)metil)tio)etil)-N'-metil)guanidina

El producto obtenido en el paso anterior

(ejemplo 4) se disuelve en butanol (proporción 1:4) calentando a 70°C.

Se enfría a 50°C y se burbujea monometilamina anhidra durante tres horas a esta temperatura.

5. Se reduce la temperatura a 25°C y se sigue burbujeando monometilamina hasta saturar el sistema. Se deja en agitación durante 24 horas.

Se concentra al vacío hasta casi sequedad.

El residuo se trata con acetato de etilo

10. y se filtra.

El precipitado se recrystaliza con agua a reflujo.

Punto de fusión del producto obtenido:

140°C

15. Análisis elemental:

C 47,5 %

H 6,4 %

N 33,0 %

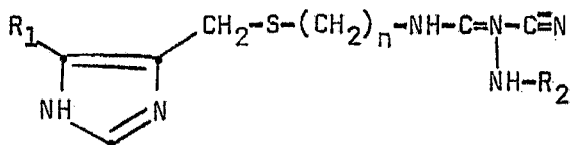
S 13,0 %

20. = . =

N O T A

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

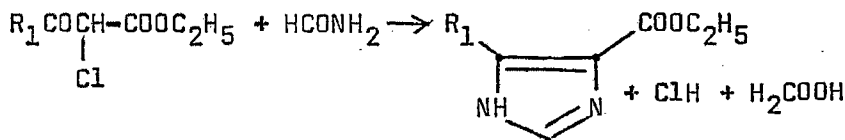
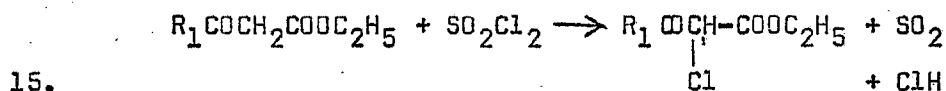
25. 1. Procedimiento para la obtención de derivados tio-alquil-nitrogenados de imidazol, de la fórmula general



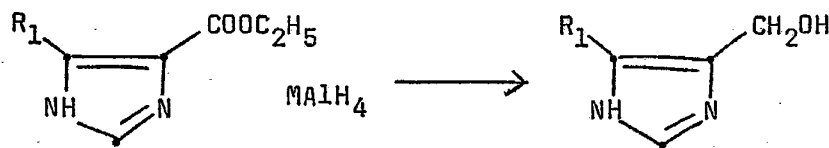
5. donde R_1 y R_2 representan cada uno un grupo alquílico inferior, de preferencia metilo, etilo ó propilo, n tiene el valor 2, 3 ó 4.

caracterizados porque comprende la sucesión de etapas de reacción siguientes:

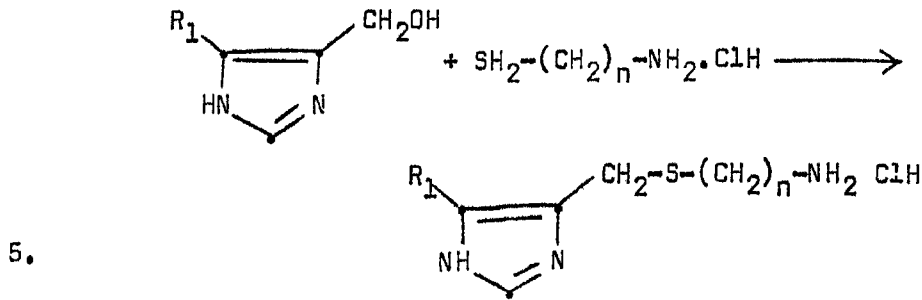
10. a) una primera etapa en la que se hace reaccionar el éster etílico de un ácido 3-oxoalcanoico con cloruro de sulfurilo y, el alfa-cloro-derivado formado se hace reaccionar a su vez, a temperatura superior a 100°C, con formamida, según el esquema de reacción



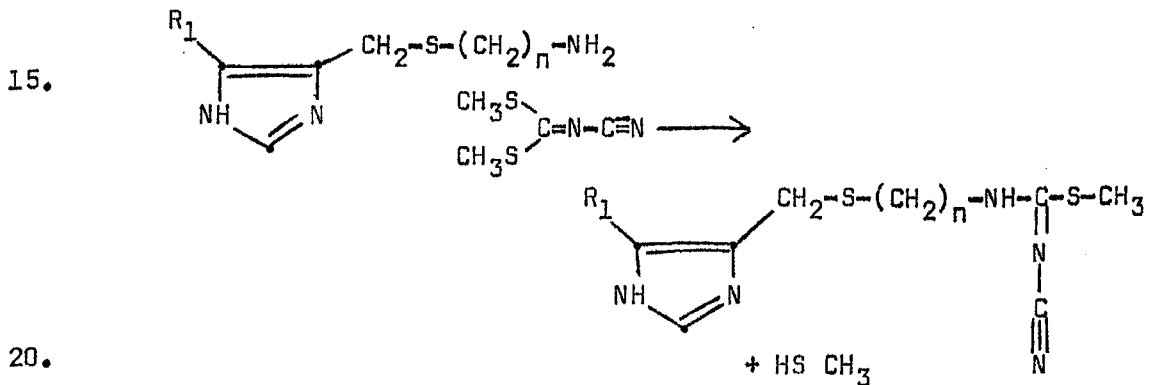
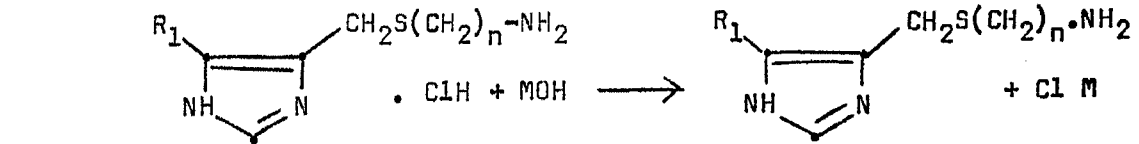
20. b) una segunda etapa en la que reduce el producto intermediario antes formado al alcohol correspondiente con un hidruro dimetálico, de acuerdo con la reacción



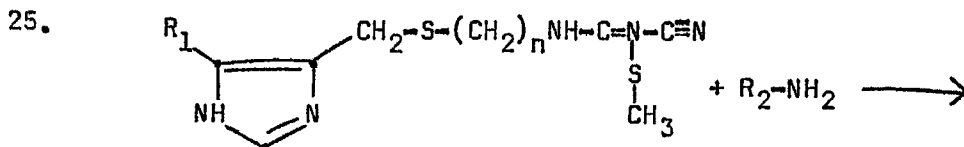
25. c) una tercera etapa en la que el alcohol obtenido en la anterior se condensa con el clorhidrato de un co-amino-alquil-mercaptano, en medio ácido orgánico y calentando a unos 100°C, según el esquema reaccional

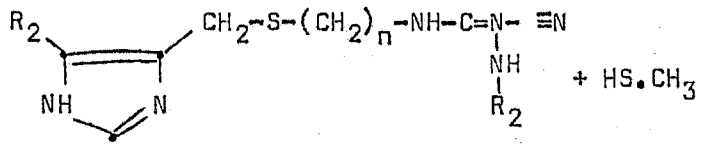


d) una cuarta etapa en la que se libera la amina por tratamiento del clorhidrato anterior con una base y seguidamente se hace reaccionar con cianoditioiminocarbamato de dimetilo según las reacciones



y, finalmente, se substituye el grupo metil-tio en el producto anterior por el correspondiente alquilamino, al ser tratado con una monoalquilamina de bajo peso molecular, de acuerdo con la reacción





5. 2. Procedimiento para la obtención de derivados tio-alkil-nitrogenados de imidazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 16 DIC. 1978

P.a.

M.^a LUISA ISERN

p. p.

Firmado: JESUS PICAZO