

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 481.803	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	22-6-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente solicitud y en el contenido de la memoria descriptiva.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO	32	33
68489-A/78	26-6-78	Italia
ADUCADO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D 24 1/00	

54 TITULO DE LA INVENCION
"METODO DE SINTESIS DE LA 2,6-DICLOROPIRAZINA"

71 SOLICITANTE (S)	GL/sv 1081
MARZER S.p.A.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Strada Castellamonte, Loranze', Turin, Italia

72 INVENTOR (ES)
Vincenzo Giobbio

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 72.258)
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	

La 2,6-dicloropirazina es una sustancia conocida desde hace tiempo, empleada para la preparación de varios derivados que contienen el núcleo pirazínico.

5 Tal producto sirve particularmente para la preparación de sulfamidas empleadas en el sector farmacéutico y veterinario, especialmente la 2-sulfanilamido-6-cloropirazina, sustancia conocida por sus óptimas características antibacterianas. La preparación de la 2,6-dicloropirazina ha sido estudiada por Worthey, Brook, Webb, Eng. P. 612385 (1946),
10 por Dixon, Miller, Bruesh, Pat. de los EE.UU. 2.524.431 (1950) y patente de los EE.UU. 2.540.476 (1951).

Tales investigadores han clorado directamente pirazina con cloro a temperaturas variables de alrededor de 350-450°C.

15 Otros investigadores han obtenido 2,6-dicloropirazina por cloración de N,N-dióxido de pirazina con oxocloruro de fósforo, como Klein, Hetman, O'Donnell, J. Org. Chem. 28, 1682 (1963); Bernardi, Palamidessi, Leone, Larini, Gazz. 91, 1431 (1961).

20 Otros más han procedido a la cloración con cloro de monocloropirazina, como Miller, patente de los EE.UU. 2.573.268 (1951), trabajando a elevada temperatura (425-500°C).

25 Finalmente, se conoce un método de cloración efectuada entre 40°C y 120°C, mediante cloro y monocloropirazina en presencia de diversos disolventes, miscibles con agua como dimetilformamida, ácidos orgánicos, bases orgánicas, alcoholes, nitrilos, dimetilsulfóxido, y otros, en presencia de una cantidad moderada de agua, necesaria para orientar la sustitución de anillo pirazínico en posición 6, mien
30

tras que en medio anhidro se tendría sustitución predominante en posición 3.

Por el contrario, calentando monocloropirazina a entre 60°C y 130°C, en ausencia de disolventes orgánicos pero en presencia de poca agua y haciendo burbujear cloro gaseoso, se tiene formación inmediata de 2,6-dicloropirazina, pero el ácido clorhídrico que se desprende de la reacción es retenido por la mezcla, por lo que al cabo de poco tiempo se observa formación abundante de sólido constituido por clorhidratos, que perturban la prosecución del proceso, que al poco tiempo se cierra a causa del bloqueo total del equipo. Con el fin de evitar tan grave inconveniente, la presente invención propone un método de preparación de 2,6-dicloropirazina; por cloración con cloro de monocloropirazina, que comprende sustancialmente el uso del mismo producto final, es decir 2,6-dicloropirazina, como disolvente de reacción.

Según tal método la reacción puede efectuarse fácilmente haciendo burbujear cloro gaseoso en una disolución que contiene por ejemplo 50 partes de monocloropirazina en 50 partes de 2,6-dicloropirazina, a temperatura comprendida entre 60°C y 130°C, y en presencia de agua en cantidad moderada.

En tal sistema se excluye la presencia de disolventes, por lo que al mismo tiempo se consigue una ventaja económica y se evita las impurezas que pueden derivarse de las interacciones entre los propios disolventes.

El método de síntesis de 2,6-dicloropirazina según la presente invención, por cloración de monocloropirazina con Cl_2 , se caracteriza por el hecho de efectuar, en una etapa preliminar del procedimiento, el mezclado de monoclo-

ropirazina, en concentración comprendida en el intervalo de 20% a 80% de monocloropirazina, con 2,6-dicloropirazina, es decir su producto final de transformación.

5 | Por sucesivo burbujeado de tal mezcla, con la adición de una cantidad moderada de agua, de cloro gaseoso, a temperatura variable entre 60° y 140°C, la reacción se efectúa y se completa sin formación de precipitados que obstaculicen el proceso, manteniendo la mezcla de reacción las características iniciales de fluidez y facilidad de agitación.

10 | Tales resultados se pueden explicar por el hecho de que en la primera parte de la reacción es la monocloropirazina la que hace de disolvente respecto a la 2,6-dicloropirazina, mientras que en la segunda parte, dado que se trabaja a temperaturas superiores a 60°C, la 2,6-dicloropirazina fundida
15 | actúa como disolvente respecto al clorhidrato de monocloropirazina aún presente.

Este hecho se confirma si se observa que, en la técnica anterior, al hacer burbujear cloro gaseoso en monocloropirazina pura, trabajando también a temperatura entre
20 | 60° y 130°C, no se forma casi nada de clorhidrato de monocloropirazina, y como la 2,6-dicloropirazina formada es aún insuficiente para poder actuar como disolvente, la mezcla se hace completamente sólida, y, al hacerse imposible de agitar, la reacción se termina.

25 | Obsérvese que, en el procedimiento según la invención, inicialmente se tiene desprendimiento de calor, por lo que, dependiendo de la temperatura a la que se trabaja, se hace necesario enfriar moderadamente, mientras que en la segunda fase es necesario suministrar calor para completar la
30 | reacción.

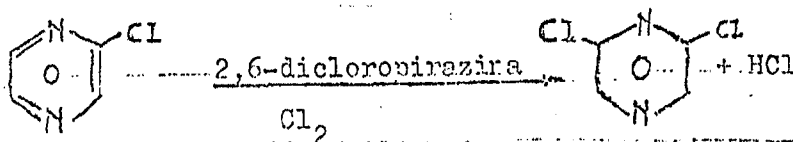
Con respecto a los rendimientos, puede observarse que la conversión de monocloropirazina en 2,6-dicloropirazina es total, si se exceptúa la formación de pequeñas cantidades de 2,3-dicloropirazina, que varían del 2 al 3% según el método de preparación seguido.

Las condiciones de trabajo preferibles son las de hacer burbujear cloro gaseoso a través de la disolución previamente calentada a 70°C, y mantener a continuación la temperatura entre 70° y 75°C durante todo el transcurso de la reacción, manteniendo así la mezcla en condiciones de suficiente fluidez hasta la terminación de la propia reacción.

Si en cualquier momento en el transcurso de la reacción se forma un precipitado que obstaculiza la agitación, es suficiente añadir un poco de agua para hacer a la mezcla perfectamente agitable.

En cuanto al aislamiento de la 2,6-dicloropirazina, no se observa ninguna dificultad particular: en efecto, cuando la reacción está finalizada, es decir cuando un control con el cromatógrafo de gases no revela ya la presencia de monocloropirazina, es suficiente añadir agua en exceso, enfriar por debajo de 10°C y recoger el precipitado en un filtro, neutralizando parcialmente antes de la filtración el ácido clorhídrico presente por adición de sosa cáustica o amoníaco en disolución, hasta un pH comprendido entre 3 y 6.

Se representa a continuación la reacción objeto de la invención:



Con el fin de describir mejor el método según la invención, se dan a continuación algunos ejemplos de aplicación, que no deben considerarse como limitativos.

EJEMPLO 1

5 En un matraz provisto de agitador, termómetro, tubo de burbujeo de cloro y refrigerante, se introducen 57 g de monocloropirazina (0,5 moles), 57 g de 2,6-dicloropirazina (0,38 moles) y 10 ml de agua.

10 Después de haber calentado a 70°C se inicia el burbujeo de cloro; la temperatura se mantiene constante durante 15 min. , y después, al ser exotérmica la reacción, es necesario enfriar para mantener constante la temperatura entre 70°C y 75°C. Pasada una hora desde el comienzo, la temperatura tiende a descender por lo que se hace necesario
15 calentar para mantener constante la temperatura. En este momento se observa también la formación de precipitado sólido que perturba la agitación, y por ello se añaden 5 ml de agua, que hacen muy fluido al medio de reacción. Al cabo de una hora más hay que repetir esta operación, es decir la adición de 5 ml más de agua, y estas pequeñas adiciones deberán repetirse cada hora hasta que se completa el proceso.

20 Dependiendo de la velocidad de burbujeo del cloro, cuando han transcurrido unas cinco horas desde el comienzo de la reacción la monocloropirazina se ha transformado completamente en 2,6-dicloropirazina, habiéndose mantenido la temperatura entre 70° y 75°C.

25 En este momento se toma una muestra y se controla por cromatografía gaseosa si hay aún presente monocloropirazina. En caso de que haya desaparecido totalmente, se procede al aislamiento añadiendo, aún en caliente, agua abundan-

30

te, llevando el pH a entre 4 y 5 con disolución de hidróxido de sodio o amoníaco, recogiendo el precipitado sobre el filtro y lavando a fondo con agua. Se obtienen así 123 g de 2,6-dicloropirazina con un rendimiento del 90%.

5

EJEMPLO 2

En un matraz provisto de agitador, termómetro y tubo de conducción de cloro se introducen 57 g de monocloropirazina (0,5 moles), 57 g de 2,6-dicloropirazina (0,38 moles) y 10 ml de agua.

10

Se calienta a 60°C y se efectúa desde entonces al procedimiento como en el ejemplo 1. El rendimiento de la reacción es de 90%.

EJEMPLO 3

57 g de monocloropirazina (0,5 moles), 29,6 g de 2,6-dicloropirazina (0,2 moles) y 15 ml de agua se mezclan en un matraz provisto de agitador, termómetro, tubo de entrada de cloro y refrigerante. Se calienta a 90°C y a esta temperatura se hace burbujear el cloro, enfriando primero y después aportando calor. Al cabo de unas seis horas la reacción está completada, controlándose de todos modos por cromatografía gaseosa la presencia de monocloropirazina. Si esta última está ausente se añade agua abundante, se lleva el pH a entre 4 y 5 con disolución de hidróxido de sodio o amoníaco, se recoge el precipitado, se filtra y se lava a fondo. El rendimiento es de alrededor de 1,80%.

15

20

25

EJEMPLO 4

22,8 g de monocloropirazina (0,2 moles), 74 g de 2,6-dicloropirazina (0,5 moles) y 10 ml de agua se introducen en un matraz que tiene un agitador, termómetro y tubo de entrada de cloro. La temperatura se lleva a 60°C y después

30

se hace burbujear el cloro hasta el termino de la reacción, que dura unas tres horas, manteniendo siempre constante la temperatura. Un control con cromatógrafo de gases deberá asegurar la ausencia de monocloropirazina. En tal caso se añade agua, se lleva el pH a entre 4 y 5 con amoníaco o disolución de hidróxido de sodio, y finalmente se filtra bajo vacío recogiendo el precipitado. El rendimiento es de 90%.

5

10

15

20

25

30

06089

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Método de síntesis de la 2,6-dicloropirazina a partir de monocloropirazina, caracterizado por el hecho de comprender las siguientes operaciones sucesivas: a) mezclar en frío monocloropirazina con 2,6-dicloropirazina, en tal cantidad que se mantiene la concentración total de monocloropirazina en el intervalo de 10 a 80%, b) calentar la mezcla
15 obtenida según la operación a) hasta 70°C, c) introducir cloro gaseoso en la mezcla b) a una temperatura comprendida en el intervalo de 60 a 140°C, hasta que se completa la reacción, d) aislar la dicloropirazina, según métodos conocidos.

20 2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de añadir H₂O en la operación a) citada.

25 3ª.- Un método según la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que, en dicha operación a), las concentraciones de las sustancias en mezcla citadas son las siguientes: monocloropirazina, 45%, 2,6-dicloropirazina, 45%, y agua, 10%.

30 4ª.- Un método según la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que, en dicha operación a), las concentraciones de las sustancias en mezcla citadas están comprendidas entre los siguientes intervalos: monocloropirazina, de 10 a 80%, 2,6-dicloropirazina, de 80 a 10%, estando fija-

da en el 10% la concentración de agua en la mezcla.

5^a.- Un método según la reivindicación 2^a, caracterizado por el hecho de que, en dicha operación a), la concentración de agua presente en la mezcla está comprendida en el intervalo de 5% a 20%.

6^a.- Un método según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de añadir el agua en pequeñas porciones durante el transcurso de la reacción, es decir en el curso de las operaciones c) y eventualmente b) citadas.

7^a.- Un método según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de mantener la temperatura de la reacción según la operación c) en el intervalo de 70 a 75°C.

8^a.- METODO DE SINTESIS DE LA 2,6-DICLOROPIRAZINA

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21. AGO. 1979

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,

20

25

30

06089

LMN.-