

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19	ES	21	NUMERO	10	A1
		21	1.27788		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

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

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 28 41 825.9		22 septiembre 1978		ALEMANIA
			CO2D 285/06		CO2D 417/06

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
----	---------------------	----	-----------------------------	----	-----------------------------------

54	TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de 1,2,3-tiadiazol-5-il-ureas"	

71	SOLICITANTE (S)
Schering Aktiengesellschaft,	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
1000 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14, (Alemania)	

72	INVENTOR (ES)
Dr. Hans-Rudolf Krüger	

73	TITULAR (ES)

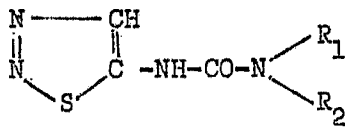
74	REPRESENTANTE
Carlos Fernandez Candelas	

El invento concierne a un nuevo procedimiento para la preparación de 1,2,3-tiadiazol-5-il-ureas.

Ya se conocen procedimientos para la preparación de ureas del tipo designado (DE-OS 22 14 632, DE-OS 26 36 994). Estos procedimientos utilizan como material de partida 5-amino-1,2,3-tiadiazol, que es una substancia no sencillamente accesible y no enteramente inocua.

Es misión del presente invento crear un procedimiento que permita una preparación técnicamente sencilla e inocua en cuanto a técnica de seguridad de 1,2,3-tiadiazol-5-il-ureas.

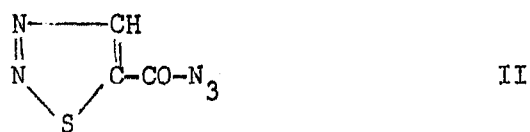
Esta misión es resuelta de acuerdo con el invento mediante un procedimiento para la preparación de 1,2,3-tiadiazol-5-il-ureas de la fórmula general



en que R_1 significa hidrógeno o alcoholo eventualmente interrumpido una o varias veces por átomos de oxígeno o de azufre, R_2 significa alcoholo eventualmente interrumpido una o varias veces por átomos de oxígeno o de azufre, un radical hidrocarbonado cicloalifático, eventualmente substituido una o varias veces con alcoholo, un radical hidrocarbonado aromático eventualmente substituido una o varias veces con alcoholo.

20

lo y/o con halogeno y/o con alcoholtilio y/o con alcoxi y/o -
con trifluorometilo y/o con el grupo nitro, un radical hidro
carbonado heterocíclico eventualmente substituído, que con-
tiene por lo menos un átomo de N, o R₁ y R₂ en común con el
5 átomo de N representan el grupo morfolino, piperidino o pi-
rrolidino, y que está caracterizado porque se hace reaccio
nar un azida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la -
fórmula:



10 con una amina de la fórmula general



disuelta en un disolvente orgánico inerte y se aísla el pro-
ducto de reacción de manera en sí conocida, teniendo R₁ y R₂
los significados arriba indicados.

15 Entre los radicales designados en la fórmula gene-
ral I han de entenderse especialmente aquellos en los cuales
R₁ significa hidrógeno o alcoholilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo,
etilo, propilo, isopropilo o butilo, R₂ significa alcoholilo -
C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo o buti
20 lo, cicloalcoholilo C₅-C₈, por ejemplo ciclopéntilo o ciclohe-

xiló, metil-cicloalcoholo C_5-C_8 , por ejemplo metilciclohexi-
lo, fenilo, halofenilo, por ejemplo 4-clorofenilo, alcohol -
 C_1-C_4 -fenilo por ejemplo 4-metilfenilo, alcoxi C_1-C_4 -fenilo
por ejemplo 4-metoxifenilo, nitrofenilo, trifluorometilfeni-
5 lo, piridilo o pirimidilo.

Formas de realización especiales del procedimiento
conforme al invento consisten en que la reacción se lleva a
cabo a temperaturas de 20 a 180°C, preferiblemente de 50 a -
120°C,

10 en que la reacción se lleva a cabo a la temperatu-
ra de ebullición de la mezcla de reacción,

en que se hacen reaccionar cantidades equimolares
de la azida de la fórmula II y de la amina de la fórmula ge-
neral III,

15 en que la reacción de la azida de la fórmula II con
la amina de la fórmula general III se lleva a cabo en una -
etapa y

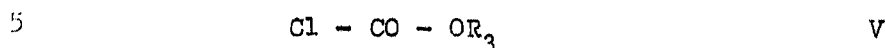
en que se utiliza una azida de ácido 1,2,3-tiadiazol-
5-carboxílico de la fórmula II, que se prepara conforme
20 a procedimientos en sí conocidos y no ha sido aislada desde
las mezclas de reacción obtenidas, por lo que se hace posible
también un modo de procedimiento continuo.

La azida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de
la fórmula II puede ser preparada de acuerdo con los siguien-
25 tes modos de procedimiento, en sí ya conocidos,

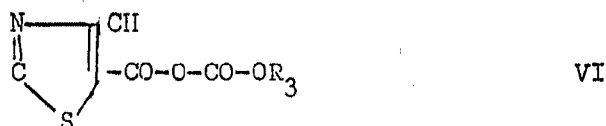
a) haciendo reaccionar ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico -
de la fórmula



con ésteres de ácido clorofórmico de la fórmula general



en un disolvente inerte en presencia de agentes fijadores de
ácidos para formar el anhídrido mixto de la fórmula general



10 y luego haciendo reaccionar con soluciones de azidas de meta-
les alcalinos de la fórmula general



o b) haciendo reaccionar halogenuros de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la fórmula general

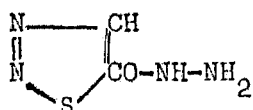


en disolventes orgánicos inertes, con soluciones acuosas de azidas de metales alcalinos de la fórmula general



VII

o c) haciendo reaccionar hidrazida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la fórmula



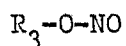
IX

en disolventes inertes, con soluciones de nitritos de metales alcalinos de la fórmula general



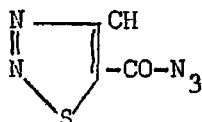
X

o con nitritos de alcoholo de la fórmula general



XI

en presencia de ácido para formar la azida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la fórmula



II

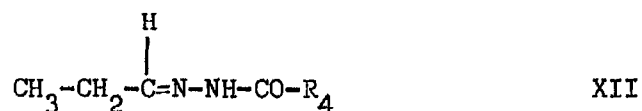
en donde R₃ significa un radical alcoholo C₁-C₆, Me significa un equivalente metálico monovalente, preferiblemente un átomo

de sodio, potasio o litio, y X significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro.

Ventajosamente, la azida de la fórmula II, obtenible de este modo, no necesita ser aislada desde las mezclas de reacción obtenidas sino que es utilizada directamente para el procedimiento conforme al invento, con empleo de estas mezclas.

El ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico y sus derivados, que se necesitan como productos de partida, pueden ser preparados también, de modo en sí conocido

a) haciendo reaccionar acilhidrazonas del propionaldehído de la fórmula general



con cloruro de tionilo de la fórmula

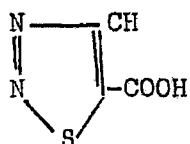


para formar 5-metil-1,2,3-tiadiazol de la fórmula



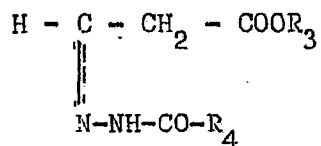
y oxidando a éste luego con agentes oxidantes habituales, tales como óxido de cromo hexavalente, permanganato de potasio y ácido nítrico, para formar el ácido 1,2,3-tiadiazol-5-car-

boxílico de la fórmula IV



IV

o b) haciendó reaccionar acilhidrazonas del éster de ácido - formilacético de la fórmula general



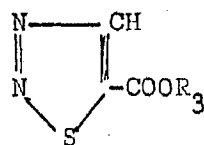
XV

con cloruro de tionilo de la fórmula



XVIII

para formar ésteres de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la fórmula general



XVI

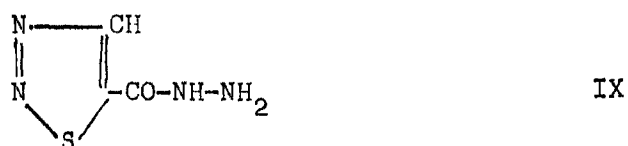
Estos pueden ser hechos reaccionar luego con hidrazina de la fórmula



XVII

eventualmente en disolventes orgánicos polares, para formar la hidrazida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la -

fórmula



o saponificados de modo conocido con bases inorgánicas apropiadas, tales como óxidos, hidróxidos o carbonatos de los metales alcalinos o alcalino-térreos o preferiblemente alcoholatos, eventualmente en disolventes orgánicos, para formar el ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la fórmula IV



que luego se pueden hacer reaccionar de nuevo según modos de procedimiento conocidos con agentes de halogenación habituales, tales como cloruro de tionilo y pentacloruro de fósforo, para formar el halogenuro de 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la fórmula general



En este caso R_3 y X tienen los significados arriba señalados y R_4 representa un radical alcoxi, preferiblemente un radical alcoxi C_1-C_4 , un grupo amino o un grupo alcoholamini

no, preferiblemente un grupo alcoholamino C_1-C_4 .

El procedimiento conforme al invento hace uso, por consiguiente, de sustancias de partida fácilmente accesibles y hace posible una preparación técnicamente sencilla y carente de peligro de los deseados productos del procedimiento.

En este caso constituye una gran ventaja técnica - el hecho de que la azida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la fórmula II no necesita ser aislada desde las mezclas de reacción durante su preparación, sino que en un procedimiento sin aislamiento de los productos intermedios puede ser hecha reaccionar directamente con una amina de la fórmula general III, con empleo de estas mezclas.

Es especialmente sorprendente el hecho de que en este modo de procedimiento se forma el deseado producto del procedimiento y no se efectúa, como hubiera podido esperarse, un reemplazamiento del radical azido por la amina para formar la amida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico.

La realización del procedimiento conforme al invento puede efectuarse, por ejemplo, añadiendo gota a gota la solución bruta de la azida en mezcla con la cantidad equimolar de la amina en un disolvente inerte a la temperatura de reflujo de la misma, o también vertiendo la solución de azida en la amina diluída con disolvente, a la temperatura de reflujo de la mezcla.

La intensidad de reflujo ofrece una posibilidad de

control para el transcurso espontáneo de la reacción.

No obstante, la azida puede ser calentada también en mezcla con la amina en presencia de un disolvente inerte.

Las temperaturas son convenientemente de 20° a 180°C preferiblemente de 50° a 120°C. Del modo más ventajoso, sin embargo, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Como disolventes inertes frente a los reaccionantes se mencionarán los siguientes: hidrocarburos alifáticos y aromáticos tales como ciclohexano, heptano, ligroína, benceno, clorobenceno, tolueno y xileno, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, diisopropiléter, ésteres tales como acetato de etilo y malonato de etilo, cetonas tales como acetona, metilisobutilcetona, isoforona y ciclohexanona, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono, y nitrilos de ácidos carboxílicos tales como acetonitrilo.

Después de haberse efectuado la reacción, la mezcla de reacción es tratada de manera en sí conocida, por ejemplo mediante separación por destilación del disolvente empleado a presión normal o reducida, mediante precipitación con agua o, en la mayor parte de los casos, mediante mera separación por filtración de los deseados productos de la reacción. De este modo se obtienen 1,2,3-tiadiazol-5-il-ureas en formas sobresalientemente puras y con rendimientos casi cuan-

titativos y para su utilización ulterior no se necesita ninguna subsiguiente operación de purificación. Desaparecen en este caso ventajosamente los problemas de separación, que -- aparecen por ejemplo en el caso de la reacción de 5-amino-
5 1,2,3-tiadiazol con isocianatos en forma de las ureas simétricas resultantes como productos secundarios.

Los siguientes ejemplos explican la realización - del procedimiento conforme al invento.

Ejemplo 1

10 Preparación de 1-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea a partir de cloruro de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres - bocas, provisto con agitador y termómetro, se mezcla una solución de 9,1 g (0,14 moles) de azida de sodio en 40 ml de agua
15 con 40 ml de tolueno. A ello se añade gota a gota con intensa agitación, en el espacio de 15 minutos, a 15 hasta 20°C, una solución de 14,8 g (0,1 moles) de cloruro de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en 80 ml de tolueno. Luego se sigue agitando durante 1,5 horas a 15-20°C, se separa la fase tolué
20 nica y se seca la misma sobre sulfato de magnesio. La solución de azida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico secada es mezclada a temperatura ambiente con 9,14 ml (0,1 moles) - de anilina. Entretanto se calienta previamente a 110°C 80 ml de tolueno en un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres -
25 bocas, provisto con agitador, termómetro y refrigerante de -

reflujo. A ello se añade gota a gota la solución de azida de ácido carboxílico y anilina en el espacio de 10 minutos, de manera tal que la temperatura interna sea mantenida a 100-110°C.

5 Con intenso desprendimiento de gases se separan inmediatamente cristales débilmente coloreados de amarillo. Luego se sigue agitando a reflujo durante 5 minutos, se enfría a 5°C y se separan los cristales por filtración, los cuales se secan en vacío a 40°C hasta la constancia de peso.

Rendimiento 19,5 g = 88,6 % de la teoría.

10 Punto de fusión 217°C (con descomposición).

Cromatografía en capa delgada: agente eluyente = acetato de etilo, valor R_f : 0,25.

Ejemplo 2

15 Preparación de 1-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea a partir de hidrazida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 500 ml de tres bocas, con termómetro y agitador, se disuelven 14,4 g (0,1 moles) de hidrazida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico en 100 ml de agua y 12 ml de ácido clorhídrico concentrado; luego esta solución se mezcla con 200 ml de tolueno, a esta mezcla se añade gota a gota en el espacio de 30 minutos, a 0 -
20 has 5°C, una solución de 7,25 g (0,105 moles) de nitrito de sodio en 20 ml de agua. Se sigue agitando durante 15 minutos a 0 hasta 5°C, se separa la fase toluénica y ésta se seca sobre sulfato de magnesio. La solución de azida de ácido 1,2,3-
25

tiadiazol-5-carboxílico secada es mezclada a temperatura ambiente con 9,14 ml (0,1 moles) de anilina.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml con tres bocas, provisto de agitador, termómetro y refrigerante de reflujo, se calienta previamente entretanto a 110°C 50 ml de tolueno. La solución secada de azida de ácido carboxílico y anilina es añadida a esto gota a gota en el espacio de 10 minutos, de manera tal que la temperatura interna sea mantenida en 100 hasta 110°C. Se separan inmediatamente cristales coloreados de amarillento con intenso desprendimiento de gases. Luego se sigue agitando durante 5 minutos a reflujo, después se enfría a 5°C y se filtran con succión los cristales, que se secan en vacío a 40°C hasta la constancia de peso.

Rendimiento: 16,2 g = 73,6 % de la teoría.

Punto de fusión: 217°C (con descomposición)

Cromatografía en capa delgada: agente eluyente = acetato de etilo valor R_f : 0,25.

Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos de partida:

Ejemplo 3

Hidrazida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de tres bocas, con agitador y termómetro, se mezclan 31,6 g (0,2 moles) de éster etílico de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico, di

sueltos en 50 ml de etanol, con 11,0 g (0,22 moles) de hidra-
to de hidrazina a temperatura ambiente en el espacio de 5 mi-
nutos. Con lento aumento de la temperatura a 50°C se separan
cristales amarillos. Se sigue agitando a temperatura ambien-
5 te durante una hora y luego se filtran con succión los cris-
tales, que son secados a 40°C en vacío hasta la constancia -
de peso.

Rendimiento: 27,4 g = 95 % de la teoría.

Punto de fusión: 145-148°C.

10 Cromatografía en capa delgada: agente eluyente = acetato de
etilo, valor $R_f = 0,195$.

Ejemplo 4

Cloruro de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bo-
15 cas, provisto con agitador, refrigerante, termómetro y con-
ducción de evacuación en la descarga, se calientan durante 2
horas a reflujo 30,0 g (0,23 moles) de ácido 1,2,3-tiadiazol-
5-carboxílico en 125 ml de cloruro de tionilo. La solución -
parduzca transparente es concentrada por evaporación a 40°C
20 y 15 Torr y el residuo es destilado fraccionadamente.

Rendimiento: 25,0 g = 73,4 % de la teoría.

Punto de ebullición a 11 Torr: 73-76°C.

Ejemplo 5

Ester etílico de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico

25 En un matraz de fondo redondo de 500 ml de tres bo

cas, provisto con agitador, termómetro, refrigerante de re-
flujo, tubo de secado y conducción de evacuación de gases en
la descarga, se enfrían a -15°C 50,1 ml de cloruro de tioni-
lo (0,69 moles) y luego en el espacio de 30 minutos, bajo pre-
5 sión débilmente reducida, se mezclan con 36,2 g (0,21 moles)
de semicarbazona de éster etílico de ácido formilacético a -
una temperatura interna de -15 hasta -10°C . La solución de -
color pardo se sigue agitando a -10°C durante una hora más y
luego se diluye con 130 ml de cloroformo. El cloruro de tioni-
10 lo en exceso es mezclado cuidadosamente con 130 ml de una so-
lución saturada de bicarbonato de potasio, siendo mantenida
la temperatura entre -10° y 20°C . La fase clorofórmica es se-
parada, lavada con 50 ml de una solución saturada de bicarbo-
nato de potasio, secada sobre sulfato de magnesio y concentra-
15 da por evaporación a 40°C en el vacío de trompa de agua. El
residuo es destilado fraccionadamente.

Rendimiento: 28,6 g = 86 % de la teoría.

Punto de ebullición a 11 Torr: $95-100^{\circ}\text{C}$.

Cromatografía en capa delgada: agente eluyente $\frac{1}{1}$ acetato de
20 etilo, valor R_f 0,600.

Ejemplo 6

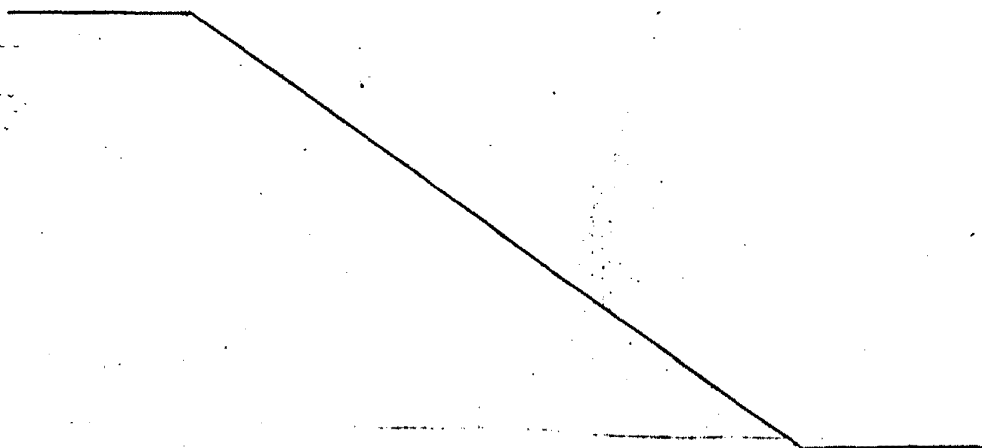
Acido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 4 litros de tres
bocas, provisto de agitador, termómetro y refrigerante de re-
25 flujo, se calientan a 90°C 152 g (1,1 moles) de carbonato de

potasio en 1 litro de agua y se mezclan con 50 g (0,5 moles) de 5-metil-1,2,3-tiadiazol. En este caso, en el espacio de una hora, se añade gota a gota a 95-100°C una solución de 158 g (1,0 moles) de permanganato de potasio en 1,5 litros de agua. Luego se sigue calentando durante 30 minutos a reflujo hasta la total decoloración de la solución de reacción, se filtra con succión el dióxido de manganeso precipitado y se lava con 1 litro de agua caliente. El filtrado es luego concentrado en vacío a 50°C hasta aproximadamente 1 litro y es acidificado a 20°C con 80 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después se extrae cuidadosamente 5 veces, cada vez con 300 ml de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo son secados sobre sulfato de magnesio y concentrados por evaporación hasta sequedad a 40°C en el vacío de trompa de agua.

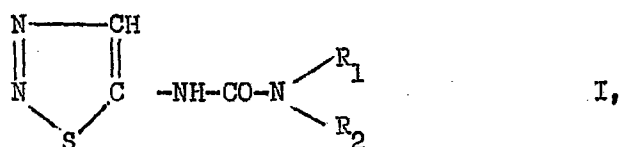
Rendimiento: 21,7 g = 33,3 % de la teoría.

Punto de fusión 106°C (descomposición).

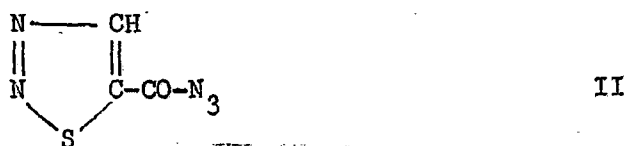


REIVINDICACIONES

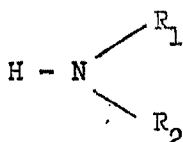
1ª.- Procedimiento para la preparación de 1,2,3-tiadiazol-5-il-ureas de la fórmula general



5 en que R₁ significa hidrógeno o alcoholo eventualmente interrumpido una o varias veces por átomos de oxígeno o de azufre, R₂ significa alcoholo eventualmente interrumpido una o varias veces por átomos de oxígeno o de azufre, un radical -
10 hidrocarbonado cicloalifático eventualmente substituído una o varias veces con alcoholo, un radical hidrocarbonado aromá-
tico, eventualmente substituído una o varias veces con alcoholo y/o con halógeno y/o con alcoholitio y/o con alcoxi y/o -
con trifluorometilo y/o con el grupo nitro, un radical hidro-
15 carbonado heterocíclico, eventualmente substituído, que contiene por lo menos un átomo de N, o R₁ y R₂ en común con el átomo de N significan el grupo morfolino, piperidino o pirro-
lidino, caracterizado porque se hace reaccionar una azida de ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la fórmula



20 con una amina de la fórmula general



III

disuelta en un disolvente orgánico inerte y el producto de -
reacción se aísla de modo en sí conocido, teniendo R_1 y R_2 -
los significados arriba indicados.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperatu-
ras de 20 hasta 180°C, preferiblemente de 50 a 120°C.

 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones ante
riores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a -
10 la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones ante
riores, caracterizado porque se hacen reaccionar cantidades
equimolares de la azida de la fórmula II y de la amina de la
fórmula general III.

15 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones ante
riores, caracterizado porque la reacción de la azida de la -
fórmula II con la amina de la fórmula general III se lleva a
cabo en una sola etapa.

 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones ante
20 riores, caracterizado porque se utiliza una azida de ácido -
1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico de la fórmula II, y no es ais-
lada desde las mezclas de reacción obtenidas.

7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_1 significa hidrógeno o alcoholo C_1-C_4 , R_2 significa alcoholo C_1-C_4 , cicloalcoholo C_5-C_8 , metil-cicloalcoholo C_5-C_8 , fenilo, halofenilo, alcohol C_1-C_4 -fenilo, alcoxi C_1-C_4 -fenilo, nitrofenilo, trifluorometilfenilo, piridilo o pirimidilo.

8ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2,3-TIADIAZOL-5-IL-UREAS"

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 AGO. 1979

Jandy