



143639

M E M O R I A     D E S C R I P T I V A

que se acompaña a la solicitud de una patente de adición en España, por veinte años, a favor de la razón social I.G. FARBENINDUSTRIE A.G., residente en Frankfurt a/M. (Alemania)

p o r

MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL

NUMERO 143.557

oooooooooooooooooooooooooooo

5     Por la patente española principal número 143.557 se protegen procedimientos para la obtención de combinaciones de pirimidina. Estos procedimientos consisten en que las amidinas de ácidos alquilcarboxílicos se condensan en las correspondientes combinaciones 6-oxipirimidínicas, con combinaciones de ester acético que además de un grupo amino-alquilo o amino-alquilo protegido o un grupo transformable en otro aminoalquilo contienen un grupo oximetileno u oximetileno esterificado, combinaciones 6-oxipirimidínicas que en la forma usual se convier-



ten en la correspondiente combinación 6-aminopirimidínica y el grupo amino eventualmente existente en posición 5 y transformable en un grupo aminoalquilo, se convierte del modo usual en este grupo.

5 Siguiendo el estudio se ha descubierto ahora que se llega a 2-alquil-4-amino-5-aminoalquilpirimidinas técnicamente muy valiosas cuando, en lugar de las combinaciones sustituidas arriba mencionadas de los ésteres del ácido acético, las combinaciones de nitrilo y ácido acético, que por un lado contienen un grupo oximetileno o un grupo oximetileno o esterificado o un grupo de éster de ácido carboxílico y por otro lado contienen un grupo aminoalquilo o un grupo aminoalquilo protegido o un radical transformable en el grupo aminoalquilo y unido al átomo *A* de carbono, se condensan con una combinación amidínica de un ácido alquilcarboxílico en 2-alquil-4-amino-pirimidinas y el grupo oxo u oxi eventualmente existente en posición 6 se transforma por los métodos conocidos en hidrógeno y el grupo existente eventualmente en posición 5 y transformable en un grupo aminoalquilo se convierte en la forma usual en este grupo.

20 Si por ejemplo la acetamidina se hace actuar sobre un acetónitrilo, que por una parte está sustituido por el radical fomilo y por otra parte por un grupo acilaminoalquilo u otro grupo transformable en el grupo aminoalquilo, se obtienen primeramente 2-alquil-4-aminopirimidinas, que en posición 5 contienen un grupo acilaminoalquilo u otro sustituyente convertible en el grupo aminoalquilo. El grupo existente en posición 5 se transforma del modo ya conocido y caracterizado en la patente 143.557 en el grupo aminoalquilo. Uno de los grupos acilaminoalquilo se saponifica por ejemplo en el grupo aminoalquilo.

25 Los otros sustituyentes que pueden convertirse en el grupo

30



- aminoalquilo son por ejemplo los grupos del éster del ácido carboxílico, de las amidas de este ácido, los del ácido alquilcarboxílico y los grupos de éster de estos ácidos y también los grupos oxi, alcoxi y oxi-ímimo-alquílicos y el cianógeno.
- 5 Los grupos del ácido alquilcarboxílico y de los esteres de este ácido se transforman primeramente en el grupo de la amida del ácido carboxílico y éste último se convierte con las reacciones desintegradoras usuales en los grupos aminoalquílicos. El grupo del éster del ácido carboxílico se transforma primero
- 10 igualmente en el grupo amida y éste en el grupo cianógeno. Los grupos cianógeno y los oxi-ímimoalquílicos se reducen preferentemente en los grupos aminoalquílicos, los grupos oxialquílicos y alcoxialquílicos se transforman pasando por el grupo halogenalquílico en el grupo aminoalquílico.
- 15 Si se condensa una combinación amidínica de un ácido alquilcarboxílico con un acetonitrilo, que por un lado está sustituido por un grupo de éster del ácido carboxílico y por otro lado por un grupo aminoalquilo o aminoalquilo protegido o por un radical convertible en el grupo aminoalquilo, entonces se obtienen primeramente
- 20 2-alquil-4-amino-6-oxipirimidinas, que en posición 5 contienen un grupo aminoalquilo o aminoalquilo protegido o un radical convertible en el grupo aminoalquilo. En estas combinaciones se sustituye por un lado el grupo 6-oxi primero por halógeno, por ejemplo mediante actuación de halogenuros del fósforo, y luego por hidrógeno mediante actuación de medios reductores, por ejemplo polvo de cinc y por otro lado un radical eventualmente existente en posición 5 y convergible en el grupo
- 25 aminoalquilo se transforma en este grupo del modo arriba especificado.

#### Ejemplo I



dina clorhídrica se hierven con una disolución de 10 g de sodio en 20 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto durante 4 horas. Después se agregan 200 cm<sup>3</sup> de agua y ácido acético un poco diluido y se separa cristalizado el éster 2-metil-4-amino-6-oxipirimidina-5-acético. La combinación puede recrystalizarse en ácido acético al 80 %.

41 g de este producto de condensación se hierven durante 3 horas con 400 cm<sup>3</sup> de oxicloriguro de fósforo. Asi se disuelve. El exceso de oxicloriguro de fósforo se separa por destilación a presión reducida, el residuo se trata con agua y amoniaco enfriándose y se extrae con cloroformo. Después de evaporar el disolvente se calienta a ebullición con 1 litro de alcohol y 500 cm<sup>3</sup> de agua. Después se añaden 120 g de polvo de cinc y se hierve todavía 4 horas. Se aspira separando del lodo de cinc, se evapora a sequedad, se digiere en frío con disolución de carbonato potásico y se extrae con cloroformo. Después de evaporar el disolvente queda el éster 2-metil-4-aminopiridimidina-5-acético en cristales prismáticos incoloros, que se recrystalizan en benzol. Punto de fusión 168°.

15 g de esta combinación se calientan a 120-130° en el autoclave durante 8 horas con 120 cm<sup>3</sup> de amoniaco con alcohol metílico al 20 %. Después de enfriar se separa por aspiración y se lava con un poco de alcohol metílico. La 2-metil-4-aminopirimidina-5-acetamida funde a 250°. La ulterior elaboración en la 2-metil-4-amino-5-aminometil-pirimidina se efectua del modo descrito en la patente principal 143.557.

#### Ejemplo 2

A una disolución de 100 partes de etoximetilenomalonitrilo (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 55, 3.441) en alcohol se agrega a gotas y enfriando con hielo una disolución



de 78 partes de hidrocioruro de acetamidina en alcohol, tratada primero con la cantidad calculada de etilato de sodio y filtrada. Después de reposar 12 horas se separa por filtración la 4-amino-5-ciano-metilpirimidina formada. Por recristalización en alcohol se obtienen unas agujas finas enfieltradas que funden a 249°. El picrato cristaliza en agua en agujas que funden a 215° con descomposición.

10 10 partes de 4-amino-5-ciano-2-metilpirimidina se disuelven en ácido acético cristalizable, se agrega el mismo volumen de ácido clorhídrico-ácido acético cristalizable y 10 partes de catalizador de carbono y paladio (1:4) y se agita con hidrógeno. Después de 2 horas se fijan 2 mol. de hidrógeno. Se diluye con igual volumen de agua, se filtra y la disolución se evapora al vacío a sequedad. El dihidrocioruro de la 2-metil-4-amino-5-aminometilpirimidina formado se recristaliza en alcohol acuoso. Funde a 268°. El rendimiento es cuantitativo. El picrato funde a 224,5° con descomposición.

20 La correspondiente combinación 2-etílica se obtiene empleando 90 partes en peso de hidrocioruro de propioamidina en lugar de 78 partes en peso de hidrocioruro de acetamidina. La 4-amino-5-ciano-2-etilpirimidina entonces formada funde a 198°.

25 La reducción catalítica en la forma arriba indicada produce la 2-etil-4-amino-5-aminometilpirimidina, cuyo dihidrocioruro funde a 115°. La base libre forma con benzaldehído una combinación muy poco soluble en éter.

### Ejemplo 3

23 g de sodio se disuelven en 2 litros de alcohol anhidro y junto con 170 g de fenilacetamidina clorhídrica y 199 g de éster del ácido cianosulfínico se hierven durante 6 horas. La disolución alcohólica se acidifica con ácido clorhídrico y el



alcohol se expulsa con vapor de agua. El residuo acuoso se alcaliniza con lejía de sosa caústica y se agita 3 veces con éter. De la disolución acuosa se precipitan con ácido acético cristales que funden por encima de 300° y que son el éster 2-bencil-4-amino-6-oxipirimidina-5-acético.

5

50 g de esta substancia se hierven durante hora y media con 200 cm<sup>3</sup> de oxiclорuro de fósforo. La disolución clara se descompone con agua de hielo y se neutraliza con acetato de sodio. Luego se agita por 3 veces con cloruro de metileno y éste último se trata con lejía de sosa cáustica y agua. Después de secar y destilar el cloruro de metileno quedan cristales del éster 2-bencil-4-amino-6-cloro-pirimidina-5-acético que funden a 136°. Pueden recristalizarse en acetona.

10

20 g de esta substancia se hierven con 3 litros de agua y 200 g de polvo de cinc durante 5 horas. El polvo de cinc se aspira en caliente y la disolución se priva del cinc con ácido sulfhídrico. Después de eliminar el precipitado de sulfuro, la disolución se concentra al vacío a pequeño volumen y se satura de carbonato potásico. Los cristales precipitados se separan por aspiración y se recristalizan en acetona. Funden a 130°. Se obtiene el éster 2-bencil-4-amino-pirimidina-5-acético.

15

20

10 g de esta substancia se calientan a 100° en el autoclave durante 3 horas con 200 cm<sup>3</sup> de amoniaco metilalcohólico. Después de enfriarse separan por aspiración los cristales separados y se recristalizan en alcohol. Así se obtiene la 2-bencil-4-amino-pirimidina-5-acetamida que funde a 239°. Del modo descrito en el ejemplo 5 de la patente principal se convierte en la 2-bencil-4-aminopirimidil-5-metilamina clorhídrica que funde a 261° (con descomposición).

25

#### Ejemplo 4

30

40,7 g de etoximetilenomalodinitrilo se disuelven en 100 cm<sup>3</sup>



de alcohol absoluto y se enfrían a  $+ 5^{\circ}$ . Dentro de una hora se agrega a gotas una disolución fría de 7,7 g de sodio en 150  $\text{cm}^3$  de alcohol absoluto, a la que se han incorporado 56,7 g de fenilacetamida clorhídrica. Después se agita a  $20^{\circ}$  durante 12 horas. El precipitado se separa por aspiración y se disuelve en clorhídrico diluido. Después de clarificar con carbón animal la disolución se trata con acetato sódico hasta desaparecer la reacción ácida al congo. Los cristales separados se recrystalizan en metanol. Así se obtienen agujas blancas de la 2-bencil-4-amino-5-cianopirimidina con punto de fusión  $180^{\circ}$ .

5,3 g de esta sustancia se disuelven en 50  $\text{cm}^3$  de ácido clorhídrico normal y se agregan 50  $\text{cm}^3$  de metanol. La disolución se agita en atmósfera de hidrógeno con 0,5 g de paladio coloidal, hasta que se fijan unos 1.300  $\text{cm}^3$  de hidrógeno. Luego se separa del catalizador por aspiración y se concentra a sequedad la disolución a presión reducida. El residuo se recrystaliza en alcohol-eter hasta que tenga el punto de fusión de  $261^{\circ}$ . Así se obtiene la sal clorhídrica de la 2-bencil-4-amino-pirimidina-5-metilamina.

#### Ejemplo 5

Una disolución de 22 g de sodio en 500  $\text{cm}^3$  de alcohol absoluto se hierve durante 4 horas hasta reacción neutra con 106,5  $\text{cm}^3$  de éster cianoacético y 239,5 g de bromometilftalimida. El alcohol se expulsa luego con vapor de agua y el aceite remanente se recoge en cloruro de metileno. Después de secar y destilar el disolvente queda el éster ftalimidoetilcianoacético como aceite rojizo. 262 g de este producto bruto se hierven durante 6 horas con 86,7 g de acetamida clorhídrica y una disolución de 21,1 g de sodio en 500  $\text{cm}^3$  de alcohol ab-



soluto. Después la mezcla de reacción se acidula débilmente y el alcohol se expulsa con vapor de agua. El residuo volátil se trata con lejía de sosa cáustica y agitando con éter se separa de las porciones no disueltas. De la disolución acuoso-alcalina se precipitan después de acidular con ácido acético, poco a poco cristales de la 2-metil-4-amino-5-ftalimidoetil-6-oxipirimidina con punto de fusión  $317^{\circ}$ . 43 g de esta combinación se hierven durante 4 horas con  $250 \text{ cm}^3$  de oxiclورو de fósforo. La disolución clara se concentra a presión reducida y después se descompone con agua de hielo. La disolución clorhídrica se neutraliza con acetato de sodio y el precipitado se separa por aspiración. Luego se digiere repetidas veces con lejía diluída de sosa cáustica enfriada con hielo y se aspira. Las porciones insolubles se recristalizan en alcohol. Así se obtiene la 2-metil-4-amino-5-ftalimidoetil-6-cloropirimidina en cristales blancos que funden a  $231^{\circ}$ . 10 g de esta combinación se calientan al baño maría durante 4 horas con  $50 \text{ cm}^3$  de hidrato de hidracina. De la disolución al principio clara se separan luego cristales que se separan por aspiración. Se digieren con ácido clorhídrico diluído y se aspiran. Las porciones insolubles son hidracida del ácido ftálico. Del filtrado se precipita con ácido pícrico un picrato que después de recristalizar en agua funde a  $195-196^{\circ}$ . Es el picrato de la 2-metil-4-amino-6-hidracino-5-aminoetil-pirimidina. 5 g de esta combinación se muelen con  $50 \text{ cm}^3$  de ácido sulfúrico diluído y para eliminar el ácido pícrico se extrae repetidas veces con éter. La disolución sulfúrica incolora se calienta a  $60^{\circ}$  y se trata poco a poco con un exceso de sulfato de cobre. Después de varias horas cesa el desprendimiento de nitrógeno. Se separa el cobre de la disolución con ácido sulfhídrico y el filtrado claro se precipita con ácido pícrico. Se obtienen cristales amarillos que funden a  $229^{\circ}$ . Del picrato se



obtiene en la forma usual un cloruro que funde a 264°. Es el hidrocioruro de la 2-metil-4-amino-5-aminoetil-pirimidina.

Ejemplo 6

250 g de la sal cúprica del oximetilenomalodinitrilo se agitan a la temperatura del local durante 5 días con 94,5 g de acetamidina clorhídrica y 5 litros de alcohol. Después el alcohol se destila a presión reducida y el residuo se recoge en ácido clorhídrico diluído. Se elimina el cobre de la disolución con ácido sulfhídrico y el filtrado claro del precipitado de sulfuro se trata con acetato de sodio hasta que desaparece la reacción ácida al congo. La 2-metil-4-amino-5-cianopirimidina precipita entonces en cristales que después de recrystalizar en alcohol diluído, funden a 215°. La ulterior elaboración se efectua como en el ejemplo 2.

La sal de cobre empleada como material de partida se prepara de la siguiente manera: 94 g de etoximetilenomalodinitrilo se digieren con 500 cm<sup>3</sup> de agua. Gota a gota, y agitando vívamente se agrega 1 litro de lejía de sosa cáustica normal. Enfriando con hielo se mantiene la temperatura a 10-20°. Al final se incorpora a la disolución neutra una disolución acuosa de 125 g de acetato de cobre. Se separa la sal cúprica del oximetilenomalodinitrilo en cristales verde-grises que luego se siguen trabajando convenientemente.

N O T A.  
=====

La presente patente de adición comprende las siguientes reivindicaciones:

25 1.- Mejoras en el objeto de la patente principal número



143.557 caracterizadas porque con una combinación amidínica de un ácido alquilcarboxílico se condensan en 2-alkil-4-amino-pirimidinas las combinaciones de nitrilo del ácido acético que por una parte contienen un grupo oximetileno o un grupo oximetileno esterificado a un grupo de éster del ácido carboxílico y por otro lado, contienen un grupo aminoalquilo o aminoalquilo protegido o un radical transformable en este grupo aminoalquilo y unido al átomo de carbono  $\alpha$  y el grupo oxo u oxi eventualmente existente en posición 6 se transforma por los métodos conocidos en hidrógeno y el grupo eventualmente existente en posición 5 y convertible en un grupo amino-alkilo, se convierte en este grupo del modo usual.

2.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 143.557.- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de diez hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 14 de mayo de 1937.