



24.9.38

SR. JEFE DEL REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

1.002

~~145960~~

D. Juan GOMEZ ACEBO Y MODET, Agente Oficial de la Propiedad Industrial, socio de la razón social CLARKE MODET Y CIA., Agencia General de Patentes y Marcas, inscrita en el registro de sociedades establecido en el Estatuto de la Propiedad Industrial con oficinas provisionales en San Sebastián, calle de Vergara, 6-1<sup>a</sup>, en nombre y representación de la Sdad. I.G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad alemana y residencia habitual en Frankfurt a Main (Alemania), que tengo acreditada en el expediente de solicitud de registro de la patente de invención, por veinte años, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE PIRIMIDINA", con prioridad de la patente alemana J 54 682 IVA/12 p del 31 de Marzo de 1936, presentada ante la Jefatura de Industria de Guipúzcoa en San Sebastián, a las 11,40 horas del día 3 Agosto de 1938, a V.S. con el debido respeto y consideración expone:-

Que no habiendo sido dada a la publicidad todavía, la memoria descriptiva acompañada a la solicitud de registro de ésta patente, y teniendo ésta algunos errores, formula la presente instancia, para que sean sustituidos los ejemplares de la misma, por los tres adjuntos, en los que están subsanados los errores referidos y

SUPLICO A V.S., que teniendo por presentada ésta instancia, se sirva tener por rectificada la memoria descriptiva, anulando los ejemplares acompañados a mi solicitud de fecha 3 de Agosto 1938, y sustituyéndolos por los adjuntos, uniendo todo ello al expediente de su razón, a los efectos oportunos.

San Sebastián 24 de Septiembre de 1938

III AÑO TRIUNFAL

CLARKE MODET Y CIA

de PATENTES

145960



CLARKE, MOSEY & CO

MEMORIA DESCRIPTIVA

para

solicitar una PATENTE de INVENCION por VEINTE años, en ESPAÑA, por un "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE PIRIMIDINA", a favor de la razón social I.G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, domiciliada en Frankfurt a Main (Alemania).

-----ooOOoo-----

Se ha descubierto que se logra obtener las 2-alquil-4-amino-5-amino-alquil-pirimidinas técnicamente valio-

5 sas haciendo reaccionar amidinas de ácidos alquil-carboxílicos, incluso los aralquílicos, con compuestos de ésteres acéticos conteniendo aparte de un grupo amino-alquílico, eventualmente protegido, o uno transformable en amino-alquílico, un grupo de oximetileno u oximetileno eterificado, para condensarlos en el correspondiente compuesto de 6-oxipirimidina, convirtiendo éste, según el método general, en el correspondiente compuesto de 6-amino-pirimidina, y haciendo pasar ordinariamente en grupo amino-alquílico el convertible en tal, existente posiblemente en posición " 5 ". A temperatura ordinaria o elevada se efectúa la condensación, convenientemente en presencia de disolventes o diluyentes y en general

10 con adición de medios que actúan de manera condensadora, con preferencia fijadores de ácidos, por ejemplo, alcoholatos, carbonatos, e hidróxidos metálicos etc. El compuesto de éster acético puede emplearse también en forma de sus combinaciones metálicas. La transformación del grupo de 6-oxi en el grupo de amino se efectúa lo más sencillamente, haciendo pasar el grupo hidroxílico en halógeno, por ejemplo mediante los halogenuros del fósforo y sustitución del átomo de halógeno por amoníaco, aminas primarias o secundarias. Los

15 substituyentes protegidos amino-alquílicos de los compuestos de éster acético representan por ejemplo los grupos substituídos de acilo, v. gr. compuestos ftalimidocalquílicos. Substituyentes que puedan ser pasados al grupo amino-alquílico son por ejemplo, grupos de ésteres de ácidos carboxílicos, de amidas de ácidos carboxílicos, de ácidos alquil-carboxílicos y de ésteres de los mismos. Además, grupos oxi-

20

25

30



CLARKE, MODET Y C.<sup>o</sup>

alquílicos y alcoxi-alquílicos y el grupo cianógeno. Los grupos del ácido alquil-carboxílico y de sus ésteres se convierten primero en el grupo de amida del ácido carboxílico, transformando éste último, según las reacciones de degradación corrientes, a los grupos amino-alquílicos.

El grupo éster del ácido carboxílico se transforma igualmente en primer lugar en el grupo de amida, y éste en el grupo de cianógeno. Grupos de cianógeno se reducen a los grupos aminoalquílicos, y grupos oxialquílicos y alcoxialquílicos se transforman en el grupo halógeno-alquílico y éste, dado el caso, en el grupo aminoalquílico.

E J E M P L O 1.

\*\*\*\*\*

128 grs. clorhidrato de acetamidina se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto juntos con 269 grs. éster del ácido formil-succínico y se hierven durante 6 horas con una solución de 32 grs. de sodio en 500 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto. La solución caliente se separa del cloruro de sodio precipitado mediante filtración, separándose durante el enfriamiento agujas incoloras del éster del ácido 2-metil-4-oxipirimidil-5-acético, con punto de fusión a 176°. 100 grs. de ésta combinación se hierven durante 30 minutos con 400 cm<sup>3</sup> de oxiclорuro de fósforo. Después y con presión disminuída se expulsa por destilación el oxiclорuro de fósforo excesivo, descomponiéndose el residuo con agua helada. La solución ácida se hace, mediante amoníaco, alcalina y se extrae agitando repetidas veces con éter. La solución etérica



50

55

se deshidrata y se hace evaporar. Con presión de 4 mm. y a 110° entra en ebullición el residuo. El destilado se solidifica cristalino y funde a 40 - 41°. Representa el éster del  
60 ácido 2-metil-4-cloro-pirimidil-5-acético.\*

En el autoclave, durante 10 horas y a 120 - 130° se calientan 45 grs. de ésta combinación con 380 cm<sup>3</sup> de amoníaco metilalcohólico a 25 %. Después del enfriamiento se aspiran los cristales eliminados, recristalizándose en el alcohol acuoso. La amida 2-metil-4-aminopirimidil-5-acética  
65 obtenida, forma agujas incoloras con punto de fusión a 250°. En una solución de 16 grs. de bromo y en 200 cm<sup>3</sup> lejía 2.5 veces normal de potasa cáustica se disuelven 16,6 grs. de dicha combinación. Agréganse luego 50 cm<sup>3</sup> de lejía de potasa cáustica al 50 %. La mezcla reactiva se calienta durante una hora en el baño maría. Luego de enfriamiento se deseca la solución etérica y se la priva del éter. El residuo sublima en el vacío en forma de sólidos rombos fusibles a 132°. Los  
75 cristales representan la 2-metil-4-amino-5-aminometil-pirimidina. El picrato indica el punto de fusión 224° - 225°; el clorhidrato funde, a 268° C., descomponiéndose.

El mismo compuesto puede también, y por medio de la degradación de Curtius, convertirse del éster etílico del ácido 2-metil-4-oxi-pirimidil-5-acético y a través de la hidracida 5-acética, en la combinación 5-aminometílica, sustituyéndose después, como arriba, el grupo hidroxílico en la  
80 posición 4 por el grupo de amino.

Si en lugar de acetamidina clorhídrica se emplea la cantidad equivalente de propionamidina clorhídrica, trabajan-



CLARKE MODEL Y Co.

85 do en lo demás como ya aludido, se obtiene, a través del éster del ácido 2-etil-4-oxipirimidil-5-acético (punto de fusión 164 grados), el éster del ácido 2-etil-4-clorepirimidil-5-acético (punto de ebullición a 2-3 mm. de presión : 126 - 127<sup>o</sup>) y la 2-etil-4-aminopirimidil-5-acetamida (punto de fusión 236<sup>o</sup>) el clorhidrato de la 2-etil-4-amino-5-aminometil-  
90 pirimidina en cristales incoloros que funden entre 248 y 250 grados, descomponiéndose.

E J E M P L O 2.

\*\*\*\*\*

43,2 grs. de éster etoximetilenomalónico se hier-  
ven durante 5 horas con 20 grs. acetamida clorhídrica en  
solución de 4,6 grs. de sodio en 200 cm<sup>3</sup> alcohol. Se aspira  
en caliente. Durante el enfriamiento se cristaliza la 2-me-  
til-4-oxi-5-carbetoxi-pirimidina que funde a 192<sup>o</sup>. Mediante  
cocción durante dos horas, a presión de 3 mm. con la quintu-  
ple cantidad de oxicloloruro de fósforo se hace pasar el com-  
puesto a la 2-metil-4-cloro-5-carbetoxipirimidina del punto  
de ebullición a 102 grados (a 3 mm. de presión). Así se pro-  
duce, al calentar a unos 120<sup>o</sup> (en autoclave cerrado) y con  
cantidad veinte veces multiplicada de amoníaco metilalcohó-  
lico, la amida del ácido 2-metil-4-amino-pirimidil-5-carbo-  
xílico, fusible a 262<sup>o</sup>; ésta se agita, al añadir paladio co-  
loidal con hidrógeno, en ácido sulfúrico normal. Luego de  
filtrar el catalizador se separa el ácido sulfúrico mediante  
barita, y se evapora el filtrado. Con la adición de ácido



95

CLARKE, MOEY & CO

100

105

110 clorhídrico alcohólico se obtiene la sal clorhídrica de la 2-metil-4-amino-5-aminometil-pirimidina. Funde a 268 - 269°.

E J E M P L O 3.

\*\*\*\*\*

216 grs. de éster del ácido formilglutárico (punto de ebullición a 115° con presión de 3 mm., sal de cobre, punto de fusión a 125°) se condensan con 96 grs. de acetamidina clorhídrica en la solución de 23 grs. de sodio en 1 litro de alcohol absoluto. El éster atílico del ácido 2-metil-4-oxi-pirimidina-5-propiónico formado funde a 111°.

Con oxiclорuro de fósforo se obtiene, según el modo de trabajo descrito en el ejemplo N° 1, el compuesto de 4-cloro con punto de ebullición de 130 a 131° a presión de 4 mm. Al calentar con amoníaco metil-alcohólico a 120° (en auto-clave cerrado) se produce una mezcla, de la cual puede separarse con lejía diluida, un sub-producto aún no investigado,

125 con punto de fusión a 243°. La parte insoluble es la amida del ácido 2-metil-4-amino-pirimidil-5-propiónico con punto de fusión a 195 - 200°. De ello nace, mediante degradación de Hoffmann (véase las condiciones de reacción en el ejemplo N° 1) la 2-metil-4-amino-5- (  $\beta$  -aminoetil) pirimidina. La sal clorhídrica funde a 264° y el picrato a 220°.

E J E M P L O 4.

\*\*\*\*\*

A 2,5 grs. de sodio y 50 cm<sup>3</sup> de éter seco se agrega, gota a gota la mezcla de 23 grs. de éster etílico del



CLARKE, MODET & Co.

125

130

- 135 ácido  $\gamma$ -fenoxi-butírico y 9 grs. éster etílico del ácido fórmico, de manera que el éter quede hirviendo. Después de alguna agitación se precipita el compuesto sódico del éster etílico del ácido  $\alpha$ -formil- $\gamma$ -fenoxibutírico en forma sólida. Se aspira, se lava con éter y se disuelve el compuesto sódico con agua, precipitándose el éster etílico libre del ácido  $\alpha$ -formilo- $\gamma$ -fenoxi-butírico con ácido clorhídrico. El aceite se disuelve en éter, evaporándose el disolvente. Durante 5 horas se hierve al reflujo el residuo con 5 grs. acetamida clorhídrica y una solución de 1 gr. de sodio y 50 cm<sup>3</sup> alcohol. Se aspira en caliente del cloruro de sodio y se concentra. Con ello se cristaliza la 2-metil-4-oxi-5-( $\beta$ -fenoxi-etil) pirimidina que funde a 138°.
- 145 12 grs. de esta combinación se hierven con 80 cm<sup>3</sup> ácido bromhídrico (d=1,5) durante 4 horas al reflujo. Luego con presión disminuída se evapora hasta sequedad pasándose el fenol segmentado junto con el ácido bromhídrico. El residuo se hierve con 60 cm<sup>3</sup> de oxiclорuro de fósforo durante una hora al reflujo. El exceso de oxi-cloruro de fósforo se separa mediante destilación, descomponiéndose el residuo con agua helada y amoníaco. Se disuelve en éter y se destila. Así se obtiene
- 155 la 2-metil-4-cloro-5-( $\beta$ -brometilo) pirimidina con punto de ebullición a 111°, a la presión de 3 mm. En el autoclave y a 120° se calientan durante 5 horas 4 grs. de este compuesto con 60 cm<sup>3</sup> amoníaco metil-alcohólico al 20 %. Se evapora a seco, se hace hervir el residuo con acetona, evaporándose ésta y haciéndose pasar el residuo con ácido clorhídrico alcohólico al clorhidrato. Este funde a 266° y posee las propiedades indicadas en el ejemplo N° 3.
- 160



CLARKE, MODET Y CIA

E J E M P L O 5.<sup>o</sup>

\*\*\*\*\*

23 grs.<sup>o</sup> de sodio se disuelven en 2 litros de alcohol absoluto y se hierven durante 6 horas con 202 grs.<sup>o</sup> de éster del ácido formil-succínico y 170 grs. fenil-acetamidina clorhídrica. Después del enfriamiento en agua helada, los cristales se aspiran y se disuelven en lejía de sosa cáustica.<sup>o</sup> Con ácido acético se precipitan de ésta solución cristales blancos con punto de fusión a 175 grados.<sup>o</sup> La substancia es el éster 2-bencil-4-oxi-pirimidina-5-acético.

190 grs. de ésta substancia se hierven durante 4 horas con 500 cm<sup>3</sup> de oxi-cloruro de fósforo.<sup>o</sup> A presión disminuida se priva la solución clara del oxiclорuro de fósforo excesivo,<sup>o</sup> descomponiéndose el residuo con agua helada.<sup>o</sup> La solución acuosa se neutraliza con acetato de sodio y se extrae, agitando,<sup>o</sup> tres veces con éter.<sup>o</sup> La solución etérica se extrae agitando con lejía de sosa cáustica hasta la reacción alcalina persistente, lavándose con agua y secándose mediante sulfato de sodio.<sup>o</sup> Después de la evaporación del éter queda un aceite que, por la presión de 3 mm. y a 188 grados, entra en ebullición. Es el éster 2-bencil-4-clorpirimidina-5-acético.

50 grs.<sup>o</sup> de ésta substancia con 500 cm<sup>3</sup> de amoníaco metil-alcohólico saturado se calientan durante 5 horas a 100<sup>o</sup> en el autoclave.<sup>o</sup> Luego de enfriamiento se aspiran los cristales separados, recristalizándose en el alcohol. Así, se obtiene la 2-bencil-4-amino-pirimidina-5-acetamida en forma de cristales blancos con el punto de fusión a 239 grados.



CLARKE, MOORE & CO

185

190

24,2 grs. de ésta substancia se disuelven dentro de un frasco de agitación y en 5 litros de agua caliente, enfriándose la solución después a 5 grados. Durante una hora se introduce gota a gota una solución de 16 grs. de bromo y 224 cm<sup>3</sup> lejía de potasa cáustica a 10 %, manteniéndose la mezcla durante 4 horas a ésta temperatura. Después y por una hora se calienta en vapor de agua hirviente. Luego de enfriamiento a 20° se remueve 5 horas con 20 grs. benzaldehido y 50 cm<sup>3</sup> éter. Después de esto se habrán separado los cristales, que se aspiran y lavan con éter. El compuesto de benzaldehido se amasa con ácido clorhídrico normal y se destila con vapor de agua hasta que todo el benzaldehido haya sido arrastrado al vapor. A presión disminuída se lleva a seco la solución acuosa clara, disolviéndose el residuo cristallino en alcohol y precipitándose con éter. Así se obtienen cristales de la 2-bencil-4-amino-pirimidil-5-metilamina clorhídrica con el punto de fusión a 261° (con descomposición).



CLARKE-MOODY & CO

E J E M P L O 6.

\*\*\*\*\*

249 grs. de éster del ácido  $\alpha$ -formilo- $\beta$ -benzoilamino-propiónico se hierven durante 6 horas con 94,5 grs. acetamidina clorhídrica y una solución de 23 grs. sodio en 500 cm<sup>3</sup> alcohol absoluto. La solución se acidula luego con ácido acético destilándose el alcohol a presión disminuída. El residuo se disuelve en lejía de sosa cáustica. Las porciones insolubles se extraen agitando con cloruro metilénico. Al acidular se precipitan de la solución acuosa,

- 220 cristales blancos de la N-(2-metil-4-oxi-pirimidil-5-metil) benzoilamina con punto de fusión a 223°. 163 grs. de éste compuesto se agregan a 1 litro oxi-cloruro de fósforo y se hierven por 90 minutos con refrigeración al reflujo. La solución clara se priva a presión disminuída del oxi-cloruro de fósforo excesivo, descomponiéndose el residuo con agua helada. La solución clorhídrica se neutraliza con acetato de sodio y se extrae agitando 4 veces con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava con lejía de sosa cáustica y agua y se deshidrata por intermedio de carbonato potásico. Luego de destilar queda un residuo sólido de N-(2-metil-4-cloropirimidil-5-metil)-benzoilamina. Recristalizada en acetona se obtiene la substancia en cristales con punto de fusión a 209°. 10 grs. de ésta substancia se calientan a 100° y en el autoclave, con 250 cm<sup>3</sup> amoníaco metilalcohólico durante 4 horas. Luego de evaporación del disolvente queda un residuo semisólido que se disuelve en ácido clorhídrico diluído y se clarifica en negro animal.
- 225 Después de la adición de acetato de sodio se precipitan de la solución clara cristales de la N-(2-metil-4-aminopirimidil-5-metil)-benzoilamina. Recristalizados en alcohol, funden a 223°. 5 grs. de ésta substancia se hierven en baño maría durante 2 horas bajo refrigeración al reflujo, con 100 cm<sup>3</sup> lejía de sosa cáustica alcohólica normal. El alcohol se elimina por destilación tratándose el residuo con ácido clorhídrico diluído. El ácido benzoico no disuelto se extrae con éter, llevándose a seco la solución acuosa bajo presión disminuída. El residuo se extrae con alcohol por ebullición,



CLARKE, MODET Y C<sup>o</sup>

225

245 añadiéndose éter a la solución alcohólica. Así se obtienen cristales de la sal clorhídrica de la 2-metil-4-amino-5-aminometil-pirimidina, que después de disolver y precipitar en éter<sup>y</sup>/una mezcla de alcohol funden a 268°.

E J E M P L O 7.<sup>o</sup>

=====

250 Sobre 20,2 grs. de éster del ácido formil-succínico y 10 grs. clorhidrato de acetamidina se vierte una solución etéreo-alcohólica de etilato potasio, (4 grs. potasio) dejándose la mezcla con una frecuente agitación encerrada y en reposo por el tiempo de una semana. Luego se separa por destilación el éter y se hace calentar a 100°. De la solución filtrada se separa luego al estado cristalino el éster 2-metil-4-oxipirimidil-5-acético, con punto de fusión a 178 grados.

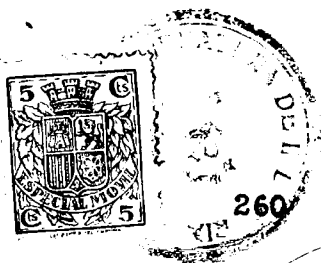
El mismo compuesto se obtiene mediante cocción de 23,4 grs. de sal de cobre de éster del ácido formil-succínico (punto de fusión a 138°) con 10 grs. clorhidrato de acetamidina en 100 cm<sup>3</sup> alcohol durante 8 horas, evaporación del alcohol y extracción del residuo con éster etilacético. El tratamiento ulterior se efectúa según el ejemplo número 1.

265

E J E M P L O 8.<sup>o</sup>

=====

Durante 10 horas y a 120 - 130° se calientan en el autoclave 71 gramos de éster 2-metil-4-cloropirimidil-



CLARKE, MODET Y C<sup>o</sup>

270 5-acético (compárese con ejemplo 1) con 650 cm<sup>3</sup> de solución metilalcohólica a 25 % de metilamina. El contenido se evapora a seco y se extrae al calor con acetona. Al concentrar la solución de acetona se obtiene la metil-amida del ácido 2-metil-4-metilamino-pirimidil-5-acético en forma de cristales y con punto de fusión a 156°. Si se hierve éste compuesto con solución acuosa de hidróxido de bario hasta que no se escape ya ninguna metil-amina, precipitando el bario con ácido sulfúrico y concentrando la solución, entonces y durante el enfriamiento cristaliza el ácido 2-metil-4-metilamino-pirimidil-5-acético con punto de fusión de 217°. El ácido se esterifica con ácido clorhídrico alcohólico de manera corriente, haciendo pasar el éster mediante calentamiento con amoníaco metilalcohólico al 20 %, en la amida del ácido 2-metil-4-metilamino-pirimidil-5-acético con punto de fusión a 196°. 18 grs. de ésta combinación se remueven con una solución de 285 16 grs. bromo en 250 cm<sup>3</sup> de lejía 2 veces normal de potasa cáustica hasta su disolución. La solución se calienta durante 5 horas a 100°. Se satura con carbonato de potasio y se extrae repetidas veces con éter. El extracto de éter se destila. A presión de 3 mm. y a 130° entra en abullición la 290 2-metil-4-metilamino-5-aminometil-pirimidina. La sal clorhídrica funde a 273°.



CLARKE, MODET Y C<sup>o</sup>

#### REIVINDICACIONES

1).- Procedimiento para la obtención de compuestos de pirimidina, caracterizado porque se condensan amidinas

295 de ácidos alquil-carboxílicos, con compuestos de éster acético conteniendo, a más de un grupo amino-alquílico, eventualmente protegido, o grupo transformable en uno amino-alquílico, un grupo de oxi-metileno u - oxi-metileno eterificado, para obtener el correspondiente compuesto de 6-oxipirimidina, transformando ésta, según el método usual, en el correspondiente compuesto de 6-amino-pirimidina, y convirtiendo, de la manera conocida esencialmente en grupo aminoalquílico el transformable en éste, que existe eventualmente en posición 5.

305 2).- Procedimiento para la obtención de compuestos de pirimidina, con arreglo a la presente memoria descriptiva y reivindicación anterior.



-----000000-----

24 Feb. 28  
CLARKE, MODET Y CO