



SR. JEFE DEL REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

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, 6-1º, en nombre y representación de 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 del certificado de adición, por "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL", <sup>n.º 145.960</sup> con prioridad de la patente alemana J 55.017 IVa/12 p del 14 Mayo de 1936, presentada ante la Jefatura de Industria de Guipúzcoa en San Sebastián a las 12,20 horas del día 11 de 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 éste certificado, y teniendo éste 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

SUPLICOS A V.S., que teniendo por presentada ésta instancia, se sirva tener por rectificadas la memoria descriptiva, anulando los ejemplares acompañados a mi solicitud de fecha 11 de Agosto 1938, y sustituyéndolos por los adjuntos, uniendo todo ello al expediente de su razón, a los efectos oportunos.

San Sebastián 4 de Octubre de 1938

III AÑO TRIENAL



MEMORIA DESCRIPTIVA

para

solicitar un CERTIFICADO de ADICION a la patente principal sin número todavía presentada ante la Jefatura de Industria de Guipúzcoa en San Sebastián, a las 11,40 horas del día 3 de Agosto de 1938, 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).

====oo00oo====

*CLARKE*

*n. 145,960*

En la patente principal se protegen procedimientos para la obtención de compuestos de pirimidina. Los procedimientos consisten en que se condensan amidinas de ácidos alquilo-carboxílicos con compuestos de ésteres acético, los cuales, aparte de un grupo amino-alquílico, eventualmente protegido, a un grupo transformable en uno amino-alquílico, contienen un grupo oximetilenico u - oximetilenico eterificado en los correspondientes compuestos de 6-oxipirimidina, convirtiendo éste, según el modo usual, en el correspondiente compuesto de 6-amino-pirimidina y haciendo pasar del modo usual en grupo amino-alquílico el susceptible de tal transformación, que existe eventualmente en posición -5.

Ahora bien, en la elaboración ulterior se comprobó que se logra obtener las 2-alquil-4-amino-5-aminoalquil-pirimidinas técnicamente valiosas también cuando, en lugar de los compuestos substituídos antes mencionados de ésteres del ácido acético, se condensan compuestos de nitrilos del ácido acético, que por una parte contienen un grupo oximetilenico o bien oximetilenico eterificado o un grupo de éster carboxílico, y por otra, un grupo amino-alquílico, respectivamente amino-alquílico protegido, o también, combinado al átomo de carbono  $\alpha$  un radical transformable en el grupo amino-alquílico, con un compuesto de amidina de un ácido alquilo-carboxílico a 2-alquil-4-amino-pirimidinas y se convierte, conforme a los conocidos métodos, el grupo oxo u oxi que existe eventualmente en posición 6, en hidrógeno y el grupo transformable en un grupo amino-alquílico, existente eventualmente en posición 5, se transforma según el método corriente en éste grupo.



CLARKE, MODET Y. CO.

30 Si se deja actuar, por ejemplo, acetamidina sobre un acetonitrilo, que de un lado va substituído por el radical de formilo y de otro por un grupo acilamino-alquílico, o un grupo transformable en el grupo amino-alquílico, se obtienen en primer lugar 2-alkil-4-amino-pirimidinas que en  
35 posición de -5- contienen un grupo acil-amino-alquílico, respectivamente otro substituto transformable en el grupo amino-alquílico. El grupo en posición de -5 se transforma en el grupo amino-alquílico, según el método ya caracterizado en la solicitud de la patente principal. Se saponifica por ejemplo un grupo acil-amino-alquílico en un grupo amino-alquílico. Otros substituyentes que pueden hacerse pasar al grupo amino-alquílico son por ejemplo grupos de éster de ácido carboxílico, de amida de ácido carboxílico, de ácido alquilcarboxílico y grupos de ésteres de ácido alquilcarboxílico, además grupos oxi-alquílicos, alcoxi-alquílicos y oximino-alquílicos y el grupo de cianógeno. Los grupos de ácido alquilcarboxílico y los de ésteres de ácido alquilcarboxílico se transforman primero en el grupo de amida de ácido carboxílico, haciéndose pasar éste último, según las reacciones de degradación corrientes, en grupos amino-alquílicos. El  
45 grupo de éster de ácido carboxílico se transforma igualmente primero en el grupo de amida y éste en el grupo de cianógeno. Grupos de cianógeno y de oximino-alkilo se reducen a los grupos amino-alquílicos, en tanto que los grupos oxi-alquílicos y alcoxi-alquílicos preferentemente se transforman a través del grupo halógeno-alquílico en el grupo amino-alquílico.  
50  
55



CLARKE, MOORE & CO.

Si se condensa un compuesto de amidina en un ácido alquil-carboxílico con un acetonitrilo, el cual va substituído de un lado por un grupo éster de ácido carboxílico y de otra parte por un grupo amino-alquílico, eventualmente protegido, o un radical transformable en el grupo amino-alquílico, entonces se obtienen en primer lugar 2-alquil-4-amino-6-oxipirimidinas que en posición " 5 " contienen un grupo amino-alquílico o amino-alquílico protegido, o bien un radical transformable en el grupo amino-alquílico. De una parte, se substituye el grupo de 6-oxi en éstos compuestos primero por halógeno, por ejemplo mediante acción de halogenuros del fósforo, y luego y éste por hidrógeno con la intervención de medios reductivos, v. gr. polvo de zinc, y de otra parte el radical, existente eventualmente en posición " 5 " y transformable en el grupo amino-alquílico, se convierte al mismo conforme al método antes descrito.

E J E M P L O 1.

=====



81 gramos de éster del ácido cián-succínico y 41,6 gramos de acetamidina clorhídrica se hierven durante 4 horas con una solución de 10 grs. de sodio en 200 cm<sup>3</sup> alcohol absoluto. Después de adición de 200 cm<sup>3</sup> de agua y ácido acético poco diluído, se separa en estado cristalino el éster 2-metil-4-amino-6-oxipirimidina-5-acético. El compuesto puede recristalizarse en ácido acético al 80 %.

41 grs. de éste producto de condensación se hierven durante 3 horas con 400 cm<sup>3</sup> de oxiclорuro de fósforo. Se

CLARKE, MODET & CO

produce disolución. El exceso del oxiclорuro de fósforo se destila a presión disminuida, agregándose al residuo, refrigerando, agua y amoníaco y extrayéndose con cloroformo. Después de la evaporación del disolvente, se calienta con 1 litro de alcohol y 500 cm<sup>3</sup> de agua hasta hervir. Luego se adicionan 120 grs. polvo de zinc, hirviéndose todavía por unas 4 horas. Se aspira del lodo de zinc, se evapora a seco, se digiere en frío con solución de carbonato de potasio y se extrae con cloroformo. Después de la evaporación del disolvente queda el éster 2-metil-4-amino-pirimidina-5-acético en forma de incoloros cristales prismáticos, que se recristalizan en benzol. Punto de fusión a 168°.

En el autoclave, durante 8 horas y a 120 hasta 130° se calientan 15 grs. de éste compuesto con 120 cm<sup>3</sup> de amoníaco metilalcohólico al 20 %. Después de enfriar se aspira y se lava con un poco de alcohol metílico. La 2-metil-4-aminopirimidina-5-acetamida que se obtiene funde a 250 grados. El tratamiento ulterior para la 2-metil-4-amino-5-aminometil-pirimidina se efectúa conforme al método descrito en la patente principal.



CLARKE MODET Y CIA

E J E M P L O 2.  
=====

A una disolución de 100 partes etoxi-metileno-malo-nitrilo (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 55, 3441) en alcohol se añade gota a gota, bajo refrigeración glacial, una solución de 78 partes de clorhidrato de acetamida en alcohol, a la cual se habrá agregado previamente

la cantidad calculada de etilato sódico como también deberá  
110 haber sido filtrada. Después de 12 horas de reposo, se sepa-  
ra por filtración la 4-amino-5-cianógeno-2-metil-pirimidina  
que se ha formado. Por recristalización en alcohol se obtie-  
nen agujas finas, afeltradas, del punto de fusión a 249°. El  
picrato cristaliza del agua en agujas del punto de fusión a  
115 215°, descomponiéndose.

10 partes de 4-amino-5-cián-2-metilpirimidina se  
disuelven en ácido acético glacial, se añade el mismo volú-  
men de una disolución saturada de ácido clorhídrico en ácido  
acético glacial, así como 10 partes de catalizador de carbón  
120 y paladio (4:1) y se agita con hidrógeno. Al cabo de 2 horas  
van absorbidas 2 moléculas de hidrógeno. Se diluye con el  
mismo volumen de agua, se filtra y se evapora la disolución  
en el vacío hasta sequedad. El dihidrocloruro de la 2-metil-  
-4-amino-5-aminometil-pirimidina que se ha formado, se re-  
125 cristaliza en alcohol acuoso. Punto de fusión a 268°. El ren-  
dimiento es cuantitativo. El picrato funde a 224,5° bajo des-  
composición.

El compuesto correspondiente 2-etílico se obtiene  
aplicando 90 partes en peso de hidrocloreuro de la propio-ami-  
130 dina en lugar de 78 partes en peso del hidrocloreuro de la  
acetamidina. La 4-amino-5-cian-2-etil-pirimidina que se ha  
formado, funde a 198°.

La reducción catalítica en la forma arriba indi-  
cada hace de dicho compuesto la 2-etil-4-amino-5-aminometil-  
135 pirimidina, cuyo dihidrocloruro funde a 115°. La base libre  
forma con el benzaldehído un compuesto difícilmente soluble  
en éter.



CLARKE, MOEY & CO

E J E M P L O 3.

=====

23 gramos de sodio se disuelven en 2 litros de alcohol anhidro y se hierven durante 6 horas juntamente con 170  
140 gramos de clorhidrato de la fenil-acetamidina y 199 g. de éster cián-succínico. La disolución alcohólica se acidula con ácido clorhídrico y se expulsa el alcohol con vapor de agua. El residuo acuoso se convierte en alcalino con lejía de sosa  
145 cáustica y se agita tres veces con éter. De la disolución acuosa precipitan con ácido acético unos cristales, cuyo punto de fusión está por encima de 300°. Representan el éster 2-bencil-4-amino-6-oxi-pirimidina-5-acético.

50 g. de ésta substancia se hierven 1  $\frac{1}{2}$  horas con  
150 200 cm<sup>3</sup> de oxi-cloruro de fósforo. La disolución clara se descompone con agua glacial y se amortigua con acetato sódico. Luego se extrae agitando tres veces con cloruro metilénico y éste se trata con lejía de sosa cáustica y agua. Después del secado y destilado del cloruro de metileno, quedan  
155 cristales de éster 2-bencil-4-amino-6-cloro-pirimidina-5-acético del punto de fusión a 136°. Pueden ser recristalizados en acetona.



CLARKE, MOORE & CO.

20 g. de ésta substancia se hierven con 3 litros de agua y 200 g. de polvo de zinc durante 5 horas. El polvo de zinc se separa por aspiración en estado caliente y se libera la disolución del zinc por medio de ácido sulfhídrico. Después de la eliminación del depósito de sulfuro, se reduce la disolución en vacío a un volumen pequeño y se le satura con carbonato potásico. Los cristales precipitados se recogen  
160

165 por aspiración y se recrystalizan de la acetona. Funden a 130°. Se obtiene así el éster 2-bencil-4-amino-pirimidina-5-acético.

10 g. de ésta substancia se calientan con 200 cm<sup>3</sup> de amoníaco metil-alcohólico durante 3 horas en el autoclave a 100°. Después de la refrigeración se recogen por aspiración los cristales precipitados y se recrystalizan en alcohol. Se obtiene de ésta manera la 2-bencil-4-amino-pirimidina-5-acetamida del punto de fusión a 239°. Se la transforma, con arreglo al método citado en el ejemplo 5 de la patente principal, en el clorhidrato de la 2-bencil-4-amino-pirimidil-5-metilamina, del punto de fusión a 261° (bajo descomposición).

E J E M P L O 4.

=====

40,7 gramos de etoxi-metileno-malodinitrilo se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto y se refrigeran a 5°. En el plazo de 1 hora se añade por gotas una solución fría de 7,7 gramos de sodio en 150 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto a la cual se han agregado 56,7 gramos de clorhidrato fenil-acetamidínico. Luego se agita 12 horas a 20°. El depósito se recoge por aspiración y se disuelve en ácido clorhídrico diluído. Tras clarificar con carbón animal, se añade acetato sódico a la disolución hasta que desaparezca la reacción congo-ácida. Los cristales precipitados se recrystalizan del metanol. De ésta suerte se obtienen agujas blancas de la 2-bencil-4-amino-5-cian-pirimidina del punto de fusión a 180°.



CLARKE, MOEY Y Co

195 5,3 gramos de ésta substancia se disuelven en 60  
cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal y se añaden 50 cm<sup>3</sup> de meta-  
nol. La disolución se agita con 0,5 gramos de paladio coloi-  
dal en atmósfera hidrogénica hasta que hayan sido absorbidos  
aproximadamente 1300 cm<sup>3</sup> de hidrógeno. Después se aspira del  
catalizador y se lleva a sequedad la solución bajo presión  
disminuída. El residuo se recristaliza en una mezcla de éter  
200 y alcohol tantas veces hasta obtenerse un producto con el  
punto de fusión de 261°. Se obtiene así el clorhidrato de la  
2-bencil-4-amino-pirimidina-5-metil-amina.

E J E M P L O 5.

=====

205 Una disolución de 22 gramos de sodio en 500 cm<sup>3</sup> de  
alcohol absoluto se hierve con 106,5 cm<sup>3</sup> de éster cian-acé-  
tico y 239,5 gramos de bromo-etil-ftalimida durante 4 horas  
hasta reacción neutral. Luego se elimina el alcohol soplando  
con vapor de agua y el aceite remanente se recoge en cloruro  
metilénico. Después del secado y eliminación por destilación  
del disolvente queda el éster ftalimido-etil-cian-acético  
210 en forma de aceite rojizo; 262 gramos de éste producto bruto  
se hierven con 86,7 gramos de clorhidrato de acetamidina y  
una disolución de 21,1 gramos de sodio en 500 cm<sup>3</sup> de alcohol  
absoluto durante 6 horas. Luego se acidula débilmente la mez-  
cla resultante de la reacción y el alcohol se elimina soplan-  
do con vapor de agua. El residuo no volátil se adita de lejía  
215 de sosa cáustica y se le separa de las porciones no disueltas,  
agitándolo con éter. De la solución acuoso-alcalina se preci-  
pitan lentamente, después de acidular con ácido acético, cris-



CLARKE, MOD...

tales de la 2-metil-4-amino-5-ftalimido-etil-6-oxipirimidina  
220 del punto de fusión a 317°. Se hierven durante 4 horas 43  
gramos de éste compuesto con 250 cm<sup>3</sup> de oxicloloruro de fósforo.  
la disolución clara se condensa a presión disminuída y luego  
se la descompone con agua glacial. La disolución clorhídrica  
se amortigua con acetato sódico y se aspira el depósito. Se  
225 le digiere reiteradamente con lejía de sosa cáustica diluída  
y glacial; después se separa por aspiración. Las porciones  
no solubles se recristalizan del alcohol. Se obtiene de ésta  
manera la 2-metil-4-amino-5-ftalimidoetil-6-cloropirimidina  
en cristales blancos del punto de fusión a 231°. En el baño  
230 maría se calientan 10 gramos de éste compuesto con 50 cm<sup>3</sup> de  
hidrato de hidracina durante 4 horas. Del líquido al princi-  
pio claro se precipitan luego cristales que se separan por  
aspiración. Con ácido clorhídrico diluído se les digiere y  
aspira. Las porciones no solubles son hidracida ftálica. Del  
235 filtrato se separa con ácido picrínico un picrato que, des-  
pués de la recristalización en agua funde a 195 - 196°. Es  
el picrato del 2-metil-4-amino-6-hidracino-5-aminoetil-piri-  
midina. 5 gramos de éste compuesto se trituran con 50 cm<sup>3</sup> de  
ácido sulfúrico diluído y para eliminar el ácido picrínico  
240 se extrae repetidamente al éter. La solución sulfúrica, inco-  
lora, se calienta a 60° y se adita lentamente con un exceso  
de sulfato cúprico. Al cabo de varias horas termina el desa-  
rrollo de nitrógeno. Se elimina el cobre del líquido con áci-  
do sulfhídrico y se precipita el filtrato claro con ácido  
245 picrínico. Se obtienen cristales amarillos del punto de fusión  
a 229°. Del picrato se obtiene en la forma usual una sal



CLARKE MOORE & CO

clorhídrica del punto de fusión a 264°. Es el hidrocioruro de la 2-metil-4-amino-5-aminoetil-pirimidina.

E J E M P L O 6.  
=====

250 250 gramos de sal de cobre del oxi-metileno-malodi-  
nitrilo se agitan durante 5 días a la temperatura del labo-  
ratorio con 94,5 gramos de hidrocioruro acetamídico y 5  
litros de alcohol. A continuación se separa por destilación  
y presión disminuída el alcohol, en tanto que se disuelve el  
255 depósito en ácido clorhídrico diluído. El cobre se elimina  
de la disolución con ácido sulfhídrico y al filtrato claro  
del depósito del sulfuro se añade acetato sódico hasta que  
desaparezca la reacción ácida al congo. En ésta operación la  
2-metil-4-amino-5-cianopirimidina precipita en cristales.  
260 Funden, luego de la recristalización en alcohol diluído, a  
215°. La elaboración sucesiva se efectúa de acuerdo con el  
ejemplo 2.



CLARKE & CO.

265 La sal de cobre empleada como materia inicial, se  
prepara de la siguiente manera: se digieren 94 gramos de eto-  
xi-metileno-malodinitrilo con 500 cm<sup>3</sup> de agua y, gota a gota,  
agitando vivamente, se añade 1 litro de lejía de sosa cáusti-  
ca normal. Durante ésta operación se mantiene la temperatura  
a 10 - 20° con refrigeración con hielo. Por último se añade  
a la solución neutra una solución acuosa de 125 gramos de  
270 acetato cúprico. Se separa la sal de cobre del oxi-metileno-  
malodinitrilo en cristales de un verde gris, que conviene  
someter inmediatamente a la elaboración sucesiva.

REIVINDICACIONES

=====

1).- Procedimiento para la obtención de compuestos  
 275 pirimidínicos, como modificación de la patente principal,  
 sin número todavía, presentada ante la Jefatura de Industria  
 de Guipúzcoa en San Sebastián, a las 11,40 horas del día 3  
 de Agosto de 1938, caracterizada por el hecho de que se con-  
 densan compuestos de acetonitrílicos, que por una parte con-  
 280 tienen un grupo oximetilénico, eterificado o no, o bien un  
 grupo éster carboxílico, y por otra, un grupo amino-alquíli-  
 co, protegido o no, o bien un radical, enlazado al átomo de  
 carbono "α", transformable en el grupo amino-alquílico,  
 con un compuesto de amidina de un ácido alquil-carboxílico,  
 285 a las 2-alkil-4-amino-pirimidinas y porque se convierte, con-  
 forme a los conocidos métodos, el grupo de oxo u oxi, que  
 existe eventualmente en posición " 6 ", con hidrógeno, en  
 tanto que se transforma el grupo convertible en agrupación  
 aminoalquílica, existente eventualmente en posición " 5 ",  
 290 en aquella, según el método corriente.

2).- Procedimiento para la obtención de compuestos  
 de pirimidina conforme a la presente memoria descriptiva y  
 reivindicación anterior.



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

====00000====