

162492

162492



P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

a favor de la razón social suiza J.R. G E I G Y A.- G., residente en Basilea (Suiza), por " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,4,6-TRIQUETOHEXAHIDROPIRIMIDINAS SPIROCICLICAS ALQUILIZADOS EN UN ATOMO DE NITRÓGENO".-

== . ==

MEMORIA DESCRIPTIVA

De los ácidos barbitúricos spirocíclicos alquilizados en un átomo de nitrógeno solo han llegado a ser conocidos muy pocos sustitutos de la serie de los ciclobutanos, los que, no obstante, prácticamente no han adquirido ninguna importancia. Ahora bien se ha encontrado que los homólogos anulares spirocíclicos superiores, por ejemplo los compuestos de ciclopentano y ciclohexano, así como sus derivados substituidos en el anillo spirocíclico, son narcóticos breves fácilmente gobernables. Se distinguen de los derivados C,C-dialquil-N-alquilicos así como de los derivados C,C-alkil-cicloalquenil-N-alkilicos por su mayor amplitud terapéutica.

Las ciclocalcan-1,5-spiro-1-alkil-2,4,6-triquetohexahidropirimidinas spirocíclicas se preparan de la manera conocida



en sí. Así por ejemplo se pueden condensar ácidos cicloalcan-1,
1-dicarbónicos a partir de los derivados ciclopentanos o sus de-
rivados funcionales, como los ésteres, cloruros ácidos etc. con
ureas N-alquílicas, particularmente urea N-metílica obteniendo
5 así de un modo directo los nuevos compuestos. Además se puede
condensar éster del ácido cicloalcan-1-cian-1-carboxílico (o los
nitriles) con diciandiamida, alquilizar el producto de reacción
y transforma los derivados 3-cian-imino-1-alquílicos así obtenidos
con medios de hidrolización ácidos en las cicloalcan-1,5-spiro-1-
10 alquil-2,4,6-triquetohexahidropirimidinas.

Otro método que hay que mencionar para la obtención de
los nuevos compuestos consiste en tratar cicloalcan-1,5-spiro-
2,4,6-triquetohexahidropirimidina con medios alquilizantes. Otros
métodos de obtención, como llegaron a ser conocidos para los deri-
vados de ácido barbitúrico, ofrecen poco interés técnico.
15

EJEMPLO 1

A una solución de 4,6 partes de sodio en 70 partes de al-
cohol absoluto se añaden 12 partes de urea metílica y 19,6 partes
de éster dietílico de ácido ciclopentan-1,1-dicarboxílico, hirvien-
do la mezcla durante 6 horas al reflujo. Después se separa el di-
solvente por destilación, se acidifica el resto disuelto en agua
20 glacial con ácido acético y se separa por filtración. Recrista-
lizado de alcohol diluido, se obtiene la ciclopentan-1,5-spiro-1-
metil-2,4,6-triquetohexahidropirimidina en forma de agujas pris-
máticas incoloras de F. 139-140°. El nuevo compuesto es difícil-
mente soluble en agua en cambio más fácilmente en alcohol metíli-
co, alcohol etílico o vinagre glacial.
25

EJEMPLO 2

4,6 partes de sodio se disuelven en 70 partes de alcohol
y se añaden a la solución 12 partes de urea metílica y 21 partes
de éster dietílico de 3-metilciclopentan-1,1-ácido dicarboxílico,
hirviendo la solución durante 8 horas al reflujo. Luego se separa
30



el alcohol por destilación, se disuelve el residuo en agua
glacial y se extrae por precipitación con ácido acético el
3'-metilciclopentano-1,5-spiro-1-metil-2,4,6-triquetohexa-
hidropirimidina. El nuevo compuesto cristaliza de alcohol metí-
lico diluido en agujas prismáticas finas incoloras de F. 113-114°. Es
difícilmente soluble en agua y más fácilmente en disolventes
orgánicos.

EJEMPLO 3

4,6 partes de sodio se disuelven en 70 partes de alcohol
absoluto, se añaden 22,4 partes de éster de 2,5-dimetilciclopent-
an-1,1-dicarboxílico y 12 partes de urea metílica. La solución
se hierve durante 8 horas al reflujo, se elimina el alcohol por
destilación, se extraen los restos estéreos del residuo disuelto
en agua glacial y se separa el producto de reacción por acidifi-
cación. El 2,5'-dimetilciclopentano-1,5-spiro-1-metil-2,4,
6-triquetohexahidropirimidina cristaliza de alcohol metílico di-
luido en agujas prismáticas finas incoloras de F. 120-121°. Posee
propiedades idénticas como el compuesto según el ejemplo 2.

EJEMPLO 4

Cuando en el ejemplo 3 se sustituye la urea metílica por
13 partes de urea etílica, se obtiene el 2,5'-dimetilciclopentano-
1,5-spiro-1-etil-2,4,6-triquetopirimidina de F. 78-79°. El
nuevo compuesto cristaliza en agujas prismáticas finas incoloras,
es difícilmente soluble en agua, en cambio más fácilmente en di-
solventes orgánicos, verbigracia vinagre glacial, alcohol metílico y
etílico.

EJEMPLO 5

4,6 partes de sodio se disuelven en 70 partes de alcohol
absoluto, se añaden 27 partes de éster dietílico de 4-etil-2-metil-
ciclopentano-1,1 ácido dicarboxílico y 12 partes de urea metílica,
hirviendo todo durante 8 horas al reflujo y tratándolo el producto
del modo antes descrito. Del producto bruto se puede aislar la

162492



[4'-etil-2'-metilciclopentano-7- 1,5-spiro-1-metil-2,4,6-triquetohexahidropirimidina de F.108°. Cristaliza de alcohol metílico en hojitas incoloras; es difícilmente soluble en agua y más fácilmente en disolventes orgánicos.

5 El compuesto de dihalogenalcano arriba empleado es obtenido como sigue: El éster etilalilacetoacético es reducido con sodio y alcohol en 4-etilpenten-(1)-ol-(5) (p.eb 70-72°) y transformado con ácido bromhídrico en 4-etil-2,5-dibrompentano.

10 Por transformación de este dibromuro con éster malómico disódico se obtiene el éster dietílico de ácido 4-etil-2-metilciclopentan-1,1-dicarboxílico, punto de ebullición_{0,4 mm} 83-86°.

Se consiguen compuestos análogos partiendo del éster metílico respectivamente propilalilacetoacético.

EJEMPLO 6

15 Cuando en el ejemplo 4 se sustituye el éster dietílico del ácido [4'-etil-2'-metil-7-ciclopentan-1,1-dicarboxílico por 22,8 partes de éster dietílico de ácido ciclohexan-1,1-dicarboxílico, se obtiene la ciclohexan-1,5-spiro-1-metil-2,4,6-triquetohexahidropirimidina de F.145-146°. El nuevo compuesto es
20 más difícilmente soluble en agua que en disolventes orgánicos. De ácido acético diluido se cristaliza en agujas prismáticas incoloras.

Los compuestos de dihalogenalcano empleados en los ejemplos anteriores, en tanto que no sean conocidos, pueden ser obtenidos fácilmente a base de las indicaciones hechas en el
25 ejemplo 5.

NOTA

Es objeto de esta patente de invención que se solicita " Procedimiento para la preparación de 2,4,6-triquetohexahidropirimidinas spirocíclicas alquilados en un átomo de nitrógeno" que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes
30 que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la

162492



propiedad y explotación exclusiva:-

1.- Procedimiento para la obtención de 2,4,6-triquetohexahidropirimidinas alquilizadas en un átomo de nitrógeno, caracterizado porque se transforman del modo conocido en si ácidos cicloalcan-1,1-dicarboxílicos que poseen a lo menos 5 átomos C unidos al anillo, o sus derivados funcionales, en las 2,4,6-triquetohexahidropirimidinas spirocíclicas que en el átomo C en posición 5, lleva en posición 1 un resto alquílico, a lo cual el grupo alquílico en posición 1 necesario de acuerdo con la definición o bien ha de hallarse en el partícipe de racción del compuesto cicloalcánico, o bien debe ser introducido después de la formación del anillo de hexahidropirimidina, transformando a la vez, en caso dado, dicho compuesto alquilizado en el correspondiente compuesto de triqueto-
 5 hexahidropirimidina, o porque se transforman sales de ácido barb-
 10 túrico con alcanos dihalogenados que entre los átomos halogenados poseen a lo menos 4 átomos C, pudiendo ser introducido el grupo alquílico en posición N antes o después de la transformación arriba indicada.

2.- Una forma de ejecución especial del procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque se condensan del modo conocido, con una urea alquílica, ésteres de ácido cicloalcan-1,1-dicarboxílicos que poseen a lo menos 5 átomos C unidos al anillo.

3.- Una forma de ejecución especial del procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque se condensan ácidos cicloalcan-1,1-dicarboxílicos o sus derivados funcionales con dicianidamida, alquilizando las cicloalcancianiminoquetohexahidropirimidinas, tratando los productos de alquilización así obtenidos con agentes ácidos de reacción hidrolizante.

4.- "Procedimiento para la preparación de 2,4,6-triquetohexahidropirimidinas spirocíclicas alquilados en un átomo de nitrógeno"

La presente memoria descriptiva consta de seis hojas folia-

162492



das y mecanografiadas por una sola cara .

Madrid, a 28 de Julio de 1943.

RAZON SOCIAL SUIZA: J.R. G E I G Y A.-G.

P.a.

JAIME ISERN MIRALLS
P. P.