

PATENTE ESPAÑOLA

108746

MEMORIA 168746

descriptiva sobre "Un procedimiento para la obtención de 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina".

POR

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

DE

MILBANK

Londres, Inglaterra.

168746
PATENTE DE INVENCION
=====

I.C.I. Case 6981
=====

168746



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Un procedimiento para la obtención de 2-amino-4 : 6-dimetoxi-
"pirimidina".
=====

Solicitantes: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
domiciliados en Millbank, Londres, Inglaterra.
=====

La presente invención se refiere a la obtención de 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina que es un producto intermedio para la obtención de productos farmacéuticos, véase por ejemplo nuestra solicitud de patente que se halla en tramitación

5. nº 17243/43.

Ya se conoce el método de obtener 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina mediante reacción de 2-amino-4:6-dicloropirimidina con metóxido sódico en una solución de metanol a una presión de 100 \pm C., (véase Diario de la Sociedad Química Americana
10. 1932, vol. 54, p.732), pero este método no es conveniente para utilizarle en gran escala.

Se ha descubierto ahora que la utilización de presión superatmosférica puede evitarse y mejorar el rendimiento, si la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte que
15. hierva por encima de 100 \pm C. También se ha descubierto

168746



48

- 2 -

que la sustitución del cloruro por el metóxido tiene lugar en dos fases. La reacción de 2-amino-4:6-dicloropirimidina con la primera proporción molecular de metóxido sódico para formar 2-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina tiene lugar espontáneamente con evolución de calor cuando los agentes reaccionantes se llevan juntos a temperaturas ordinarias. La sustitución del segundo átomo de cloruro requiere una temperatura más elevada.

La presente invención establece, por consiguiente, un procedimiento para la obtención de 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina que consiste en calentar 2-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina con metóxido sódico a una temperatura por encima de 100° C., prácticamente a la presión atmosférica y en presencia de un apropiado disolvente orgánico inerte de elevado punto de ebullición, o diluyente. Si se desea, la 2-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina puede generarse in situ por reacción de 2-amino-4:6-dicloro-pirimidina con una proporción molecular de metóxido sódico.

El metóxido sódico puede formarse previamente o generarse in situ. Por ejemplo, dos proporciones atómicas de sodio pueden disolverse en un exceso de metanol, añadirse la cantidad apropiada de 2-amino-4:6-dicloropirimidina y disolvente inerte de alta ebullición y completarse la reacción hirviendo la mezcla en un condensador a reflujo regulado de tal modo que permita escapar el exceso de metanol mientras que todavía se retiene el disolvente de ebullición elevada. Si se desea, este procedimiento puede variarse en distintos modos, por ejemplo, añadiendo el disolvente de elevado punto de ebullición y destilando el metanol antes de añadir la 2-amino-4:6-dicloropirimidina. Un procedimiento alternativo es poner en suspensión el sodio en el disolvente de elevado punto de ebullición y después añadir cuidadosamente la cantidad requerida de metanol: este forma una suspensión de metóxido sódico. Después se añade la 2-amino-4:6-dicloro-
pirimidina y se calienta la mezcla para completar la reacción.

168746



168746

- 3 -

El disolvente o diluyente puede ser cualquier líquido orgánico que hierva por encima de 100° C. que sea razonablemente inerte con respecto a los materiales de partida y a los productos finales. El disolvente preferido es xileno, porque es económico y fácilmente aprovechable y su temperatura de fusión es la adecuada para llevar a cabo la reacción, pero podrán utilizarse igualmente otros disolventes inertes de elevado punto de ebullición, como por ejemplo, monoclorobenzol o pseudo-cumeno. También puede utilizarse tolueno aun cuando en este caso la reacción se efectúa con más lentitud pues la temperatura de fusión es más baja. El ejemplo siguiente ilustra, pero no limita la invención. Las partes están tomadas en peso.

EJEMPLO. 4.6 partes de metal sódico se disolvieron en 37 partes de alcohol metílico seco y se añadieron 16.4 partes de 2-amino-4:6-dicloropirimidina en polvo con refrigeración. Después se añadieron 40 partes de xileno seco y se calentó la mezcla durante 3 horas en una tina que se sumergió en un baño que se mantuvo a 140°-150° C. y que estaba provisto de un condensador a reflujo dispuesto de tal modo que retenía el xileno mientras que todavía estaba destilando el alcohol metílico. Se formó una suspensión de 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina en xileno. Esta se agitó a 80° C. con 100 partes de agua y 50 partes de benzol. La capa de benzol se separó y se destiló. La 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina destila a unos 252° C. Puede recristalizarse del alcohol metílico acuoso y fundirse después a 97°-98° C.

80. N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar

168746



168746

- 4 -

que dicho invento corresponde a una patente presentada en Inglaterra con fecha 27 de enero de 1944, nº 1.546, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la

90. esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España: "Un procedimiento para la obtención de 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina"; caracterizándose por lo siguiente:

95. 1º.= Un procedimiento para la obtención de 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina, caracterizándose porque se calienta 2-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina con metóxido sódico a una temperatura por encima de 100º C. prácticamente bajo presión atmosférica y en presencia de un apropiado disolvente orgánico inerte de elevado punto de ebullición o disolvente.

100. 2º.= Procedimiento según reivindicación primera, caracterizado porque la 2-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina se genera in situ de la 2-amino-4:6-dicloropirimidina y una proporción molecular de metóxido sódico.

105. 3º.= Procedimiento para la obtención de 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina, según queda substancialmente descrito con referencia al ejemplo antes mencionado.

110. 4º.= "Un procedimiento para la obtención de 2-amino-4:6-dimetoxipirimidina"; según queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de cuatro hojas escritas por una sola cara.

Madrid 22 de enero de 1945.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

Por Poder de J. GOMEZ ACEBO