



PATENTE DE INVENCION

Ciba. Case 2372/E

178478

178478

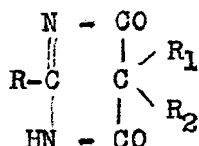
MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos
"pirimidínicos".

Solicitante: C I B A, Société Anonyme,
domiciliada en Basilea, Suiza.

Forma objeto de la presente invención un procedimiento
para la obtención de nuevos compuestos pirimidínicos; de la
fórmula



5.

10.

en la que R representa un radical alifático de hidrocarburo,
con 3 - 6 átomos de carbono, y R₁ y R₂ radicales de hidrocarburo.
Por ejemplo es: R un radical de n-propilo, iso-propilo,
allilo, n-butilo, iso-butilo, butilo terciario, n-amilo, iso-
amilo, amilo terciario, n-hexilo, iso-hexilo o ciclohexilo;



178478

- 2 -

y R_1 y R_2 radicales alifáticos, alicíclicos, aromáticos o aralifáticos, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, alilo, iso-propilo, n-butilo, n-amilo, n-hexilo, ciclohexilo, 15. metilociclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, fenilo o toliilo. Los sustituyentes R_1 y R_2 pueden también formar un ciclo, junto con el átomo de carbono, en posición "5" por ejemplo, un ciclo de ciclopropano, ciclopentano o ciclohexano.

Los nuevos compuestos muestran efectos hipnóticos.

20. Este descubrimiento es tanto más sorprendente, cuanto que se conoce el hecho de que, por ejemplo, la 2-metilo-5,5-dietilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina y la 2-iso-heptilo-5,5-dipropilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina no tienen esta propiedad (comparese Freund y Fleischer, Annalen der Chemie, tomo 379, 25. pág. 30 [1910]; Remfry, J.Chem.Soc., tomo 99, pág.610 [1911]).

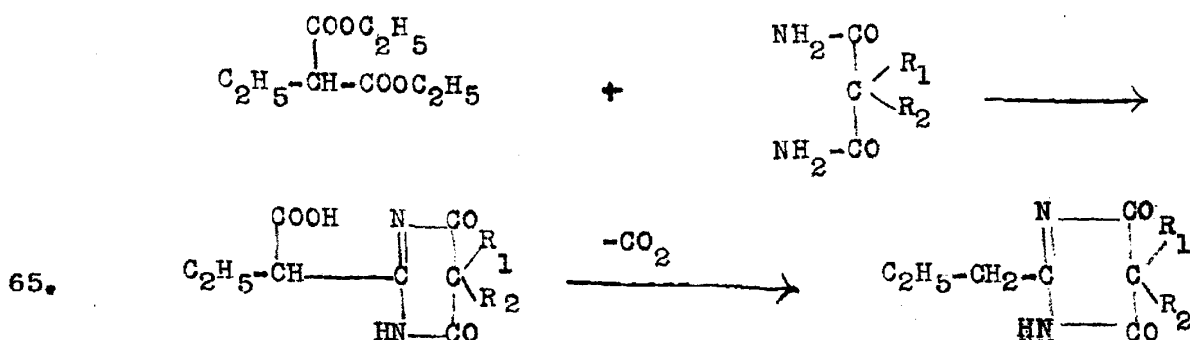
Los nuevos compuestos pirimidínicos se obtienen, si se hacen reaccionar sobre amidinas de ácidos carboxílicos alifáticos que contienen 4-7 átomos de carbono, derivados funcionales de ácidos malónicos que están sustituidos en el 30. grupo metilénico por dos radicales de hidrocarburo, así como sus ésteres, cloruros o amidas, formando el ciclo pirimidínico. Las amidinas pueden obtenerse también en el curso de la reacción, partiendo de compuestos correspondientes, Así, por ejemplo, se puede realizar la reacción, en lugar de las amidinas, 35. y en presencia de amoníaco o agentes que lo desdoblan, empleando éteres imínicos alifáticos, éteres tioimínicos, tioamidas o nitrilos, estos últimos especialmente en presencia de sulfhídrico o agentes que lo desdoblan. Se puede realizar la formación del ciclo pirimidínico, en una o varias fases. Así, por 40. ejemplo resulta posible obtener primero una amidina que



contenga el radical de un derivado del ácido malónico, cerrando después el ciclo.

- Otra forma del procedimiento consiste en poner en reacción amidas de ácidos malónicos disustituídos en la forma indicada, con halogenuros o ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos que contienen 4 - 7 átomos de carbono; o bien, amidas de los citados ácidos carboxílicos alifáticos, con halogenuros o ésteres de ácidos malónicos C-disustituídos según el procedimiento de la invención. En este caso se puede también proceder, preparando primero las acilamidas del ácido malónico cerrando después el ciclo pirimidínico. Debe entenderse también como halogenuros o ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos, los derivados del ácido malónico, C-mono o dialquilados, cuyos sustituyentes poseen 2 - 5 átomos de carbono. Si estos se ponen en reacción con amidas del ácido malónico, se desdobra normalmente en el curso de la reacción un grupo carboxílico.

Esta última variante del procedimiento según la invención puede explicarse por medio del ejemplo del éster dietílico del ácido monoetilomalónico, mediante la fórmula



donde R_1 y R_2 tienen la significación antes mencionada.

Durante dichas reacciones resulta posible trabajar

178478



- 4 -

- en presencia o ausencia, de agentes diluyentes y/o de condensación, respectivamente de catalizadores. Pueden emplearse como diluyentes, por ejemplo: alcoholes, dioxano, benzol, toluol y análogos. Como agentes de condensación queremos citar: metales alcalinos y alcalino-térreos, como sodio, potasio, litio, calcio y sus alcoholatos, amidas, hidridas o compuestos de hidrocarburo, como alcoholato sódico, butilato o amilato terciario de potasio, amida sódica, hidrido sódico, litio butílico, fenilo sódico, litio fenílico: además, pentóxido fosfórico y cloruro de cinc. Según el modo de trabajar, resulta uno u otro agente de dilución o condensación más adecuado.

- En tanto las primeras materias empleadas en estas reacciones, no estén descritas en la literatura del ramo, podrán obtenerse según métodos de por sí conocidos. Los productos obtenidos según este procedimiento, han de tener aplicación como medicinas o productos intermedios.

En los siguientes ejemplos se describe la invención con más detalle, existiendo entre partes en peso y partes volumétricas la misma relación existente entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

90. EJEMPLO 1.

- En 450 partes vol. de alcohol abs. se disuelven 23 partes en peso de sodio metálico. Se enfria la solución a 5 - 10° C. y se adicionan 61'3 partes en peso de clorhidrato de n-butiramidina. Después de remover brevemente, la precipitación de sal comun es completa. A la solución así formada de la butiramidina se introducen ahora 120'1 partes en peso de éter dietílico del ácido diallilomalónico. Al cabo de reposar durante una hora a la temperatura del ambiente, se calienta

178478



- 5 -

100. durante 8 horas sobre el baño Maria. Luego se enfria a la temperatura del ambiente, se neutraliza con ácido clorhídrico alcoholico y se refrigera en hielo. La 2 n-propilo-5,5-dialilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina se precipita, junto con la sal comun, con un rendimiento casi cuantitativo. Se aspira la masa cristalina así formada, se lava el residuo con alcohol abs. y se agita, después de breve secado, fuertemente con 300 partes vol. de agua, disolviéndose la sal comun y quedando casi puro el compuesto pirimidínico, siendo el rendimiento de 96 partes en peso. Concentrando la lejía madre alcoholica, se puede obtener otra pequeña cantidad más del derivado pirimidínico. Después de recrystalizar en éster acético o alcohol, se obtienen cristales blanca que funden a 119-120° C. desarrollando gas. Puede sublimarse el nuevo compuesto, para su análisis, en el alto vacio, a unos 180° C.

115.	C H O N	C 66,64	H 7,74	N 11,96 %	calculado;
	13 18 2 2				
		C 66,49	H 7,75	N 12,12 %	obtenido:

EJEMPLO 2.

110. En forma análoga, como se describe en el ejemplo 1, se condensan 55 partes en peso de clorhidrato butiramidínico, 97'4 partes en peso de éster dietílico del ácido dietilmalónico y 20'7 partes en peso de sodio, en 400 partes vol. de alcohol abs. De este modo se obtiene la 2-propilo-5,5-dietilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina, en forma de cristales blancos que funden a 128-131° C., desarrollando gas. A los efectos del análisis se ha sublimado a 180° C. en el alto vacio

115.	C H O N	C 62,83	H 8,63	N 13,32 %	calculado:
	11 18 2 2				
		C 62,73	H 8,45	N 13,24 %	obtenido :

178478



- 6 -

EJEMPLO 3.

- De acuerdo con el modo de trabajar del ejemplo 1, se ponen en reacción 23 partes en peso de sodio en 450 partes vol. de alcohol abs. 68'2 partes en peso de clorhidrato n-valeramidínico y 120'1 partes en peso de éster dietílico del ácido diallilomalónico. El producto bruto así obtenido se recristaliza en éster acético y alcohol. De esta manera se obtiene la 2-butilo-5,5-diallilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina que funde a 124-127° C., desarrollando gas. Para el análisis se sublimó en el alto vacío.

C	H	O	N	C 67,71	H 8,12	N 11,28 %	calculado :
14	20	2	2	C 67,72	H 8,16	N 11,38 %	obtenido :

EJEMPLO 4.

- 23 partes en peso de sodio se disuelven en 450 partes vol. de alcohol absoluto. A esta solución se agregan 68'2 partes en peso de clorhidrato n-valeramidínico y 108'1 partes en peso de éster dietílico del ácido dietilomalónico, procediendo por lo demás como en el ejemplo 1. Mediante recristalización del producto bruto en éster acético y alcohol se obtiene la 2-butilo-5,5-dietilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina que funde a 157-159° C., desarrollando gas. A los efectos del análisis se sublimó en el alto vacío.

C	H	O	N	C 64,25	H,8,99	N 12,49 %	calculado :
12	20	2	2	C 64,15	H 8,71	N 12,47 %	obtenido :

EJEMPLO 5.

4'6 partes en peso de sodio se disuelven en 90 partes vol. de alcohol abs. Se agregan sucesivamente 7'91 partes en peso de diamida del ácido dietilomalónico y 9'41 partes en



145. peso de éster dietílico del ácido monoetilomalónico, calentando en recipiente cerrado durante 15 horas a 110° C. Se elabora como en el ejemplo 1 y se recristaliza la 2-n-propilo-5,5-dietilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina aislada, en alcohol diluido. El compuesto resultó ser idéntico con el producto descrito en el ejemplo 2, en cuanto a punto de fusión, fusión en mezcla y análisis.
150. descrito en el ejemplo 2, en cuanto a punto de fusión, fusión en mezcla y análisis.

EJEMPLO 6.

- Mediante solución de 11'5 partes en peso de sodio en 250 partes vol. de alcohol abs. se condensan 34'1 partes en peso de clorhidrato n-valeramídico y 60'6 partes en peso de éster dietílico del ácido dipropilomalónico, elaborando asimismo como en el ejemplo 1. La 2-n-butilo-5,5-dipropilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina así obtenida funde, después de recristalización en alcohol-agua, a 164-166° C.
155. peso de clorhidrato n-valeramídico y 60'6 partes en peso de éster dietílico del ácido dipropilomalónico, elaborando asimismo como en el ejemplo 1. La 2-n-butilo-5,5-dipropilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina así obtenida funde, después de recristalización en alcohol-agua, a 164-166° C.

160. EJEMPLO 7.

- 13'8 partes en peso de sodio se disuelven en 300 partes vol. de alcohol abs. Se agregan 40'8 partes en peso de clorhidrato n-valeramídico y se adicionan a la solución formada de n-valeramidina, 79'3 partes en peso de éster dietílico del ácido étilo-fenilo-malónico. A los efectos de la reacción se deja primero la solución durante 12 horas a la temperatura del ambiente y se calienta a continuación durante 12 horas en recipiente cerrado a una temperatura de 110° C. la elaboración es análoga a la antes descrita. La 2-n-butilo-5-etilo-5-fenilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina así obtenida se recristaliza en alcohol-agua, fundiendo entonces a 129-131° C. Para el análisis se sublimó una prueba en el alto vacío.
165. del ácido étilo-fenilo-malónico. A los efectos de la reacción se deja primero la solución durante 12 horas a la temperatura del ambiente y se calienta a continuación durante 12 horas en recipiente cerrado a una temperatura de 110° C. la elaboración es análoga a la antes descrita. La 2-n-butilo-5-etilo-5-fenilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina así obtenida se recristaliza en alcohol-agua, fundiendo entonces a 129-131° C.
170. Para el análisis se sublimó una prueba en el alto vacío.

C H O N
16 20 2 2

C 70,56 H 7,40 N 10,29 % calculado:

C 70,56 H 7,55 N 10,42 % obtenido:

178478



- 8 -

175. EJEMPLO 8.

16'1 partes en peso de sodio, disueltas en 250 partes vol. de alcohol abs. se mezclan con 31'8 partes en peso de clorhidrato iso-valeramidínico, condensando la base amidínica así liberada con 56 partes en peso de éster dietílico del

180. ácido diallilomalónico en recipiente cerrado, a una temperatura de 110° C. Se neutraliza la solución de la reacción con ácido/ clorhídrico/ alcoholico, refrigerando, y se separa la precipitación que se forma. Extrayendo con 250 partes vol. de agua, se consigue la solución del cloruro sódico igualmente precipitado, aislando

185. mediante succión la 2-iso-butilo-5,5-diallilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina cristalina. De la lejía madre alcoholica se puede obtener mediante concentración en el vacío, otra cantidad más del producto. Se recristaliza en alcohol diluido, fundiendo entonces a 108° C. La prueba para el análisis se

190. sublimó en el alto vacío a 180-200° C.

C	H	O	N	C 67,71	H 8,12	N 11,28	%	calculado:
14	20	2	2	C 67,63	H 7,96	N 11,36	%	obtenido :

EJEMPLO 9.

195. Tal como se describe en el ejemplo 8, se condensan y se elaboran 34'1 partes en peso de clorhidrato iso-valeramidina y 54'1 partes en peso de éster dietílico del ácido dietilomalónico, mediante 11'5 partes en peso de sodio disueltas en 250 partes vol. de alcohol abs. Después de recristalizarla en alcohol-agua, la 2-iso-butilo-5,5-dietilo-4,6-dioxi-tetra-

200. hidropirimidina así obtenida funde a 154-156° C. La prueba para el análisis se sublimó en el alto vacío a 190° C.

C	H	O	N	C 64,25	H 8,99	N 12,49	%	calculado:
12	20	2	2	C 63,74	H 9,03	N 12,49	%	obtenido :

EJEMPLO 10.

205. 20'7 partes en peso de sodio, disueltas en 300 partes vol. de alcohol abs., 45'2 partes en peso de clorhidrato iso-capronamidínico (denominado también clorhidrato 4-metilo-pentanamidínico) y 72'1 partes en peso de éster dietílico del ácido diallilomalónico, se calienten y se elaboran como en el ejemplo 8. La 2-iso-amilo-5,5-diallilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina aislada funde a 117-118^o C. Para el análisis se sublimó una prueba en el alto vacío.

C	H	O	N	C 68,67	H 8,45	N 10,68	%	calculado:
15	22	2	2					
				C 68,63	H 8,61	N 10,69	%	obtenido:

215. EJEMPLO 11.

- De la misma manera que en el ejemplo 8, se disuelven 20'2 partes en peso de sodio en 300 partes vol. de alcohol abs., condensándolas y elaborando con 44 partes en peso de clorhidrato iso-capronamidínico y 63'2 partes en peso de éster dietílico del ácido dietilomalónico. Después de recrystalizar en alcohol diluido, se obtiene la 2-iso-amilo-5,5-dietilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina, que funde a 174-176^o C., de la que se sublimó una prueba para el análisis a 190^o C. y 0'01 mm. de presión.

C	H	O	N	C 65,51	H 9,31	N 11,76	%	calculado:
13	22	2	2					
				C 65,43	H 9,18	N 11,87	%	obtenido:

EJEMPLO 12.

- Tal como se indica en el ejemplo 8, se pueden poner en reacción y elaborar, 37'6 partes en peso de clorhidrato iso-capronamidínico y 66'1 partes en peso de éster dietílico del ácido etilofenilomalónico, por medio de 17'2 partes en peso de sodio disueltas en 300 partes vol. de alcohol abs.

230.



La 2-isoamilo-5-etilo-5-fenilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina así obtenida, funde a 158° C. Una prueba, sublimada en el alto vacío a 200° C., muestra los siguientes valores de análisis:

C	H	O	N	C	71,30	H	7,74	N	9,78	%	calculado
17	22	2	2	C	71,12	H	7,69	N	10,00	%	obtenido.

EJEMPLO 13.

240. 20'2 partes en peso de amida del ácido iso-valeriano y 19'7 partes en peso de dicloruro del ácido dietilomalónico, se calientan con cuidado hasta que se presente una reacción ligeramente exotérmica, cortando entonces la calefacción. Se disuelve la masa de reacción en alcohol y, mediante adición de agua, se precipita en forma cristalina

245. la 2-iso-butilo-5,5-dietilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina, así formada y descrita en el ejemplo 9.

EJEMPLO 14.

250. A 8'31 partes en peso de iso-valeronitrilo, se adiciona alcohol abs. que contiene sulfuro amónico y se obtiene, partiendo de 50 partes vol. de alcohol abs. que contenga 6'8 partes en peso de amoniaco, mediante introducción de sulfhídrico. A esto se agregan 21'63 partes en peso de éster dietílico del ácido dietilomalónico y una solución de 4'6 partes en peso de sodio en 90 partes vol. de alcohol abs. Se agita la

255. mezcla en recipiente cerrado durante 15 horas a 110° C. Se neutraliza la solución de la reacción enfriada, después de evaporar el amoniaco en exceso en el vacío, con ácido clorhídrico alcoholico, se aspira las sales así precipitadas y se evapora la lejía madre alcoholica a presión reducida.

260. Se trata con un poco de éter el residuo que se compone de fracciones cristalinas y aceitosas, se aspiran los cristales



que se agitan con agua a fin de separar las pocas sales orgánicas. Las fracciones insolubles funden a 138-141° C. y se recristalizan, para su ulterior purificación, en alcohol diluido. Entonces, los cristales blancos de 2-iso-butilo-5,5-dietilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina funden a 155-157° C. Para el análisis se sublimó una prueba a 180° C. y 0'01 mm. de presión. De este modo se obtiene un producto idéntico con la 2-iso-butilo-5,5-dietilo-4,6-dioxi-tetrahidropirimidina, descrita en el ejemplo 9 y fundiendo a 154-156° C.

C	H	O	N	C 64,25	H 8,99	N 12,49	% calculado:
12	20	2	2				
				C 64,31	H 9,24	N 12,30	% obtenido:

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 que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 28 de junio de 1946 nº 13232, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por 20 años en España: " Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos pirimidínicos"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos pirimidínicos, caracterizándose porque formando el ciclo pirimidínico, se hacen reaccionar sobre amidinas de ácidos carboxílicos alifáticos con 4 - 7 átomos de



178478

- 12 -

- carbono, derivados funcionales de ácidos malónicos, cuyo grupo metilénico está sustituido por dos radicales de hidrocarburos, o bien poniendo en reacción amidas del ácido malónico de correspondiente C-sustitución, con halogenuros o ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos que contienen 4 - 7 átomos de carbono, o tratando amidas de dichos ácidos carboxílicos alifáticos con halogenuros o ésteres de ácidos malónicos de correspondiente C-sustitución.
295. 2º.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se condensan amidinas de ácidos carboxílicos alifáticos de 4 - 7 átomos de carbono, con ésteres malónicos cuyo grupo metilénico está sustituido por dos radicales de hidrocarburos.
300. 3º.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se emplea éster dietílico del ácido dietilomalónico.
305. 4º.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se emplea éster dietílico del ácido diallilomalónico.
310. 5º.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizándose porque solo se permite la formación de las amidinas en el curso de la reacción.
315. 6º.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizándose porque se emplea como amidina la iso-valeramidina.
320. 7º.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizándose porque se emplea como amidina la isocapronamidina.
- 8º.- Procedimiento según reivindicaciones 2ª a 7ª, caracterizándose porque se realiza la reacción en



presencia de alcoholato sódico.

9^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos pirimidínicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de trece hojas escritas por una sola cara.

325.

Madrid, 16 de junio de 1947.

C I B A, Sociéte Anonyme.

Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO