

179323

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N



179323

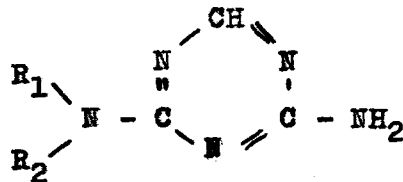
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,4-DIAMINO-1,3,5-  
-TRIAZINAS SUBSTITUIDAS", a favor de la razón social suiza  
J.R. GEIGY A.-G., de Basilea (Suiza).--

- - -

## MEMORIA DESCRIPTIVA

Hasta el presente no han llegado a conocerse las  
2,4-diamino-1,3,5-triazinas substituidas de la fórmula general

5.



en la cual significan

10.  $R_1$  un radical hidrocarburo alifático, no ramificado, con  
2-6 átomos de carbono, un radical bencilo, -feniletilo, 6  
-cicloalquilo, y  
 $R_2$  hidrógeno, o un grupo etilo,  
y sus sales.



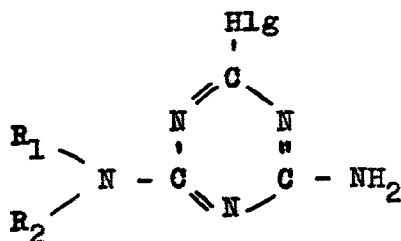


179323



Finalmente, se puede tratar asimismo, las 2,4-diamino-6-halógeno-1,3,5-triacinas de la fórmula general

5.



en la cual corresponden  $R_1$  y  $R_2$  a las definiciones facilitadas anteriormente, significando ,

10.

Hlg                    halógeno,

con reductores adecuados para la eliminación del halógeno, como ácido yodhídrico, polvo de cinc, etc., o hidrógeno en presencia de un catalizador de metal pesado.

15.

Las 2,4-diamino-6-halógeno-1,3,5-triacinas substituídas de la fórmula anterior, empleadas como material de partida, son preparadas ventajosamente a base de halogenuro de cianuro, por transformación con las correspondientes aminas primarias, o secundarias, o respectivamente, con amoníaco. (Este método está descrito, vg., en los sitios siguientes: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1885, 18, 2766, 1899, 32, 691 ss.; Journal für praktische Chemie 1886, (2) 33, 293).

20.

Las 2,4-diamino-1,3,5-triacinas, substituídas en el N, son difícilmente solubles en agua fría; en cambio, en parte, son fácilmente solubles en agua caliente; con ácidos inorgánicos y orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido succínico, forman sales hidrosolubles, que cristalizan bien. Las sales con ácidos orgánicos débiles, vg. los acetatos, son fácilmente hidrolizadas.

25.

30.

179323 14



Las nuevas 2,4-diamino-1,3,5-triacinas substituídas, que pueden ser preparadas según el procedimiento, pueden emplearse como productos intermedios para la preparación de nuevos productos valiosos, o en forma de las bases o sales para fines terapéuticos.

5.

En los Ejemplos siguientes, que sirven para la explicación del invento, cuando se indica partes han de entenderse siempre partes en peso. Las temperaturas están indicadas en centígrados.

10.

EJEMPLO 1.

22.7 partes de sulfato de l-etil-biguanida ácido son finamente pulverizadas, y suspendidas en 80 partes de alcohol etílico. Se hace afluir, bajo agitación y transmisión de nitrógeno, una solución, aún caliente, de 4,6 partes de sodio en 60 partes de alcohol etílico, agitando durante media hora a 40-60°, se hace enfriar a 20°, y se adiciona de una vez 8 partes de formiato de etilo; la temperatura va subiendo a aproximadamente 30°. Después de disminuída la reacción, se agita todavía durante una hora, a 60-70°; se deja enfriar y se filtra

15.

20.

25.

por aspiración. El material filtrado por aspiración es hervido brevemente en 150 partes en volumen de agua hirviendo, bajo adición de unas cuantas gotas de lejía de sosa, enfriado, separado por aspiración, y el material aspirado recristalizado en alcohol metílico, a temperatura de ebullición; la 2-amino-4-etilamino-1,3,5-triacina obtenida, representa un polvo cristalino blanco, que funde a 197,5°, y que es soluble en agua de 37° por un aproximadamente 1 %, con reacción neutra.

30.

Se llega al mismo producto asimismo, si se vierten 565 partes de lejía de potasa alcohólica al 10 %, sobre 33 partes de hidrocioruro de l-etil-biguanida bajo refrigera-



179323

ción con hielo, adicionando a gotas, bajo enfriamiento y agitación ulteriores, 24 partes de cloroformo. Después de 48 horas, se diluye con 300 partes de agua, se separa por aspiración, y se recristaliza en metanol hirviendo.

5. Del modo descrito en el Ejemplo 1, pueden asimismo prepararse 2-amino-4-n-propilamino-1,3,5-triacina, 2-amino-4-n-amilamino-1,3,5-triacina, y 2-amino-4-n-hexilamino-1,3,5-triacina.

EJEMPLO 2.

10. La 1-etil-biguanida de 113,5 partes de sulfato ácido es puesta en libertad, del modo descrito en el Ejemplo 1; seguidamente son adicionadas 41 partes de formamidina clorhídrica, haciendo afluir paulatinamente una solución de alcoholato sódico a base de 11,5 partes de sodio y 140 partes de alcohol. A continuación se agita aún durante dos horas, a 60-70°, aislando, seguidamente, de la manera descrita en el Ejemplo 1, la 2-amino-4-etilamino-1,3,5-triacina, con punto de fusión 197,5, que se ha originado con un buen rendimiento.

EJEMPLO 3.

20. Se hace afluir a una suspensión de 25,5 partes de sulfato de 1-n-butyl-biguanida en 60 partes de metanol, una solución de 4,6-partes de sodio en 100 partes de metanol, bajo agitación; seguidamente es agitado durante media hora, a 50-60°, haciendo enfriar a aproximadamente 30°, y se adicionan 8 partes de formiato de etilo. Una vez disminuida la reacción, débilmente exotérmica, aún se calienta durante una hora a 60°, concentrando la mezcla reaccional por condensación. El residuo es lavado, primero, a fondo con agua fría, luego con n/2-lejía de sosa, y recristalizado, a temperatura de ebullición, en metanol, por lo cual se obtiene la 2-amino-
- 25.
- 30.

179323



-4-n-butilamino-1,3,5-triacina como cristales blancos, brillantes, que funden claramente a 122°, volviendo a cristalizar completamente a 124°, y fundiendo otra vez, de un modo marcado y claro, a 144°.

5. Para la preparación de esta combinación, asimismo se puede calentar 20 partes de 1-n-butyl-biguanida libre, con 40 partes de formamida, durante media hora, a 110-120°, separando por destilación en el vacío la formamida sobrante, y recristalizando el residuo en metanol hirviendo.

10. 10 partes de 2-amino-4-n-butilamino-6-cloro-1,3,5-triacina son agitadas a temperatura ambiente, durante 5 horas, con 36 partes de ácido yodhídrico (d=1,96) y 7 partes de yoduro fosfónico. Seguidamente la solución es vertida en agua, y la 2-amino-4-n-butilamino-1,3,5-triacina formada, es precipitada por adición de lejía, Se purifica por cristalización en metanol hirviendo.

EJEMPLO 4.

20. 97 partes de sulfato de 1-alil-biguanida ácido son llevadas a reacción, según se describe en el Ejemplo 1, con una solución de alcoholato, preparada a base de 17,9 partes de sodio y 240 partes de alcohol etílico y 30 partes de formiato de etilo. Después de la separación por filtración del sulfato sódico, el producto de filtración alcohólico es concentrado a aproximadamente 200 partes, recristalizándose el producto cristalino, que se va presentando en esta operación, en agua. La 2-amino-4-alilamino-1,3,5-triacina, un polvo cristalino incoloro, funde a 152,5°, y resulta soluble por un aproximadamente 1,5 %, con reacción neutra, en agua de 37°.

EJEMPLO 5.

30. 119 partes de sulfato de 1-bencil-biguanida ácido ( $C_9H_{13}N_5$  +

179323



- $H_2SO_4 + 1/2 H_2O$ ) son suspendidas en 240 partes de alcohol etílico, y llevadas a reacción, como se describe en el Ejemplo 1, con una solución de alcoholato, preparada a base de 18,4 partes de sodio y 270 partes de alcohol etílico y 31 partes de formiato etílico. La mezcla reaccional es enfriada y separada por absorción, aislándose del producto de filtración alcohólico, por concentración mediante evaporación y recristalización del residuo de metanol, una pequeña parte de la
5. 2-amino-4-bencilamino-1,3,5-triacina formada. La cantidad principal es obtenida del material de absorción, por extracción mediante agua caliente, o metanol hirviendo, y recristalización repetida en metanol, como polvo cristalino incoloro, brillante, con el punto de fusión 182-182,5°. Es soluble en agua de 37° por un aproximadamente 0,25 % con reacción neutra.
10. Su clorhidrato, un polvo cristalino, blanco, funde a 200-202°, disolviéndose fácilmente en agua.
- 15.

- Otro modo de preparación para la 2-amino-4-bencilamino-1,3,5-triacina, consiste en introducir 60 partes de sulfato de 1-bencilbiguanida ácido, finamente pulverizado, bajo agitación en una solución de 23 partes de sodio en 400 partes de alcohol etílico, calentando durante media hora a aproximadamente 50°, adicionando seguidamente, a gotas, bajo refrigeración mediante hielo, 24 partes de cloroformo. La mezcla reaccional es ulteriormente agitada aún durante 36 horas más, a
20. 5-10°, calentada un breve tiempo a aproximadamente 60°, haciéndola enfriar y terminando su elaboración como anteriormente.
- 25.

EJEMPLO 6.

- 20,2 partes de 2-amino-4-n-butilamino-6-clorotriacina (preparada a base de cloruro de cianuro por transformación graduada con amoníaco a 0°, y n-butilamina a 15-25° en solu-
- 30.

179323



- ción de toluol), son mezcladas con 1 parte de (2)-cloruro de estaño, e introducidas en porciones pequeñas, bajoagitación enérgica, en una suspensión hirviendo de 20 partes de bicarbonato sódico, 2 partes de amoníaco acuoso al 25 %, 05 partes de aceite de rojo turco, y 30 partes de polvo de cinc, en 300 partes de agua. Seguidamente se sigue aún durante 6 horas, hirviendo bajo reflujo, adicionando en el decurso de este tiempo otra vez 30 partes de polvo de cinc en pequeñas porciones. Después del enfriamiento, es separado por aspiración, lavado con agua fría, efectuándose la extracción del residuo seco de aspiración, con etanol absoluto caliente. El extracto de etanol, filtrado sobre carbón animal, es concentrado por evaporación, y el residuo recristalizado de metanol caliente, en cuya operación se obtiene la 2-amino-4-n-butilamino-1,3,5-triacina con los puntos de fusión indicados en el Ejemplo 3.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7.-

- Si se substituye en el Ejemplo 5 el sulfato de 1-bencil-biguanida ácido por 121 partes de sulfato de 1-( $\alpha$ -metilbencil)-biguanida ácido, llevando a cabo la reacción bajo condiciones por lo demás idénticas, es obtenida, después de la recristalización de los productos brutos de alcohol metílico caliente, la 2-amino-4-N-( $\alpha$ -fenil-etil)-amino-1,3,5-triacina como polvo cristalino brillante, blanco, del punto de fusión 138°; en el agua es soluble muy difícilmente y con reacción neutra.
- 20.
- 25.

Bajo las mismas condiciones se obtiene a base de sulfato de 1-( $\beta$ -fenil-etil)-biguanida, la 2-amino-4-N-( $\beta$ -fenil-etil)-amino-1,3,5-triacina como polvo cristalino blanco, del punto de fusión 155°.

30. Se llega al mismo producto, si se calientan una mezcla

179323



intima de 30 partes de sulfato de 1-( $\beta$ -fenil-etil)-biguanida y 14 partes de formiato sódico, durante 1-2 horas a 150-180°, y la fusión que se va originando aún durante un tiempo breve a 200-230°. Después del enfriamiento, la fusión es pulverizada, disuelta en ácido clorhídrico diluido, alcalinizada con lejía de sosa concentrada, recristalizando la 2-amino-4-N-( $\beta$ -fenil-etil)-amino-1,3,5-triacina separada, de alcohol.

5.

EJEMPLO 8.

107 partes de sulfato de 1-etilbiguanida ácido, 500 partes de metanol, y 23 partes de formamida son mezcladas en un autoclave de rotación que tenga una cabida de 1500 partes, aplicando 12-14 atmósferas de amoníaco y haciéndose girar; después de media hora, la presión de amoníaco ha bajado a 2-3 atmósferas. Se aplican una vez más, 10 atmósferas de amoníaco, seguidamente se calienta bajo rotación, paulatinamente, manteniéndose durante una hora a 110-120°. La mezcla reaccional es amasada con agua, separada por aspiración, y la 2-amino-4-etilamino-1,3,5-triacina bruta, recristalizada de agua, o metanol; funde a 197.5°, siendo idéntica con el producto obtenido según el Ejemplo 1.

15.

20.

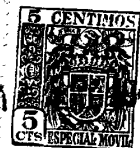
Se llega el mismo producto asimismo, por calentamiento durante una hora, de una mezcla de 107 partes de sulfato de 1-etilbiguanida ácido, finamente pulverizado, 68 partes de etilato sódico, y 350 partes de formamida, bajo agitación, en el tubo de nivel, a 110-120°. La mezcla reaccional es amasada con agua, separada por aspiración, y recristalizada, como se ha indicado anteriormente.

25.

EJEMPLO 9.

A una suspensión de 102 partes de sulfato de 1,1-dietilbiguanida ácido en 240 partes de alcohol etílico, se hace

30.



179323

- afluir bajo agitación y transmisión de nitrógeno, a aproximadamente 50°, una solución de alcoholato, preparada a base de 18,4 partes de sodio y 200 partes de alcohol etílico, y se continúa agitando por media hora más. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, son adicionadas 30 partes de formiato de etilo. Después de atenuada la reacción, la mezcla es agitada aún media hora, a 60-70°, dejándola enfriar y separando por aspiración. La cantidad principal de la 2-amino-4-dietilamino-1,3,5-triacina formada, es obtenida por recristalización del producto de aspiración de 700 partes de agua caliente; lo restante se encuentra en el producto de filtración alcohólico, y puede aislarse por concentración de la solución a un reducido volumen, y por recristalización del producto bruto separado de agua caliente, en forma químicamente pura. Forma cristales brillantes, incoloros, del punto de fusión 170°, y es soluble por un 0,4% en agua de 37°, con reacción neutra. Su clorhidrato, igualmente, forma cristales brillantes, incoloros, y funde a 155-156°, siendo fácilmente soluble en agua.

- Se llega al mismo producto, si se substituye el formiato de etilo por 33 partes de hidrocarburo de formamida, mezclando la mezcla reaccional con una solución de 9,6 partes de sodio en 20 partes de alcohol etílico; esta cantidad de alcoholato sódico puede introducirse asimismo, ya el principio de la composición de partida, por el correspondiente aumento de la primitiva cantidad de sodio a 28 partes.

- Si se substituye en el Ejemplo 9 el sulfato de dietilbiguanida por 108 partes de sulfato de 1-etil-1-propilbiguanida ácido, o por 111 partes de sulfato de 1-etil-1-n-butylbiguanida ácido, se obtienen la 2-amino-4-N-etil-N-propilamino-1,3,5-triacina, ó respectivamente, la 2-amino-4-

179323



-N-etil-N-n-butilamino-1,3,5-triacina.

EJEMPLO 10.-

- 26,3 partes de sulfato 1-etil-1-bencil-biguanida neutro son convertidas, como se describe en el Ejemplo 1, con 2,3 partes de sodio y 8 partes de formiato de etilo. La mezcla reaccional es separada por absorción después del enfriamiento, y el producto de filtración alcohólico concentrado por evaporación; el aceite remanente es amasado con agua caliente y alcalinizado con lejía de sosa; después de unas cuantas horas, se va solidificando el aceite, convirtiéndose en una masa cristalina dura; ésta es recrystalizada en caliente de alcohol metílico diluído (2 partes de alcohol metílico y 1 parte de agua), bajo empleo de carbón animal. La 2-amino-4-N-etil-N-bencil-amino-1,3,5-triacina obtenida en éillo, representa un polvo cristalino, blanco, que funde a 86-86'5°.

- Si se emplea en lugar del sulfato de 1-etil-1-bencil-biguanida, 27'7 partes de sulfato de 1-etil-1-( $\alpha$ -metil-bencil)-biguanida, o sulfato 1-etil- $\beta$ -fenetil-biguanida, se obtiene con el mismo método de trabajo, la 2-amino-4-N-etil-N-( $\alpha$ -metil-bencil)-amino-1,3,5-triacina, o respectivamente, la 2-amino-4-N-etil-N- $\beta$ -fenetil-amino-1,3,5-triacina, como polvos cristalinos, incoloros.

EJEMPLO 11.

- 30,9 partes de sulfato de 1-etil-1-ciclohexil-biguanida ácido son transformadas en 120 partes de alcohol etílico, con una solución de alcoholato a base de 4,6 partes de sodio en 60 partes de alcohol etílico, y con 8 partes de formiato de etilo. La mezcla reaccional enfriada es filtrada, el producto de filtración alcohólico neutralizado con ácido clorhídrico, y concentrado por evaporación. El aceite remanente es amasado



179323



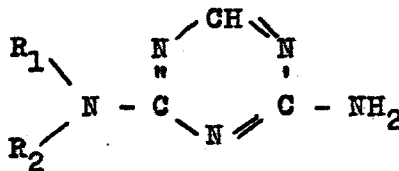
en la cual significan

R<sub>1</sub> un radical hidrocarburo alifático, no ramificado, con 2 a 6 átomos de carbono, un radical bencilo, -feniletilo, ó -cicloalquilo, y

5. R<sub>2</sub> hidrógeno, o un grupo etilo,

o las sales de las mismas, con ácido fórmico, o respectivamente, sus sales, o sus derivados funcionales, aptos para reaccionar, como éster de ácido fórmico, éster de ácido ortofórmico, formamida, formamidina, o cloroformo, en combinaciones de la fórmula

10.

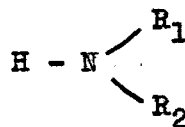


15.

en la cual R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación anterior, y que se transforma, en caso deseado, éstas en sus sales.

2ª.- Procedimiento para la preparación de 2,4-diamino-1,3,5-triacinas sustituidas, de la fórmula definida en la reivindicación 1ª, caracterizado porque un halogenuro de cianuro es convertido por transformación con, respectivamente, un mol de amoníaco y 1 mol de una amina primaria o secundaria de la fórmula

20.



25.

en la cual significan

R<sub>1</sub> un radical hidrocarburo alifático, no ramificado, con 2 a 6 átomos de carbono, un radical bencilo, -feniletilo, ó -cicloalquilo, y

30.

14 AG

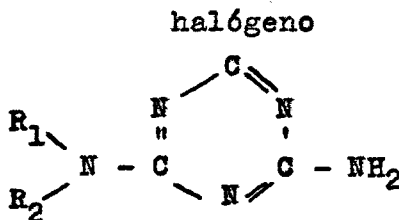


179323

R<sub>2</sub> hidrógeno, o un grupo etilo,

en 2,4-diamino-6-halógeno-1,3,5-triacinas de la fórmula

5.



y que el átomo de halógeno es substituído, con ayuda de un reductor, por hidrógeno.

10.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de 2,4-diamino-1,3,5-triacinas substituídas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de quince hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 14 de Agosto de 1947.

J.R. GEIGY A.-G.

p.a. JAIME ISERN

D. D.