

220607 2206



PATENTE DE INTRODUCCION

I.C.I. CASE D. 9812.

MEMORIA DESCRIPTIVA

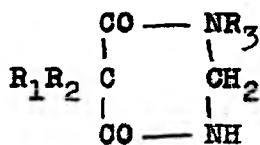
sobre:

"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA".

Solicitantes: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica, domiciliada en: Imperial Chemical House, Millbank, LONDRES, S.W.1., Inglaterra.

Este invento se refiere a nuevos derivados de pirimidina que han demostrado poseer propiedades anti-combustibles.

5. De acuerdo con este invento, se proporcionan los nuevos derivados de pirimidina citados, a saber, compuestos de la fórmula general:



10. en la que R representa un radical carboácido monocíclico,



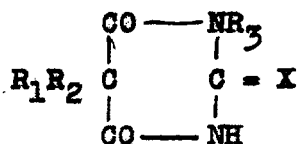
o un radical alkenilo de no más de 3 átomos de carbono; R<sub>2</sub> representa un radical alquilo o un radical alkenilo de no más de 3 átomos de carbono, y R<sub>3</sub> representa hidrógeno o un radical alquilo de no más de 4 átomos de carbono.

15. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los nuevos derivados de pirimidina mencionados, que comprende la reducción de un compuesto de la fórmula:



en la que X significa oxígeno o azufre e Y, representa hidrógeno, o cuando X representa azufre, un radical alquilo.

25. Se comprenderá que cuando Y representa hidrógeno, los compuestos de la fórmula anterior pueden representarse también por:



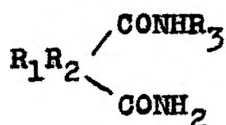
30. La reducción de los compuestos citados, puede realizarse, por ejemplo, por medio de hidrógeno, bien electrolíticamente o bien por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, de níquel Raney.

35. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de los nuevos derivados de pirimidina mencionados, que comprende la condensación de un derivado de malondiamida de la fórmula:

220607



40.



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados antes indicados, con formamida.

45.

La condensación mencionada puede llevarse a cabo convenientemente calentando los reactivos juntos.

En animales para la experimentación, los nuevos derivados de pirimidina citados presentan propiedades anticonvulsivas, tales que los hacen de valor potencial en el control de la epilepsia. Las mencionadas propiedades anticonvulsivas son superiores a las acusadas por el ácido barbitúrico correspondiente del que los nuevos derivados de pirimidina, se derivan o pueden considerarse derivados.

50.

55.

Este invento se aclara, sin limitarse, por los Ejemplos siguientes, en los que las partes son ponderales.

EJEMPLO 1 -

60.

Se añaden 50 partes de níquel Raney a una solución de 10 partes de ácido 5-fenil-5-etil-2-thio-barbitúrico en 250 partes de etanol, y la mezcla se hierve sometida a reflujo, durante una hora. Luego se filtra, el residuo se extrae con etanol caliente, y el extracto se añade al filtrado. A continuación se evapora el líquido combinado hasta reducirlo a la décima parte de su volumen, y luego se enfría y se filtra. El residuo cristalino sólido es 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, de punto de fusión 281-282°C.

65.

EJEMPLO 2 -

70.

Se hierven juntas durante 2 horas y sometidas a reflujo, 50 partes de α:α-feniletilmalondiamida y 150 partes de formamida. La mezcla se enfría luego a 0°C. y



se filtra. El residuo sólido se lava con 50 partes de etanol y luego se cristaliza en 660 partes de una mezcla etanol/agua al 80%. Se obtiene 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 281-282°C.

75. EJEMPLO 3 -

Se hierven juntas durante 1 hora y sometidas a reflujo, 7,5 partes de 2-metil-thio-5-fenil-5-etil-tetrahidropirimidina-4:6-diona, 200 partes de alcohol y 30 partes de níquel Raney recién preparado. La mezcla se filtra a continuación, todavía caliente, y el filtrado se evapora hasta un pequeño volumen y se enfría. Por filtración se separa 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, con un punto de fusión de 280°C.

80.

La 2-metilthio-5-fenil-5-etiltetrahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 152°C. empleado en el procedimiento de este Ejemplo, puede obtenerse del ácido 5-fenil-5-etil-2-thiobarbitúrico, por reacción con ioduro de metilo en hidróxido sódico alcohólico, acuoso.

85.

EJEMPLO 4 -

En una célula porosa se suspenden 5 partes de ácido 5-fenil-5-etilbarbitúrico en 100 partes de ácido sulfúrico al 80%. La célula se introduce luego en ácido sulfúrico acuoso al 60%, en el que se coloca una plancha de plomo que se conecta al terminal positivo de una batería de 12 voltios. En el ácido al 80% se introduce un tubo de plomo que se conecta al terminal negativo de la misma batería; la temperatura del ácido se mantiene por debajo de 50°C. con refrigeración. Después de 150 minutos el contenido de la célula se vierte en hielo y se filtra la mezcla. El residuo se cristaliza en etanol, y se obtiene 5-fenil-5-

90.

95.

100.



-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 281-282°C.

EJEMPLO 5 -

105. Se hierven juntas sometidas a reflujo, durante 90 minutos, 16 partes de  $\alpha$ : $\alpha$ -fenilmetilmalondiamida (punto de fusión 150-151°C.) y 55 partes de formamida. La mezcla se enfría a continuación y se filtra. El residuo sólido se cristaliza en alcohol etílico acuoso al 80% y se obtiene 5-fenil-5-metilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 295-6°C.

110. Se han obtenido también, por procedimientos análogos al del Ejemplo anterior, excepto que en lugar de las 16 partes de  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -metilmalondiamida, una cantidad correspondiente de la malondiamida adecuadamente substituída; 5-fenil-5-n-propilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 308-9°C.; 5-fenil-5-isopropilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 303°C.; 5-fenil-5-alkilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 295-6°C. y 5-ciclohexil-5-n-propilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 320°C.

120. Las malondiamidas adecuadamente substituídas empleadas para la preparación de los compuestos antes citados, pueden obtenerse de los esteres malónicos correspondientemente substituídos, por hidrólisis con hidróxido sódico alcohólico acuoso, para dar los ácidos malónicos correspondientes que, por medio del pentacloruro de fósforo se convierten en los cloruros de malonilo y éstos se hacen reaccionar finalmente con amoníaco acuoso. Así se obtuvieron  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -n-propilmalondiamida, punto de fusión 173°C;
125.  $\alpha$ : $\alpha$ -fenilisopropilmalondiamida, punto de fusión 222°C.;
- 130.



$\alpha$ : $\alpha$ -fenilalilmalondiamida, punto de fusión 107-110°C.,  
y  $\alpha$ : $\alpha$ -ciclohexil-n-propilmalondiamida, punto de fusión  
240-241°C.

EJEMPLO 6 -

135. Durante 4 horas se hierven juntas, sometidas a reflujo, 15 partes de ácido 5-fenil-5-isopropil-2-thio-barbitúrico, 250 partes de alcohol etílico y 25 partes de níquel Raney recién preparado. La mezcla se filtra luego todavía caliente, y el filtrado se evapora a pequeño
140. volumen "in vacuo" y se enfría y se filtra. El sólido está constituido por 5-fenil-5-isopropilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 303°C.

- Por procedimientos análogos al del Ejemplo anterior, excepto que en lugar del ácido 5-fenil-5-isopropil-2-thio-barbitúrico se emplea una cantidad correspondiente de ácidos 2-thio-barbitúricos, adecuadamente substituídos, se han obtenido también 5-ciclohexil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 301-2°C. y 5-ciclohexil-5-n-propilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 320°C.
- 145.
- 150.

- Los ácidos 5:5-disubstituídos-2-thio-barbitúricos empleados en la preparación de derivados de pirimidina como antes se ha descrito, pueden obtenerse por condensación de los ésteres malónicos adecuadamente substituídos, con thiourea. Así se obtuvieron ácido 5-fenil-5-metil-2-thio-barbitúrico, punto de fusión 210°C., ácido 5-fenil-5-isopropil-2-thio-barbitúrico, punto de fusión 186-187°C., ácido 5-ciclohexil-5-etil-2-thio-barbitúrico, punto de fusión 188-189°C. y ácido 5-diclohexil-5-n-propil-2-thio-barbitúrico, punto de fusión 142-144°C.
- 155.
- 160.



EJEMPLO 7 -

165. Durante 90 minutos se hierven juntas, sometidas a reflujó, 17 partes de  $\alpha:\alpha$ -feniletíl-N-etilmalondíamida y 120 partes de formamida. A continuación se enfría la mezcla, se añade agua y se filtra aquélla. El residuo se cristaliza en agua, y se obtiene 5-fenil-1:5-dietilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 135-6°C.

170. Por el procedimiento del Ejemplo anterior, empleando en lugar de la  $\alpha:\alpha$ -feniletíl-N-etilmalondíamida, otras N-alkilmalondíamidas adecuadamente substituídas, se han obtenido: 5-fenil-1:5-dimetilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 174°C., 5-fenil-5-metil-1-n-propilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 150-151°C., 5-fenil-5-etil-1-metilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 185-186°C., 5-fenil-5-etil-1-n-propilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 124-125°C. y 5-fenil-5-n-propil-1-metilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 166-167°C.

180. Las  $\alpha:\alpha$ -fenilalkil-N-alkilmalondíamidas empleadas en los procedimientos de los Ejemplos anteriores, pueden obtenerse de los etilcianoacetatos  $\alpha:\alpha$ -disubstituídos adecuadamente, por acción primeramente de aminas alcohólicas para dar las  $\alpha:\alpha$ -fenil-alkil-N-alkilcianoacetamidas, que se convierten luego en las díamidas por medio de ácido sulfúrico concentrado y frío. Así se obtienen

185.  $\alpha:\alpha$ -fenilmetil-N-metilmalondíamida, punto de fusión 153°C.,  $\alpha:\alpha$ -fenil-metil-N-n-propilmalondíamida, punto de fusión 81°C.,  $\alpha:\alpha$ -feniletíl-N-metilmalondíamida, punto de fusión 144-145°C.,  $\alpha:\alpha$ -feniletíl-N-etilmalondíamida, punto de fusión 126-127°C.,  $\alpha:\alpha$ -feniletíl-N-n-propilmalondíamida,

190.



punto de fusión 106-107°C., y α:α-fenil-n-propil-N-metil-malondiamida, punto de fusión 114-116°C.

EJEMPLO 8 -

195. Durante 1 hora se vierte, sometida a reflujo, 1 parte de α:α-dialilmalondiamida, con 4 partes de formamida. La mezcla se enfría a continuación y se filtra. El residuo sólido se cristaliza en etanol acuoso, y se obtiene 5:5-dialilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 314-5°C.

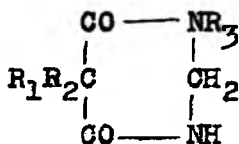
200.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que los procedimientos anteriormente indicados, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Introducción por 10 años en España: "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

210.

1º - Procedimiento de fabricación de nuevos derivados de pirimidina, caracterizado porque éstos son de la fórmula general:

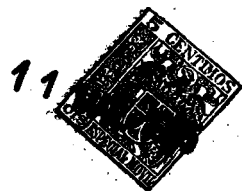


215.

en la que R<sub>1</sub> representa un radical carbocíclico monocíclico o un radical alkenilo de no más de 3 átomos de carbono; R<sub>2</sub> representa un radical alquilo o un radical alkenilo de no más de 3 átomos de carbono, y R<sub>3</sub> representa hidrógeno o un radical alquilo de no más de 4 átomos de carbono.

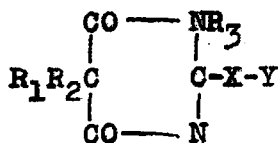
220.

220607



2º - Procedimiento de fabricación de nuevos derivados de pirimidina, caracterizado por obtenerse 5-fenil-etilhexahidropirimidina-4:6-diona.

225. 3º - Procedimiento de fabricación de nuevos derivados de pirimidina, caracterizado por comprender la reducción de un compuesto de la fórmula:



230. en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, tienen los significados indicados en la reivindicación 1, X significa oxígeno o azufre e Y significa hidrógeno, o, cuando X significa azufre, puede representar opcionalmente un radical alkilo.

235. 4º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por medio de hidrógeno.

5º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3 o 4, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo electrolíticamente.

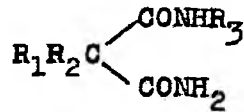
240. 6º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, de níquel Raney.

245. 7º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2, caracterizado por comprender la reducción de ácido 5-fenil-5-etilbarbitúrico, de ácido 5-fenil-5-etil-2-thioarbitúrico, o de una 2-alkilthio-5-fenil-5-etiltetrahidropirimidina-4:6-diona.

250. 8º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, que comprende la condensación de un



derivado de malondiamida de la fórmula:



255.

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con formamida.

260.

9º - Procedimiento de fabricación de nuevos derivados de pirimidina, caracterizado por obtenerse 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona y que comprende la condensación de  $\alpha$ : $\alpha$ -feniletilmalondiamida, con formamida, como anteriormente se ha descrito.

265.

10º - Procedimiento de fabricación de nuevos derivados de pirimidina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de diez hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 11 MAR. 1955

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET  
R.P.