

220619



PATENTE DE INTRODUCCION

I.C.I. Caso D. 10358.

220619

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO PERFECCIONADO DE FABRICACION DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA".

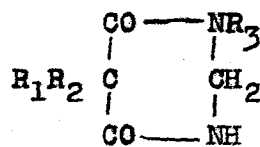
Solicitantes: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica, domiciliada en : Imperial Chemical House, Millbank, LONDRES, S.W.1., Inglaterra.

Este invento se refiere a perfeccionamientos en, o relativos a, la fabricación de nuevos derivados de pirimidina y se relaciona más especialmente con un procedimiento para la fabricación de derivados de pirimidina dotados de propiedades anticonvulsivas.

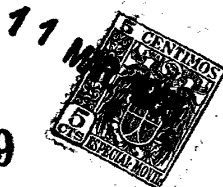
5.

De acuerdo con este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de derivados de pirimidina de la fórmula:

10.

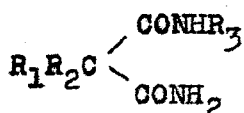


220619



15. en la que R₁ representa un radical carbocíclico monocíclico, o un radical alkenilo de no más de 3 átomos de carbono, R₂ representa un radical alkilo o un radical alkenilo de no más de 3 átomos de carbono, y R₃ representa hidrógeno o un radical alkilo de no más de 4 átomos de carbono, que comprende el hacer reaccionar con ácido fórmico y a una temperatura superior a 150°C. un derivado de malondiamida de la fórmula:

20.



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados que antes se indican.

25.

La reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, calentando los cuerpos en reacción juntos, en solución en un disolvente o diluyente. Este disolvente o diluyente, puede ser por ejemplo, ciclohexanol, metilciclohexanol, N-metilformamida, N-etilformamida, dimetilformamida, formanilida, N-metilformanilida, N-fenilformanilida, nitrobenzeno, diclorobencenos y monocloronaftalenos.

30.

En lugar del derivado de malondiamida, puede usarse una sustancia que dé origen al derivado de malondiamida en la mezcla de reacción. Estas sustancias comprenden, por ejemplo, el N-metilol, y los derivados N-formílicos del derivado del malondiamida.

35.

Análogamente, en lugar del ácido fórmico puede usarse una sustancia que dé origen al mismo en la mezcla de reacción, tal como el ácido oxálico, o ácido oxálico

40.

220619



en presencia de glicerol.

45. Los derivados de pirimidina obtenidos, de acuerdo con el procedimiento a que este invento se refiere, constituyen el objeto de la solicitud N° 19.761/49 (N° de Serie 666,027) y son útiles como anticonvulsivos.

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

EJEMPLO 1 -

50. Durante 4 horas se calientan juntas a 250-60°C., 11,7 partes de $\alpha:\alpha$ -feniletíl-N-etilmalondiamida y 7 partes de ácido fórmico acuoso al 98%, mientras se añaden lentamente 39 partes de ácido fórmico. La mezcla se enfría, se lava con agua y se cristaliza en metanol acuoso para dar 5-fenil-1;5-dietil-hexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 135-6°C.

55. De modo análogo pueden obtenerse 5-fenil-5-metil-hexahidropirimidina-4:6-diona, 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, 5-fenil-5-etil-1-metilhexahidropirimidina-4:6-diona, 5-fenil-5-etil-1-n-propilhexahidropirimidina-4:6-diona, y 5-fenil-5-etil-1-n-butylhexahidropirimidina-4:6-diona, de punto de fusión 116°C. La $\alpha:\alpha$ -fenil-etil-N-n-butilmalondiamida, de la que se obtiene esta última substancia, tiene un punto de fusión de 123°C. y se obtiene por hidrólisis, con ácido sulfúrico frío y concentrado, de α -fenil- α -ciano-N-n-butyl butiramida, de un punto de fusión de 196°C./16 mm.

65.

EJEMPLO 2 -

70. Se calientan a 180°C. 22,4 partes de $\alpha:\alpha$ -feniletilmalondiamida y 20 partes de metilciclohexanol, y durante 5 horas se añaden 28 partes de ácido fórmico



acuoso al 85%, debajo de la superficie de la mezcla; la calefacción a 180°C. se continúa luego durante otras 4 horas. La mezcla se enfría, se diluye con metanol y se filtra. El residuo está constituido por 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona.

75.

Entre otros disolventes que pueden usarse en lugar del metilciclohexanol, en este Ejemplo, pueden citarse: N-metilformamida, N-etilformamida, dimetilformamida, formanilida, N-metilformanilida, N-fenilformanilida, nitrobenzeno, diclorobencenos y monocloronafthalenos.

80.

EJEMPLO 3 -

A 22,4 partes de α : α -feniletilmalondiamida, calentadas a 190°C., se añaden 27 partes de ácido oxálico, durante 15 minutos, continuándose la calefacción durante 9 horas. La mezcla se enfría y se diluye con 25 partes de metanol y se filtra. Como residuo sólido se obtiene 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona.

85.

EJEMPLO 4 -

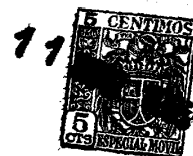
En 150 partes de dimetilformamida se disuelven 5 partes del derivado N:N'-dimetilólico de α : α -feniletilmalondiamida, y la solución se calienta sometida a reflujo. A continuación se añaden a la mezcla 6 partes de ácido fórmico acuoso al 98%, a razón de 1 parte cada 30 minutos. Luego se destilan 100 partes de dimetilformamida de la mezcla que a continuación se enfría y se filtra. El residuo sólido está constituido por 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona.

90.

95.

El derivado N:N'-dimetilólico de α : α -feniletilmalondiamida, punto de fusión 191°C. puede obtenerse

100.



calentando una suspensión acuosa de $\alpha:\alpha$ -feniletilmalondiamida, con algo más de 2 proporciones moleculares de formaldehído, en presencia de una pequeña cantidad de carbonato potásico.

105.

EJEMPLO 5 -

Se calientan juntas 2 partes de $\alpha:\alpha$ -feniletil-N-formilmalondiamida, 150 partes de dimetilformamida y 10 partes de ácido fórmico acuoso al 98%, durante 2 horas a 180°C., y durante ese tiempo se añaden 40 partes de ácido fórmico. La mezcla se destila a pequeño volúmen, se enfría y se filtra. El residuo sólido está constituido por 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona.

110.

La $\alpha:\alpha$ -feniletilformilmalondiamida, punto de fusión 170°C. puede obtenerse por oxidación con ácido crómico del derivado N:N'-dimetilólico de $\alpha:\alpha$ -feniletilmalondiamida.

115.

- 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 PERFECCIONADO DE FABRICACION DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

120.

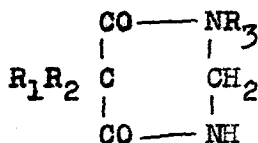
125.

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

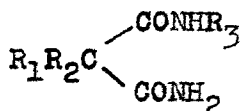
220619 11



130.



- en la que R₁ representa un radical carbocíclico monocíclico, o un radical alkenilo de no más de 3 átomos de carbono, R₂, representa un radical alkilo o alkenilo de no más de 3 átomos de carbono y R₃ representa hidrógeno o un radical alkilo de no más de 4 átomos de carbono, y aquellos comprenden el hacer reaccionar con ácido fórmico a una temperatura superior a, 150°C. un derivado de malondiamida de la fórmula
- 135.
- 140.



- en la que R₁, R₂, R₃, tienen los significados antes indicados.
- 145.

2º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo calentando juntos los cuerpos a reaccionar, en solución en un disolvente o diluyente.

- 150.
- 3º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados porque en lugar del derivado de malondiamida, se emplea una substancia que dé origen al mismo en la mezcla de reacción.

- 155.
- 4º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3, caracterizado porque la substancia empleada es el derivado N-metilólico o N-formílico del derivado del malondiamida.

5º - Procedimiento, según lo especificado en

220619



160. las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en lugar del ácido fórmico se usa una substancia que dé origen al mismo en la mezcla de reacción, tal como el ácido oxálico, o el ácido oxálico en presencia de glicerol.

165. 6º - Procedimiento perfeccionado de fabricación de derivados de pirimidina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de siete 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.