

220682



PATENTE DE INTRODUCCION

I.C.I. Case D 10395.

220682

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

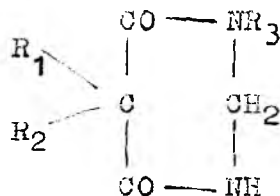
"Procedimiento de fabricación de derivados de pirimidina".

=====

Solicitantes : IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
entidad inglesa, residente en Imperial
Chemical House, Millbank, Londres, Inglaterra.

====

Este invento se refiere a un procedimiento de fabricación de derivados de pirimidina, dotados de propiedades anti-convulsivas. Los derivados de pirimidina a que este invento se refiere, son los de la fórmula



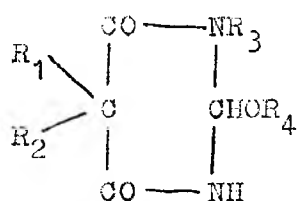
5. en la que R₁ representa un radical arilo, R₂ representa

220682



un radical alkilo, y R₃ representa hidrógeno o un radical alkilo de no más de 4 átomos de carbono, que constituyen el objeto de la solicitud pendiente nº 19.761/49 (Nº serial 666.027).

- 10. De acuerdo con este invento, se fabrican los derivados de pirimidina mencionados, por un procedimiento que comprende el reducir compuestos de la fórmula

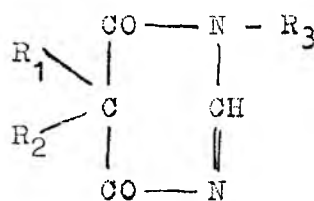


en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes

- 15. indicados, y R₄ representa un radical alkilo, alkenilo o aralkilo.

De acuerdo con otra característica de este invento, los derivados de pirimidina mencionados se fabrican por un procedimiento que comprende el reducir

- 20. compuestos de la fórmula

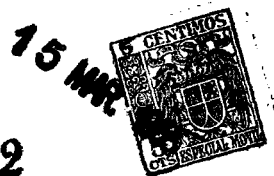


de sus hidratos o de sus sales, y en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados anteriores.

- 25. Los materiales de partida, constituyen el objeto de la solicitud pendiente nº 8.020/51 de esta misma fecha (Nº serial 710.266) y pueden obtenerse por procedimientos en dicha solicitud descritos.

El procedimiento de reducción a que este in-

220682



30. vento se refiere, puede llevarse a cabo por los métodos convencionales, por ejemplo por medio de cinc y ácido acético; por medio de ácido fórmico o formamida hirviendo, bien solos o bien en un disolvente, por ejemplo dimetilformamida; calentando con un catalizador que contenga hidrógeno, por ejemplo níquel Raney W5; por medio de
35. hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo níquel Raney, o carbonato de estroncio paladizado.

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

40. EJEMPLO 1.

- Se agitan 2 partes de 2-etoxi-5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, en 250 partes de etanol, con 1 parte de níquel Raney catalizador e hidrógeno, a 50 atmósferas de presión y a 90°C. durante 5 horas. A continuación la mezcla se enfría a 75°C. y se filtra. El filtrado se evapora a pequeño volumen y se enfría. Se separa por filtración y se seca, 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 281°C.
- 45.

- Se obtiene el mismo producto cuando el material de partida es 2-n-propoxi-, 2-iso-propoxi-, 2-n-butoxi-, 2-sec.-butoxi-, 2-aliloxi- y 2-benciloxi-5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-dionas.
- 50.

EJEMPLO 2.

- Se hierven sometidas a reflujo, con 50 partes de formamida, durante 30 a 60 minutos, 2 partes de 2-etoxi-5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona. La mezcla se enfría y filtra a continuación y por cristalización del residuo sólido en etanol se obtiene 5-fenil-
- 55.

220682



60. 5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 281°C.

EJEMPLO 3.

65. Se calientan con reflujo, durante 4 horas, 3 partes de 2-etoxi-5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, con 100 partes de ácido fórmico acuoso al 98%. Se separan por destilación alrededor de 90 partes de ácido fórmico, y el residuo se enfría y se filtra. Se obtiene 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 281°C.

EJEMPLO 4.

70. Se hierven con reflujo 3 partes de 2-etoxi-5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, con 100 partes de dimetilformamida y 10 partes de ácido fórmico acuoso al 98%. Luego se añaden otras 30 partes de ácido fórmico en porciones de 10 partes, una vez cada hora. La mezcla
75. se hierve a continuación sometida a reflujo durante 1 hora más, y luego se destila a pequeño volumen, se enfría y se filtra. El residuo sólido es 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 281°C.

EJEMPLO 5.

80. Se hierven sometidas a reflujo y durante 2 horas, 2 partes de 5-fenil-5-etiltetrahidropirimidina-4:6-diona, y 250 partes de etanol, con 20 partes de níquel Raney que contenga hidrógeno (preparado por el método W5, descrito en el J.A.C.S. 1948, 70, 695). La
85. mezcla se filtra y evapora a pequeño volumen, se enfría y se filtra de nuevo. El residuo sólido está constituido por 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 281°C.



220682

Ejemplo 6.

90. Se añaden 5 partes de polvo de cinc a una solución de 1 parte de 2-etoxi-5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:5-diona, en 30 partes de ácido acético acuoso al 50%. Luego se añaden 2 partes de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calienta a 95-100°C. durante
95. 30 minutos, luego se deja enfriar a la temperatura ambiente durante 15 horas y a continuación se filtra y el residuo sólido se lava con agua y se extrae con 50 partes de etanol al 80%, en ebullición. El filtrado se enfría y se filtra. El residuo sólido está constituido por
100. 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 281°C.

EJEMPLO 7.

- Se agitan juntas, a 90-100°C. en una atmósfera de hidrógeno, a la presión de 108 atmósferas y durante
105. 5 horas, 10 partes de 5-fenil-5-etiltetrahidropirimidina-4:6-diona, 2 partes de carbonato de estroncio paladizado y 1000 partes de etanol. La mezcla se filtra a continuación y el filtrado se evapora a pequeño volumen y se enfría. Por filtración, se obtiene 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina
110. -4:6-diona, punto de fusión 281°C.

EJEMPLO 8.

- Durante 5 horas se agitan juntas a 100°C en una atmósfera de hidrógeno y a la presión de 100 atmósferas,
115. 10 partes de 2-metoxi-5-fenil-1-metil-5-etilhexahidropirimidina-4:5-diona, 2 partes de níquel Raney catalizador, y 750 partes de etanol. La mezcla se filtra en caliente y el filtrado se evapora a pequeño volumen, se enfría, y se filtra. El residuo sólido está constituido por 5-fenil-

220682



120. 1-metil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 185-186°C.

EJEMPLO 9.

125. Durante 2 horas y sometida a reflujo se hierve 1 parte de 2-etoxi-5-fenil-5-metil-hexahidropirimidina-4:6-diona, con 100 partes de etanol y 10 partes de níquel Raney (W5) que contenga hidrógeno (ver J.A.C.S. 70, 695, (1948). A continuación se filtra la mezcla, el filtrado se evapora a pequeño volumen, se enfría y se filtra. El residuo sólido está constituido por 5-fenil-5-metilhexahidropirimidina-4:6-diona, punto de fusión 296°C.

130. EJEMPLO 10.

135. En una atmósfera de hidrógeno, se agita una solución de 10 partes de monocloruro de 5-fenil-5-etiltetrahidropirimidina-4:6-diona, en 200 partes de ácido acético glacial, con 1 parte de óxido de platino de Adam catalizador, a la temperatura ambiente, hasta que no se absorbe más hidrógeno. El producto se calienta luego a 95-100°C. y se filtra. El filtrado se destila a presión reducida y el residuo se cristaliza en etanol. Se obtiene 5-fenil-5-etilhexahidropirimidina-4:6-diona, 140. punto de fusión 281°C.

Se obtiene el mismo producto partiendo de monohidrato de 5-fenil-5-etiltetrahidropirimidina-4:6-diona.

N O T A

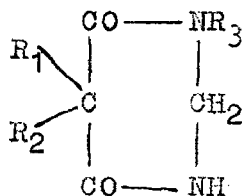
145. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle,

220682

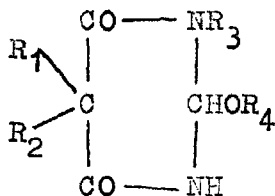


en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo
 150. que constituye la esencia del referido invento y por lo
 que se solicita Patente de Introducción por 10 años en
 España: "Procedimiento de fabricación de derivados de
 pirimidina"; caracterizándose por lo siguiente:

1^o.- Procedimiento de fabricación de derivados
 155. de pirimidina, caracterizado porque estos son de la
 fórmula:

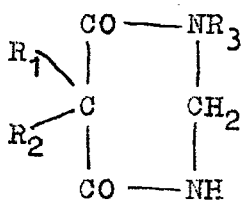


en la que R₁ representa un radical arilo, R₂ representa
 un radical alquilo y R₃ representa hidrógeno o un radical
 160. alquilo de no mas de 4 átomos de carbono, y por comprender
 el reducir compuestos de la fórmula:



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los mismos significados
 anteriores, y R₄ representa un radical alquilo, alkenilo
 165. o aralkilo.

2^o.- Procedimiento de fabricación de derivados
 de pirimidina, caracterizados porque estos son de la
 fórmula:

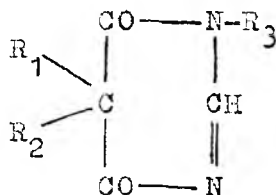


220682

15 MAR 1955



170. en la que R₁ representa un radical arilo, R₂ representa un radical alkilo y R₃ representa hidrógeno o un radical alkilo de no mas de 4 átomos de carbono, y por comprender el reducir compuestos de la fórmula:



175. o sus hidratos o sales, y en la que R₁, R₂ y R₃, tienen los significados anteriores.

3^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a o 2^a, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

4^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3^a, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación es un metal finamente dividido escogido entre el níquel, el cobalto, el platino y el paladio.

185. 5^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a o 2^a, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por medio de ácido fórmico hirviendo o en formamida en ebullición.

190. 6^a.- Procedimiento de fabricación de derivados de pirimidina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 MAR. 1955

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

J. GÓMEZ ACEBO / MODET
P.P