

PATENTE DE INVENCIÓN

I.C.I. Case. No. PH 14510

263433



## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para obtener derivados de pirimidina".

=====

*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica, domiciliada en :  
Imperial Chemical House, Millbank, LONDRES;  
S.W.1.

=====

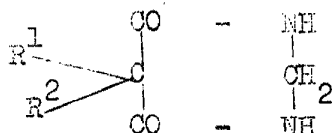
Este invento se refiere a un proceso de fabricación, y se relaciona más especialmente con un procedimiento para la fabricación de derivados de pirimidina dotados de útiles propiedades anti-convulsivas.

5. De acuerdo con este invento, se proporciona un



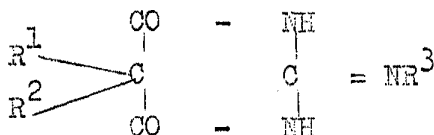
263433

procedimiento para la fabricación de derivados de pirimidina de la formula



en la que R<sup>1</sup> representa el radical, que opcionalmente

5. puede sustituirse por un átomo halogeno, y R<sup>2</sup> representa un radical alkilo,- y que comprende la reducción de un imino-derivado de la formula



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados anteriores, y

10. R<sup>3</sup> representa hidrógeno o un radical ciano.

Como átomo halógeno adecuado puede citarse, por ejemplo, el átomo de cloro. Como producto para R<sup>2</sup> puede citarse, por ejemplo, un radical alkilo de no más de 4 átomos de carbono, por ejemplo el radical etilo. Como

15. compuestos especialmente adecuados para usarse como materiales de partida en el procedimiento de este invento, pueden citarse, por ejemplo, los compuestos 5-etil-2-imino-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona y 2-cianimido-5-etil-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona.

20. La reducción citada, puede realizarse, por ejemplo, por reducción electrolítica, por ejemplo por reducción electrolítica en presencia de ácido sulfúrico utilizando un cátodo de plomo, mercurio, cinc o estaño, y un ánodo de plomo, platino o carbón, o por reacción con cinc,

25. por ejemplo polvo de cinc y un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico, opcionalmente en presencia de un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo metanol o etanol



263433

Como se ha dicho, los derivados de pirimidina que se obtienen de acuerdo con el procedimiento de este invento, son útiles como anticonvulsivos, tal como se describe en la memoria de la patente británica nº 666.027 y nº 734.512.

Este invento se aclara, sin limitarse, por los ejemplos siguientes

- EJEMPLO 1 - Se suspenden 10 g. de 5-etil-2-imino-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona, en 350 cc. de ácido sulfúrico acuoso al 80%, contenido en una vasija cilíndrica y porosa (7,5 cm. de diámetro, y 16,5 cm. de profundidad). El recipiente poroso se coloca en un vaso cilíndrico de plomo que luego se llena con ácido sulfúrico al 60% hasta el nivel de la mezcla en el recipiente poroso. Un tubo de plomo en forma de U (20 mm de diámetro; sumergido realmente en una superficie de 100 cc.) se sumerge parcialmente con la curva hacia abajo, en la mezcla del recipiente poroso. A la celula se le conecta un generador de corriente eléctrica continua; la conexión positiva se lleva al vaso de plomo, y la negativa, al tubo del mismo metal; se hace pasar una corriente de 5 amperios a través de la celula, durante 24 horas; entre los electrodos se observa una diferencia de potencial de 5 voltios.
- Se filtran los contenidos del recipiente a través de un embudo de vidrio sinterizado, y el filtrado se vierte en un litro de agua. La mezcla se enfría a 20-25°C. y se filtra. El residuo sólido se lava con agua hasta separar el ácido, y luego se cristaliza en etanol acuoso al 80%. Así se obtiene 5-etil-5-fenilhexahidropi-



263433

rimidina-4,6-diona punto de fusión 280-281°C.

EJEMPLO 2 - En 350 cc. de ácido sulfúrico al 80% se disuelven 10 g. de 2-cianimino-5-etil-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona, y la solución se reduce electrolíticamente en una célula o cuba análoga a la descrita en el ejemplo 1, con la diferencia de que se hace pasar a su través, durante 24 horas, una corriente de 2 amperios.

5. El producto se aísla por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, y así se obtiene 5-etil-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona, punto de ebullición 280/1°C.

10. La 2-cianimino-5-etil-5-fenil-hexahidropirimidina-4,6-diona, utilizada como material de partida, puede obtenerse como sigue:

15. Se añaden 92 g. de dicianidamida y 264 g. de  $\alpha$ -etil- $\alpha$ -fenilmalonato de dietilo a una solución de 46 g. de sodio en 300 g. de metanol. La mezcla se calienta sometida a reflujo durante 10 horas, y a continuación se elimina el metanol por destilación.

20. El residuo se disuelve en 2.000 g. de agua y la solución se ajusta a un pH de 2,5 con ácido sulfúrico diluido. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se cristaliza en etanol acuoso. Así se obtiene 2-cianimino-5-etil-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona punto de fusión 223°C.

EJEMPLO 3 - Se agita y calienta sometida a reflujo a 60-65°C., una suspensión de 256 g. de 2-cianimino-5-etil-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona y 275 g. de cinc en polvo en 1.200 g. de metanol. Se añaden durante un período de 6 horas, 975 g. de ácido clor-

25. 223°C.

30.



263433

- hídrico concentrado y durante este tiempo la temperatura de la mezcla de reacción se eleva a 70°C. Por destilación, se retiran de la mezcla 800 g. de metanol acuoso. Se añaden 1.250 g. de agua al residuo y la mezcla se calienta a 70°C, durante una hora, enfriándose luego. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en etanol acuoso. Así se obtiene 5-etil-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona, punto de fusión 280-281°C.
- EJEMPLO 4 - Se agita y calienta sometida a reflujo, una suspensión de 256 g. de 2-cianimino-5-etil-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona y 325 g. de cinc en polvo, en 600 g. de metanol. Durante un período de 2 horas, se añade una solución de 500 g. de cloruro de hidrógeno en 1.600 g. de metanol. La mezcla se calienta sometida a reflujo durante otras 16 horas, después de lo cual el metanol se elimina por destilación hasta que la temperatura interna asciende a 95°C. A continuación se filtra la mezcla para separar el cinc inalterado, y el filtrado se añade a 5.000 g. de agua. La mezcla resultante se filtra y el residuo sólido se lava con agua y luego con metanol. El sólido se cristaliza en etanol acuoso. Así se obtiene 5-etil-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona, punto de fusión 280-281°C.
- Una preparación análoga utilizando ácido sulfúrico en lugar de cloruro de hidrógeno metanólico, proporciona también 5-etil-5-fenilhexahidropirimidina-4,6-diona.

N O T A

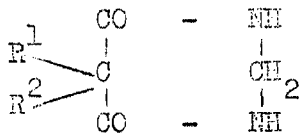
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de aplicarlo en la práctica, debe hacerse constar que los procedimientos a que este invento



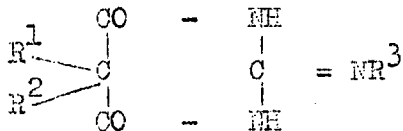
263433

- se refiere son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 21 de diciembre de 1.959 nº 43.324 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 OBTENER DERIVADOS DE PIRIMIDINA"; caracterizándose por lo siguiente.

1ª.- Procedimiento para obtener derivados de pirimidina, de la fórmula



15. en la que R<sup>1</sup> representa el radical fenilo, que opcionalmente puede sustituirse por un átomo halógeno, y R<sup>2</sup> representa un radical alquilo, caracterizado por comprender la reducción de un imino-derivado de la fórmula



20. en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados anteriores y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o el radical ciano.

2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se realiza por reducción electrolítica.

25. 3ª.- Procedimiento, según reivindicación 2ª, caracterizado porque la reducción se realiza por reducción electrolítica en presencia de ácido sulfúrico, utilizando

20 DIC



263433

un cátodo de mercurio, plomo, cinc o estafío, y un ánodo de plomo, platino o carbón.

4ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el imino-derivado se reduce por reacción con cinc y un ácido mineral.

5ª.- Procedimiento, según reivindicación 4ª, caracterizado porque el cinc está en forma pulverulenta.

6ª.- Procedimiento, según reivindicación 4ª o 5ª, caracterizado porque el ácido mineral es el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico.

7ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 4ª a 6ª, caracterizado por llevarse a cabo en presencia de un diluyente inerte.

8ª.- Procedimiento, según reivindicación 7ª, caracterizado por realizarse en presencia de metanol o etanol.

9ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado por aplicarse prácticamente tal como se ha descrito, con referencia especial a los ejemplos anteriores.

10ª.- Procedimiento para obtener derivados de pirimidina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 DIC 1960

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES  
LIMITED.

J. GONZÁLEZ ACEBO Y MODESTO  
S.A.