



264414

264414

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

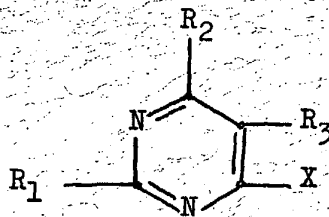
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss, (Alemania), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS PIRIMIDINCARBOXILICOS-(4) SUBSTITUIDOS BASICAMENTE Y DE SUS DERIVADOS".

Memoria descriptiva

La presente invención concierne la obtención de ácidos piridincarboxílicos-(4) substituidos básicamente y de sus derivados de la fórmula general:



I

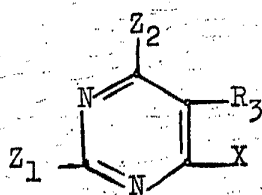
donde R₁ y R₂, que pueden ser iguales o distintos, son un grupo amino, un grupo amino mono- o disubstituido, un átomo de nitró



54414

10 geno de un anillo hétérocíclico eventualmente substituido, un
resto de hidrazina o guanidina eventualmente substituido, un
grupo hidroxilo o mercapto libre o substituido, y R_3 es hidró-
15 geno, halógeno, un grupo ciánico, un grupo nítrico, un grupo
amino, hidroxilo o tio libre o substituido, un átomo de nitrógeno
de un anillo hétérocíclico eventualmente substituido, un grupo
15 acilamino, un grupo hidracino, guanidino, amidino, ureido o
tioureido exento de substituyentes o substituido, teniendo que
ser cuando menos uno de los restos $R_1 - R_3$ un átomo de nitróge-
no de un anillo hétérocíclico eventualmente substituido, y X un
20 grupo carboxilo o un grupo transformable en un grupo carboxilo,
como por ejemplo un grupo de éster, de halogenuro ácido, ciano,
un grupo amidínico sin substituyentes o substituido, un grupo
amida de tioácido o un grupo amido ácido, incluido un grupo
hidrácida ácida, guanídico, amidídico, ureídico o tioureídico
exento de substituyentes o substituido.

25 La obtención de los nuevos derivados de ácidos piridincar-
boxílicos-(4) de la fórmula I se verifica transformando compues-
tos de la fórmula general



II

30 - donde R_3 y X tienen los significados anteriormente mencionados
y X puede además ser un resto de alquilo, uno de los substitu-
yentes Z_1 y Z_2 representa halógeno y el segundo de los substitu-
35 yentes Z_1 y Z_2 representan halógeno o un grupo hidroxilo, tio
o amino exento de substituyentes o substituido, incluido un
grupo amino cíclico y un grupo hidracino o guanidino exento de
substituyentes o substituidos - con compuestos de la fórmula
general



H - R

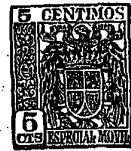
III

40 donde R representa un grupo hidroxilo substituido o un grupo
tio o amino libre o substituido, incluido un grupo amino cíclico
y un grupo hidracino o guanidino exento de substituyentes o sub-
stituido, en presencia de un medio antiácido, en ausencia o pre-
sencia de disolventes y de aceleradores de reacción, y, de desear-
45 se así, transformando a continuación por métodos corrientes uno
o ambos los substituyentes R₃ y X en un substituyente que corres-
ponde a uno de los otros significados de R₃ y X.

Los derivados de ácido piridincarboxílico que contienen haló-
geno empleados como materias iniciales en el procedimiento según
50 la invención pueden obtenerse, por ejemplo, por halogenación de
los correspondientes compuestos hidroxilo.

Como ejemplos de los derivados piridínicos que contienen
halógeno susceptibles de ser empleados como materias iniciales
en el procedimiento según la invención, mencionense entre otros
55 los siguientes:

- Etiléster de ácido 2,6-dicloro-5-nitro-pirimidincarboxílico-
(4),
- Metiléster de ácido 2,6-dicloro-5-bromo-pirimidincarboxílico-
(4),
- 60 - Metiléster de ácido 2-cloro-6-(beta-oxietilamino)-5-nitro-
pirimidincarboxílico-(4),
- Metiléster de ácido 2-cloro-6-metoxi-5-nitro-pirimidincarboxí-
lico-(4),
- Metilester de ácido 2-cloro-6-etilmercapto-5-nitro-pirimidin-
65 carboxílico-(4),
- Metiléster de ácido 2-cloro-6-fenoxi-5-nitro-pirimidincarboxí-
lico-(4),
- Metiléster de ácido 2-cloro-6-anilino-5-amino-pirimidincarbo-



264414

xílico-(4),

70 - 2,6-dicloro-5-nitro-4-metil-pirimidina.

A los compuestos de la fórmula general H - R adecuados para la transformación con las sustancias iniciales mencionadas anteriormente pertenecen, por ejemplo, los siguientes: amoníaco, aminas mono- y disustituidas, aminas cíclicas exentas de sustituyentes o sustituidas, que pueden también contener otro heteroátomo, hidracinas y guanidinas exentas de sustituyentes o sustituidas, dialquilamino-alkuilaminas, aminoalcoholes, alcoholes y fenoles exentos de sustituyentes o sustituidos, ácidos sulfídrico, mercaptanos y tiofenoles exentos de sustituyentes o sustituidos.

80

Es conveniente trabajar con adición de un medio antiácido, por ejemplo de un hidróxido alcalino, carbonato alcalino, bicarbonato alcalino, alcoholato alcalino o una amina terciaria, siendo también adecuado como tal un exceso del compuesto H - R cuando éste es indicado como medio antiácido.

85

La transformación puede ejecutarse en ausencia o presencia de disolventes o diluyentes, por ejemplo agua, alcoholes inferiores, acetona, dioxano, cloroformo, cloruro de etileno, benzol y dimetilformamida. También el compuesto de la fórmula III, de ser líquido en las condiciones de la reacción, puede ser empleado en exceso como disolvente o diluyente. Al emplearse disolvente de bajo punto de ebullición o compuestos de la fórmula III de bajo punto de ebullición, puede ser ventajoso trabajar bajo presión.

90

Como aceleradores de reacción para el procedimiento de la invención, han resultado particularmente adecuados, por ejemplo, el cobre y las sales de cobre, así como los yoduros alcalinos.

95

Cuando el derivado de pirimidina que contiene halógeno empleado como materia inicial contiene cuando menos dos átomos de haló



264414

100 geno como sustituyente, el intercambio de los dos o tres átomos de halógeno presente por el resto R del compuesto H - R puede verificarse también por grados. Así, por ejemplo, en la transformación del metiléster de ácido 2,6-dicloro-5-bromo-pirimidincarbóxico-(4) con aminas a bajas temperaturas, cuando se emplea un equivalente de la correspondiente amina, se intercambia sólo el

105 átomo de halógeno en la posición 6, mientras que, al emplearse un exceso de la correspondiente amina, son substituidos por grupos amino ambos átomos de halógeno, también el que se encuentra en la posición 2. A elevadas temperaturas, ventajosamente en presencia de cantidades catalíticas de cobre y respectivamente

110 de sales de cobre y eventualmente a presión, se consigue por fin intercambiar también el átomo de halógeno en posición 5 por un grupo amino eventualmente substituido. En ciertos casos, y en condiciones drásticas, pueden substituirse con grupos aminos substituidos también otros restos además de halógeno, por ejemplo grupos hidroxilo o tio substituidos.

115

Como ya se ha dicho, después de la introducción de los restos deseados R_1 y R_2 en las posiciones 2 y 6, el sustituyente R_3 en la posición 5 y/o el sustituyente X en la posición 4 pueden ser transformados por métodos en sí conocidos en un substituyente que corresponde a otro de los significados indicados para

120 R_3 y X.

Por ejemplo, el halógeno que se encuentra en la posición 5, introducido eventualmente sólo ulteriormente, puede ser substituido no sólo con un grupo amino exento de sustituyente o substituido, incluido un grupo amino cíclico y un grupo hidracino, guanidino o amidino exento de sustituyentes o substituido, sino también con un grupo hidroxilo o tio exento de sustituyente o substituido.

125



130 Un grupo nítrico presente en posición 5 puede ser reducido en el grupo amino libre por distintos métodos standard, por ejemplo mediante hidrógeno nascente o catalíticamente. Por su parte, el grupo amino puede también ser transformado ulteriormente, por ejemplo acilado o alquilado. Además, por ejemplo, pueden introducirse, a través de las sales de diazonio, hidrógeno, grupo hidroxilo, halógenos, un resto de hidracina, un grupo ciano y similares. Mediante adición de compuestos susceptibles de adición - por ejemplo de cianatos, isocianatos, sulfocianuros, isosulfocianatos de alilo, carbodiimidas, cianono halogenado y cianamidas - pueden obtenerse derivados de ácidos pirimidincarboxílicos-(4) con restos de ureido, tioureido y guanidina en posición 5.

140 Un grupo éster en posición 4 puede ser saponificado por ejemplo, de manera particularmente ventajosa, en el grupo carboxílico libre con una solución de hidróxido de sodio en un alcohol inferior, lo mismo que inversamente, por los métodos corrientes, pueden esterificarse los ácidos libres.

145 A través de los correspondientes halogenuros ácidos, pueden no sólo obtenerse distintos ésteres, sino, por ejemplo, también aldehídos, amidas exentas de substituyentes o substituidas, hidrácidas y guanidas, amididas, ureídos o tioureídos, así como, a través del grado intermedio de la amida, pueden obtenerse los correspondientes pirimidin-4-nitrilos, que a su vez pueden ser transformados en amidinas exentas de substituyentes o substituidas. El grupo carboxílico, de desearse así, puede también ser producido ulteriormente por transformación de un grupo alquílico en posición 4, por ejemplo mediante oxidación o a través de un grupo tribromometílico.

155 Los nuevos derivados de ácido pirimidincarboxílico-(4) de la fórmula I puede ser transformados en sus sales de manera corrien



2644

te. La formación de la sal puede verificarse tanto en el grupo bá
sico presente en la molécula como también en los grupos ácidos
eventualmente presentes. En general, las sales revelan propieda
des de solubilidad más favorables que los correspondientes cuerpos
básicos.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención
poseen valiosas características tanto desde el punto de vista téc
nico como farmacológico. Los nuevos compuestos constituyen por
una parte productos intermedios susceptibles de múltiples empleos
que, por ejemplo mediante el cierre del anillo con ureas, tioureas,
derivados de ácido fórmico o de ácido carbónico, amidinas, guanidi
nas, ácidos oxálicos etc., pueden ser elaborados ulteriormente en
pirimido-5,4-d-pirimidinas, purinas, pteridinas y otros siste
mas de anillo que contienen nitrógeno. Por otra parte, los compues
tos según la invención poseen, también entre otras, propiedades
cardiovasculares, reductoras de la presión sanguínea y espasmolí
ticas.

Los Ejemplos siguientes tienen que explicar más detalladamen
te la invención:

Ejemplo 1

Distintos ésteres de ácido 2,6-diamino-5-nitro-pirimidincarboxíli-
co-(4).

En una solución de 0,05 mol del correspondiente éster de áci
do 2,6-dicloro-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) en aprox. 200 cm³
de dioxano se introdujeron lentamente, removiendo, 0,2 mol cada
vez de la correspondiente amina (eventualmente también disuelta),
produciéndose una reacción exotérmica y la separación de clorhi
drato de amina.

Al introducirse la mezcla obtenida en aproximadamente 800 cm³
de agua, el producto de la reacción se separó en forma de precipi
tado de color naranja (en parte untuoso en un primer tiempo). Se

264414



190

filtró por aspiración, se lavó con agua y se secó. Después de determinar el rendimiento, se recristalizó varias veces con fines de purificación en un adecuado disolvente (alcohol inferior en la mayoría de los casos).

a) Metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4).

195

Materias iniciales: metiléster de ácido 2,6-dicloro-5-nitropirimidincarboxílico-(4), p.f. = 86 - 88° C, y morfolina. Rendimiento 79% de la teoría. En metanol: finas agujitas de color naranja claro, p.f. = 150 - 151° C.

| | | | | |
|----------------------|---------|------------|---------|--------|
| $C_{14}H_{19}N_5O_6$ | (353,3) | calculado: | C 47,59 | H 5,42 |
| | | hallado: | 47,80 | 5,61 |

200

b) Ester isopropílico de ácido 2,6-dimorfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4).

205

Materias iniciales: éster isopropílico de ácido 2,6-dicloro-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4), p.f. = 72 - 73° C y morfolina. Rendimiento 74% de la teoría. En metanol: agujitas brillantes de color amarillo claro, p.f. = 164 - 165° C.

| | | | | |
|----------------------|---------|------------|---------|--------|
| $C_{16}H_{23}O_6N_5$ | (381,4) | calculado: | C 50,39 | H 6,08 |
| | | hallado: | 50,35 | 6,05 |

Ejemplo 2

210

Distintos metilésteres de ácido 2,6-diamino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4).

a) Metiléster de ácido 2-dietanolamino-6-morfolino-5-nitropirimidincarboxílico-(4).

215

A una mezcla de 5,0 g (0,02 mol) de metiléster de ácido 2,6-dicloro-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) en 60 cm³ de cloroformo y 4,2 g (0,05 mol) de bicarbonato sódico en 20 cm³ de agua, se añadieron agitando, en un plazo de unos 15 minutos, 1,7 g (0,02 mol) de morfolina (eventualmente en forma de



264414

clorhidrato y también en solución acuosa).

220 Después de agitar otros 15 minutos aproximadamente, se separó la capa de cloroformo, se lavó con agua y se seco con sulfato sódico anhidro. Luego se evaporó el cloroformo (en el vacío) y se digirió el residuo untuoso que quedaba con un poco de metanol. Se filtró por aspiración el metiléster de ácido 2-cloro-6-morfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) así obtenido en forma cristalina, se lavó con un poco de metanol y se secó. Rendimiento 4,8 g (79% de la teoría). Con fines de purificación, se recristalizó dos veces en metanol: prismas cortos muy pequeños y de color amarillo pálido, p.f. = 124 - 125° C.

230 $C_{10}H_{11}O_5N_4Cl$ (302,7) calculado: C 39,76 H 3,66
hallado: 39,85 3,89

En una solución de 6,0 g (0,02 mol) de metiléster de ácido 2-cloro-6-morfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) en aproximadamente 60 cm³ de dioxano se vertieron lentamente, removiendo,

235 4,5 g (aprox. 0,04 mol) de dietanolamina (eventualmente también disuelta), produciéndose una reacción exotérmica, evaporándose a continuación el dioxano en medida avanzada en el vacío. Al introducirse el residuo oleoso que quedaba en unos 300 cm³ de agua, el metiléster de ácido 2-dietanolamino-6-morfolino-5-nitro-piri-

240 midincarboxílico-(4) se separó en forma de precipitado de color naranja claro. Previa filtración por aspiración, lavado con agua y secado, el rendimiento fué de 6,4 g (86% de la teoría). Para el análisis, se recristalizó el compuesto una vez en metanol-agua (1:1): polvo microcristalino de color amarillo pálido, p.f. = 139 - 141° C.

245 $C_{14}H_{21}N_5O_7$ (371,4) calculado: C 45,28 H 5,70
hallado: 45,65 5,83



264414

b) Metiléster de ácido 2-morfolino-6-piperidino-5-nitro-pirimidin-carboxílico-(4).

250 Obtención análoga a la del compuesto a), partiendo de metilés-
ter de ácido 2,6-dicloro-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4).

c) Metiléster de ácido 2-cloro-6-piperidino-5-nitro-pirimidin-carboxílico-(4).

255 Rendimiento 66% de la teoría. En metanol-agua (2:1): agujitas
brillantes de color amarillo pálido, p.f. = 107 - 108° C.

$C_{11}H_{13}N_4O_4Cl$ (300,7) calculado: C 43,94 H 4,36
hallado: 43,60 4,57

d) Metiléster de ácido 2-morfolino-6-piperidino-5-nitro-pirimidin-carboxílico-(4).

260 Rendimiento 91% de la teoría. En metanol: prismas muy pequeños
de color naranja pálido, p.f. = 112 - 113° C.

$C_{15}H_{21}N_5O_5$ (351,4) calculado: C 51,27 H 6,02
hallado: 51,20 6,20

Ejemplo 3

265 Distintos ésteres de ácido 2,6-di-(substituidos amino)-5-amino-pirimidín-carboxílico-(4).

270 Se agitó a temperatura ambiente y a presión normal, con 5 -
10 cm³ de una pasta acuosa de níquel Raney (Degussa) e hidrógeno,
una solución de 0,05 mol del correspondiente éster de ácido 2,6-
di-(substituido amino)-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) en aprox.
250 cm³ de acetato de etilo (o 250 cm³ de una mezcla de metanol-
acetato de etilo, 1:1) hasta que la absorción de hidrógeno hubo
alcanzado el valor teórico para la reducción del grupo nítrico
(unas 3 horas). Después de filtrar por aspiración el catalizador,
275 se evaporó casi por completo (eventualmente en el vacío) el di-
solvente y, después de añadir un poco de agua y de digerir los

264414



280 aminoésteres, se filtró por aspiración, se lavó con un poco de agua y se secó. Después de determinar el rendimiento, se recristalizó con fines de purificación (previa eventual disolución y precipitación en ácido clorhídrico diluido mediante amoníaco concentrado) preferiblemente en metanol, etanol, agua o mezcla de estos disolventes.

a) Metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-amino-pirimidincarbóxico-(4).

285 Rendimiento 62% de la teoría. Para el análisis, se recristalizó una vez en metanol: agujitas casi microcristalinas, de intenso color amarillo, p.f. = 158 - 160° C.

290 La misma sustancia pudo ser obtenida con buen rendimiento del compuesto nítrico también en ácido acético glacial como disolvente, tanto por reducción catalítica como también por reducción mediante hidrógeno nascente (introducción de cinc en polvo en presencia de una punta de espátula de níquel Raney, agitando).

| | | | | | | | |
|-----|----------------------|---------|------------|---|-------|---|------|
| | $C_{14}H_{21}N_5O_4$ | (323,4) | calculado: | C | 52,00 | H | 6,55 |
| 295 | | | hallado: | | 52,20 | | 6,66 |
| | | | | | 52,00 | | 6,66 |

b) Metiléster de ácido 2-dietanolamino-6-piperidino-5-amino-piperidincarbóxico-(4).

300 Reducción en ácido acético glacial. Recristalizado una vez en etanol: prismas muy pequeños de color amarillo brillante, p.f. = 133 - 134° C. Rendimiento 59% de la teoría.

| | | | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------|---|-------|---|------|
| | $C_{15}H_{25}N_5O_4$ | (339,4) | calculado: | C | 53,08 | H | 7,42 |
| | | | hallado: | | 53,10 | | 7,51 |

c) Etiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-amino-pirimidincarbóxico-(4).

305



264414

Reducción en ácido acético glacial. Rendimiento 84% de la teoría. En etanol-agua (1:1): agujitas amarillas muy pequeñas, p.f. = 128 - 129° C.

Ejemplo 4

310

Ácidos 2,6-di-(substituidos amino)-5-nitro (resp. -amino)-pirimidin-carboxílicos-(4).

Se calentaron durante aproximadamente 1 hora, con reflujo, 0,03 mol del correspondiente éster de ácido 2,6-di-(substituido amino)-5-nitro (resp. -amino)-pirimidincarboxílico-(4) con una solución de 0,15 mol de sodio (o de hidróxido sódico) en 100 cm³ de metanol (o etanol). Después del enfriamiento, se filtró por aspiración la sal sódica que se había separado ya en su mayor parte durante la ebullición. Para aislar el ácido libre, se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico la solución obtenida. Se filtró por aspiración el ácido que se había separado, se lavó con agua y se secó en el vacío a temperatura ambiente.

315

320

a) Ácido 2,6-dipiperidino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4).

Substancia inicial: metiléster de ácido 2,6-dipiperidino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4). Rendimiento 68% de la teoría. Para el análisis, se disolvió y precipitó en amoníaco diluido mediante ácido clorhídrico: polvo microcristalino de color amarillo-grisáceo, p.f. = 130 - 132° C (descomp.).

325

$C_{15}H_{21}N_5O_4$ (335,4) calculado: C 53,72 H 6,31
hallado: 53,50 6,44

330

b) Ácido 2,6-dimorfolino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4).

Substancia inicial: etiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4). Rendimiento 83% de la teoría. Después de precipitación mediante ácido clorhídrico en una solución acuosa de la sal sódica: laminillas irregulares muy

335



204414

pequeñas, de intenso color amarillo, p.f. = 200 - 202º C (descomp.).

Ejemplo 5

Distintos metilésteres de ácido 2,6-di-(substituido amino)-5-bromo-pirimidincarboxílico-(4).

340

a) Metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-bromo-pirimidincarboxílico-(4).

345

Se vertieron lentamente removiendo 5 cm³ de morfolina en una solución de 2,85 g (0,01 mol) de metiléster de ácido 2,6-dicloro-5-bromo-pirimidincarboxílico-(4) (punto de ebullición a unos 3 Torr 146 - 148º C, obtenidos de metiléster de ácido 5-bromo-orótico-(4) por cocción con oxiclóruo de fósforo y di metilanilina con reflujo) en unos 25 cm³ de acetona, (reacción exotérmica, separación de clorhidrato de amina). Al introducirse la mezcla obtenida en unos 250 cm³ de agua, el producto de la reacción se separó en un primer momento en forma de precipitado incoloro untuoso, que sin embargo se solidificaba rápidamente. Después de filtrar por aspiración, lavar y secar: 3,1 g (80% de la teoría). Para el análisis, se recristalizó dos veces en metanol: agujitas brillantes incoloras, p.f. = 166 - 168º C.

350

355

$C_{14}H_{19}N_4O_4Br$ (387,2) calculado: C 43,42 H 4,95 Br 20,64
hallado: 43,75 5,07 20,80

b) Metiléster de ácido 2,6-dipiperidino-5-bromo-pirimidincarboxílico-(4).

360

Obtención análoga a la de la sustancia a). Rendimiento 3,3 g (86% de la teoría). Previa doble recristalización en metanol: prismas pequeños casi incoloros, p.f. = 107 - 109º C.

Ejemplo 6

Metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-metilamino (resp.-etiltilio)-pirimidincarboxílico-(4).

365



264414

a) Metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-metilamino-pirimidincarboxílico-(4).

370

Se calentaron a 100º C durante unas 2 horas, en tubo cerrado a la lámpara 1,6 g (aprox. 0,004 mol) de metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-bromo-pirimidincarboxílico-(4) con 30 cm³ de una solución acuosa de metilamina al 30% y una punta de espátula de sulfato de cobre. Previo enfriamiento, se filtró por aspiración el producto de reacción microcristalino, de color amarillo-verdoso, se lavó y se secó. Rendimiento 1,0 g (74% de la teoría). Para su purificación, se disolvió y precipitó una vez en ácido acético diluido mediante amoníaco concentrado: polvo microcristalino de color amarillo claro (prismas muy pequeños), p.f. = 164 - 166º C.

375

C₁₅H₂₃N₅O₄ (337,4) calculado: C 53,40 H 6,87
hallado: 53,65 7,34

380

b) Metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-etiltio-pirimidincarboxílico-(4).

385

En una solución de 0,1 g de sodio en 2 cm³ de etilmercapto y 20 cm³ de dioxano, se vertió 1 g (0,0026 mol) de metiléster de 2,6-dimorfolino-5-bromo-pirimidincarboxílico-(4) (disuelto en 20 cm³ de dioxano) y se calentó a continuación con reflujo, durante 90 minutos, la mezcla obtenida. Al introducirse la mezcla de reacción en unos 100 cm³ de amoníaco diluido, el metiléster de 2,6-dimorfolino-5-etiltio-pirimidincarboxílico-(4) se separó en un primer tiempo en forma de aceite. Después de dejarlo reposar varias horas, se filtró por aspiración el compuesto que entretanto se había solidificado, se lavó con agua y se recrystalizó inmediatamente una vez en unos 60 cm³ de metanol. Rendimiento 0,6 g (63% de la teoría). Para el aná

390



264414

lisis, se recristalizó una vez más en metanol: agujitas incoloras cortas y muy pequeñas. P.f. = 253 - 255° C.

$C_{16}H_{24}N_4O_4S$ (368,5) calculado: C 52,15 H 6,57
hallado: 52,30 6,76

Ejemplo 7

400 Distintos metilésteres de ácido 2,6-diamino-pirimidincarboxílico-
(4).

a) Metiléster de ácido 2-morfolino-6-piperidino-pirimidincarboxílico-(4).

Se disolvieron en 20 cm³ de ácido clorhídrico concentrado frío
405 3,2 g (0,01 mol) de metiléster de ácido 2-morfolino-6-piperi-
dino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) y a continuación se dia-
zotaron enfriando con hielo mediante la adición de unos 0,7 g
(0,01 mol) de nitrito sódico (disuelto en poca agua). En la
410 solución de sal de diazonio se introdujo lentamente 1 g apro-
ximadamente (aprox. 0,015 mol) de cobre en polvo y a continua-
ción se calentó corto tiempo en baño de agua hasta que cesó
el vivo desarrollo de gas. Después de filtrar el cobre sin
utilizar, se precipitó por neutralización mediante amoníaco
2 n el producto de la reacción. Después de filtrar por aspira-
415 ción, lavar y secar, el rendimiento fué de 2,9 g (95% de la
teoría).

Para el análisis, se disolvió y precipitó una vez en áci-
do clorhídrico diluido: polvo incoloro, p.f. = 153 - 155° C.

$C_{15}H_{22}N_4O_3$ (306,4) calculado: C 58,80 H 7,24
420 hallado: 58,40 7,40

b) Metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-pirimidincarboxílico-(4).

Obtención análoga a la de la sustancia a). Rendimiento 2,7
g (87% de la teoría). En agua o metanol: polvo microcristali-
no incoloro (agujitas), p.f. = 185 - 187° C.



264414

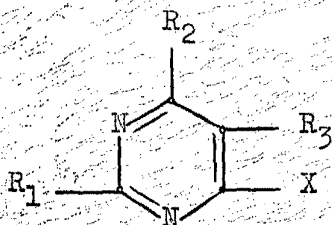
425 El mismo compuesto pudo ser obtenido también como metilés-
ter de ácido 2,6-dimorfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4)
por eliminación del grupo nítrico en condiciones reductoras
(cinc en polvo y ácido fórmico en metanol).

$C_{14}H_{20}N_4O_4$ (308,3) calculado: C 54,53 H 6,54 N 18,17

430 hallado: 54,60 6,53 18,42
16,63

En la Tabla siguiente se indica una serie de otros
compuestos de la fórmula general

435



Los mismos pueden ser obtenidos por uno de los procedi-
mientos descritos anteriormente en los Ejemplos.

440

T A B L A

| Nº | Substancia | F=°C | Obtenido según el Ejemplo |
|-----|---|---------|---------------------------|
| 445 | 1 Metiléster de ácido 2,6-dipiperidino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 145-146 | 1 |
| | 2 Metiléster de ácido 2,6-dipirrolidino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 107-108 | 1 |
| 450 | 3 Metiléster de ácido 2,6-di(ciclohexilamino)-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 137-138 | 1 |
| | 4 Metiléster de ácido 2,6-di(4'-metilpiperidino)-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 102-104 | 1 |



024114

| 455 | Nº | Substancia | F=°C | Obtenido según el Ejemplo |
|-----|----|--|-----------------------|---------------------------|
| | 5 | Metiléster de ácido 2,6-bis(1',2',5',6'-tetrahidropiridino)-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 99-101 | 1 |
| 460 | 6 | Metiléster de ácido 2,6-di(hexametileno)-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 118-120 | 1 |
| | 7 | Etiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 125-126 | 1 |
| 465 | 8 | Metiléster de ácido 2-piperidino-6-morfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 159-160 | 2 |
| | 9 | Metiléster de ácido 2-piperidino-6-anilino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) (substancia inicial p.f. = 110 - 112°C) | 159-161 | 2 |
| 470 | 10 | Metiléster de ácido 2-(N-metilpiperazino)-6-piperidino-5-nitro-piperidincarboxílico-(4) | | 2 |
| 475 | 11 | Metiléster de ácido 2,6-di(N-metilpiperazino)-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | a partir de 245 desc. | 1 |
| | 12 | Metiléster de ácido 2-dietanolamino-6-piperidino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 213-215 | 2 |
| 480 | 13 | Metiléster de ácido 2-hexametileno-6-anilino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 140-142 | 2 |
| | 14 | Acido 2,6-dimorfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 143-145 (desc.) | 4 |
| 485 | 15 | Acido 2-oxi-6-morfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 148-150 (desc.) | 4 |
| | 16 | Metiléster de ácido 2,6-dipiperidino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) (Partiendo del compuesto nº 5) | 130-132 | 3 |
| 490 | 17 | Metiléster de ácido 2,6-dipirrolidino-5-amino-pirimidin-carboxílico-(4) | 143-145 | 3 |
| | 18 | Metiléster de ácido 2,6-diciclohexilamino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | A partir de 218 desc. | |

26441A



| 495 | Nº | Substancia | F=°C | Obtenido según el Ejemplo |
|-----|----|--|---------|---------------------------|
| | 19 | Metiléster de ácido 2,6-di(hexametileno)-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 96-97 | 3 |
| | 20 | Metiléster de ácido 2,6-di(4'-metilpiperidino)-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 113-115 | 3 |
| 500 | 21 | Metiléster de ácido 2-hexametilenimino-6-anilino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 155-156 | 3 |
| 505 | 22 | Metiléster de ácido 2-(N-metilpiperacino)-6-piperidino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 179-180 | 3 |
| | 23 | Metiléster de ácido 2-piperidino-6-morfolino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 155-157 | 3 |
| | 24 | Metiléster de ácido 2-morfolino-6-piperidino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 148-149 | 3 |
| 510 | 25 | Metiléster de ácido 2-piperidino-6-anilino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) (clorhidrato, p.f. = 157 - 158° C) | 145-146 | 3 |
| 515 | 26 | Metiléster de ácido 2-etiltio-morfolino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) (partiendo del correspondiente compuesto 2-clórico con etilmercaptano en presencia de piridina) | 169-171 | |
| | 27 | Etiléster de ácido 2,6-dimorfolino-pirimidincarboxílico-(4) | 148-150 | 7 |
| 520 | 28 | Metiléster de ácido 2-etoxietoxi-6-morfolino-5-nitropirimidincarboxílico-(4) (partiendo del correspondiente compuesto 2-clórico con una solución de Na en etoxietanol) | 91-93 | |
| 525 | 29 | Metiléster de ácido 2-morfolino-6-anilino-5-bromo-pirimidincarboxílico-(4) (Substancia inicial p.f. = 99 - 101° C) | 124-126 | 2 |
| | 30 | Metiléster de ácido 2,6-dipirrolidino-5-bromo-pirimidin-carboxílico-(4) | 107-109 | 5 |
| 530 | 31 | Metiléster de ácido 2,6-di(N-metilpiperacino)-5-bromo-pirimidincarboxílico-(4) | 47-50 | 5 |
| 535 | 32 | Metiléster de ácido 2-morfolino-6-metoxi-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) (Substancia inicial p.f. = 107 - 109° C) | 164-166 | 2 |

264414



| Nº | Substancia | F=°C | Obtenido según el Ejemplo |
|-----|--|---------|---------------------------|
| 33 | Metiléster de ácido 2-piperidino-6-morfolino-pirimidin-carboxílico-(4) | 139-141 | 7 |
| 540 | 34. Metiléster de ácido 2-morfolino-6-dimetilamino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 159-160 | 3 |
| 35 | Metiléster de ácido 2-morfolino-6-metilamino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 207-208 | 3 |
| 545 | 36. Metiléster de ácido 2-morfolino-6-metilamino-5-acetamino-pirimidincarboxílico-(4) (partiendo del compuesto nº 35 con acetanhídrido) | 214-215 | |
| 550 | 37. Metiléster de ácido 2-piperidino-6-metilamino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 208-210 | 3 |
| 555 | 38. Metiléster de ácido 2-piperidino-6-metilamino-5-acetamino-pirimidincarboxílico-(4) (partiendo del compuesto nº 7 con acetanhídrido) | 220-221 | |
| 39 | Metiléster de ácido 2-etiltio-6-morfolino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 208-210 | 3 |
| 560 | 40. Metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-acetamino-pirimidin-carboxílico-(4) (partiendo del éster de ácido 5-amínico con acetanhídrido) | 231-233 | |
| 565 | 41. Metiléster de ácido 2,6-dimorfolino-5-(beta-carboxi-propionil-amino)-pirimidincarboxílico-(4) (partiendo del éster de ácido 5-amínico con anhídrido de ácido succínico) | 225-226 | |
| 570 | 42. Amida de ácido 2,6-dimorfolino-5-acetamino-pirimidincarboxílico-(4) (partiendo del correspondiente cloruro ácido por transformación con amoníaco) | 216-218 | |
| 575 | 43. Amida de ácido 2,6-dimorfolino-5-nitropirimidincarboxílico-(4) (substancia inicial, p.f. = 194 - 195° C) | 253-254 | 1 |
| 44 | Amida de ácido 2,6-dimorfolino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 248-250 | 3 |



284414

| Nº | Substancia | F=°C | Obtenido según el Ejemplo |
|-----|---|---------|---------------------------|
| 580 | 45 Nitrilo de ácido 2,6-dimorfolino-5-bromo-pirimidincarboxílico-(4) (partiendo de nitrilo de ácido 2,6-dicloro-5-bromopiridincarboxílico-(4)). | 182-183 | 5 |
| 585 | 46 Nitrilo de ácido 2,6-dimorfolino-5-cloro-pirimidincarboxílico-(4) (substancia inicial, p.f. = 79 - 81° C) | 210-212 | 5 |
| 590 | 47 Nitrilo de ácido 2,6-dipiperidino-5-cloro-pirimidincarboxílico-(4) (producto intermedio: nitrilo de ácido 2,5-dicloro-6-piperidino-pirimidincarboxílico-(4), p.f. = 101 - 103° C) | 88-90 | 5 |
| 595 | 48 Nitrilo de ácido 2-diisopropanolamino-6-morfolino-5-cloro-pirimidincarboxílico-(4) (producto intermedio: nitrilo de ácido 2,5-dicloro-6-morfolino-pirimidincarboxílico-(4), p.f. = 113 - 115° C) | 149-151 | 2 |
| 600 | 49 Nitrilo de ácido 2-metilamino-6-pirrolidino-5-cloro-pirimidincarboxílico-(4) (producto intermedio: nitrilo de ácido 2,5-dicloro-6-pirrolidino-pirimidincarboxílico-(4), p.f. = 103 - 105° C) | 198-199 | 2 |
| 605 | 50 Nitrilo de ácido 2-morfolino-6-(metiletanolamino)-5-cloro-pirimidincarboxílico-(4) (producto intermedio: nitrilo de ácido 2,5-dicloro-6-(metiletanolamino)-pirimidin-carboxílico-(4)) | 209-211 | 2 |
| 610 | 51 Amida de ácido 2,6-dimorfolino-5-(beta-carboxi-propionilamino)-pirimidin-carboxílico-(4) (obtención análoga al nº 41 partiendo del número 44) | 205-207 | |
| 615 | 52 Nitrilo de ácido 2-hexametilenimino-6-(1',2',5',6', tetrahidropiridino)-5-cloro-pirimidincarboxílico-(4) (producto intermedio p.f. = 129 - 130° C) | 78-79 | 2 |
| | 53 Nitrilo de ácido 2-alilamino-6-pirrolidino-5-cloro-pirimidincarboxílico-(4) | 154-156 | 2 |
| 620 | 54 Nitrilo de ácido 2-dimetilamino-6-(2'-metil-morfolino)-5-cloro-pirimidincarboxílico-(4) | 109-111 | 2 |



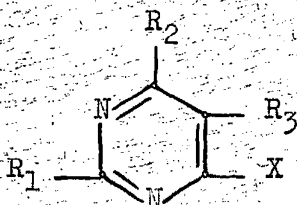
264414

| Nº | Substancia | F=°C | Obtenido según el Ejemplo |
|-----|---|---------|---------------------------|
| 625 | 55 Nitrilo de ácido 2-anilino-6-morfolino-5-cloro-pirimidin-carboxílico-(4) | 221-225 | 2 |
| | 56 Amida de ácido 2,6-di-(N-metilpiperazino)-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 171-172 | 1 |
| | 57 Amida de ácido 2,6-di-(beta-oxietilamino)-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 146-148 | 1 |
| 630 | 58 Amida de ácido 2,6-dipiperidino-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 193-195 | 1 |
| | 59 Amida de ácido 2,6-dipiperidino-5-amino-pirimidincarboxílico-(4) | 208-210 | 3 |
| 635 | 60 Amida de ácido 2,6-bis(dimetilamino)-5-nitro-pirimidincarboxílico-(4) | 158-159 | 1 |
| | 61 Amida de ácido 2,6-bis(dimetilamino)-5-amino-pirimidincarboxílico. | 166-167 | 3 |

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 2 de Febrero de 1.960, bajo el número T 17 822 IVb/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de ácidos pirimidincarboxílicos-(4) sustituidos básicamente y de sus derivados de la fórmula general



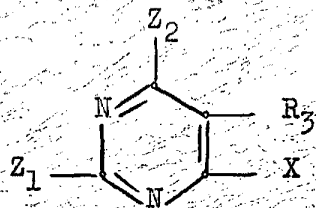
I

650 donde R₁ y R₂, que pueden ser iguales o distintos, representan un grupo amino, un grupo amino mono- o disustituido, un átomo

204414



de nitrógeno de un anillo heterocíclico eventu. substi
 tuido, un resto de hidrazina o guanidina eventualmente substi
 tuido, un grupo hidroxilo o mercapto libre o substituido, R₃
 655 representa hidrógeno, halógeno, un grupo ciano, un grupo nítri
 co, un grupo amino, hidroxilo o tio libre o substituido, un áto
 mo de nitrógeno de un anillo heterocíclico eventualme_{nt} sub
 tituido, un grupo acilamino, un resto de hidracina, guanidina,
 amidina, ureído o tioureído exento de substituyentes o substi
 660 tuido, teniendo que ser cuando menos uno de los restos R₁ -
 R₃ un átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico eventual
 mente substituido y X un grupo carboxílico o un grupo transfor
 mable en un grupo carboxílico, como por ejemplo un grupo éster,
 grupo de halogenuro ácido, grupo ciano, grupo amidino exento
 665 de substituyentes o substituido, grupo de amida de tioácido o
 grupo de amida ácida, incluido un grupo exento de substituyen
 tes o substituido de hidrácida ácida, guanido, amidido, ureído
 o tioureído, caracterizado por hacerse reaccionar en presencia
 de un medio antiácido, en ausencia o presencia de disolventes
 670 y de aceleradores de reacción, compuestos de la fórmula gene
 ral



675 donde R₃ y X tienen los significados anteriormente indicados y
 X puede ser además un resto de alquilo, uno de los substituyen
 tes Z₁ y Z₂ halógeno o un grupo hidroxilo, tiogrupos o grupo
 amino o un átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico even
 tualmente substituido, un grupo hidracino o guanidino, con com
 680 puestos de la fórmula general

H-----R

264414



685

donde R representa un grupo hidroxílico substituido o un ti
grupo o grupo amino libre o substituido, un átomo de nitróge
no de un anillo heterocíclico eventualmente substituido, un
grupo hidracino o guanidino exento de substituyentes o substi
tuido, y transformándose eventualmente a continuación por méto
dos corrientes uno o ambos de los substituyentes R₃ y X en un
substituyente que corresponde a uno de los otros significados
de R₃ y X.

690

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS PIRIMIDINCARBO
XILICOS-(4) SUBSTITUIDOS BASICAMENTE Y DE SUS DERIVADOS.

Esta Memoria consta de veintitres hojas foliadas y meca
nografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 28 de Enero de 1.961

Bauer