

P.- 20.931

A.C.V. H. Cas I
17394 DB/BF

REHECHA I

266



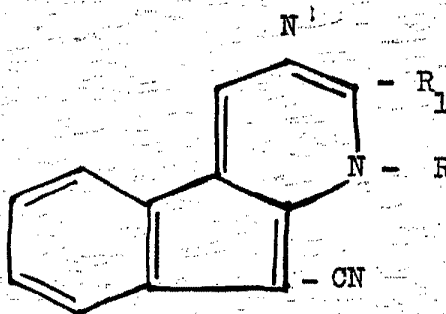
MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
formulada el 27 de Marzo de 1961, con el Núm. 266.096
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A. --
CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME, entidad belga, establecida -
en 60, rue de l 'Etuve, Bruselas, Bélgica, por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIMIDINAS"

El presente invento se refiere a nuevos compuestos
nitrogenados heterocíclicos y a su preparación.

El invento proporciona nuevas 1-H-9-ciano-2-R₁ -inde-
no [2,1-d] pirimidinas que corresponden a la fórmula gene-
ral siguiente:





en la que R se selecciona de la clase constituida por hidrógeno y un metal alcalino tal como sodio y potasio, R_1 se selecciona de la clase constituida por hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un radical alcohilo, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical alchilarilo, un radical alchilarilo sustituido.

Los sustituyentes de los radicales arilo y alchilarilo sustituidos son preferiblemente radicales alcohilo inferior, alcoxi y nitro o un átomo de halógeno.

Entre los nuevos compuestos nitrogenados heterocíclicos de acuerdo con el invento, pueden citarse como ejemplos ilustrativos y no limitativos los siguientes compuestos, así como sus sales de sodio y potasio:

1-H-9-ciano-indeno- [2,1-d] -pirimidina (Fórmula I: $R=H$;
 $R_1 = H$)

1-H-9-ciano-2-metil-indeno- [2,1-d] pirimidina (Fórmula I:
 $R=H$; $R_1 = CH_3$)

1-H-9-ciano-2-etil-indeno [2,1-d] -pirimidina (Fórmula I:
 $R=H$; $R_1 = C_2 H_5$)

1-H-9-ciano-2-butil-indeno [2,1-d] -pirimidina (Fórmula I:
 $R=H$; $R_1 = C_4 H_9$)

1-H-9-ciano-2- isopropil-indeno [2,1-d] pirimidina (Fórmula I:
 $R = -CH \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$)

1-H-9-ciano-2-fenil-indeno [2,1-d] -pirimidina (Fórmula I:
 $R=H$; $R_1 = C_6 H_5$)

1-H-9-ciano-2(p-metilfenil)indeno [2,1-d] -pirimidina (Fórmula I: $R=H$; $R_1 = C_6 H_4 \cdot CH_3$)

1-H-9-ciano-2-(m-metilfenil)-indeno [2,1-d] -pirimidina
(Fórmula I: $R_1 = -C_6 H_4 \cdot CH_3$)

1-H-9-ciano-2(m-etilfenil)-indeno [2,1-d] -pirimidina (Fórmula I: $R_1 = -C_6 H_4 \cdot CH_2 C_2 H_5$)



mula I: $R_1 = C_6H_4C_2H_5$)

1-H-9-ciano-2(m-metoxifenil)-indeno [2,1-d] -pirimidina

(Fórmula I: $R_1 = -C_6H_4OCH_3$)

1-H-9-ciano-2(m-cloro)-indeno [2,1-d] -pirimidina (Fórmula

5 I: $R_1 = C_6H_4Cl$);

1-H-9-ciano-2-(p-metoxifenil) -indeno [2,1-d] -pirimidina

(Fórmula I: $R=H$; $R_1 = -C_6H_4.OCH_3$);

1-H-9-ciano-2(p-clorofenil)-indeno [2,1-d] -pirimidina

(Fórmula I: $R=H$; $R_1 = -C_6H_4.Cl$)

10 1-H-9-ciano-2-(α -naftil)indeno [2,1-d] -pirimidina (Fór

mula I: $R=H$; $R_1 = -C_7H_{10}$);

1-H-9-ciano-2-(β -naftil)indeno [2,1-d] pirimidina (Fór

mula I: $R=H$; $R_1 = -C_7H_{10}$);

1-H-9-ciano-2-bencil -indeno [2,1-d] -pirimidina (Fórmula

15 I: $R=H$; $R_1 = -CH_2-C_6H_5$);

1-H-9-ciano-2-(p-metoxibencil)indeno [2,1-d] pirimidina

(Fórmula I: $R=H$; $R_1 = -CH_2.C_6H_4.OCH_3$);

1-H-9-ciano-2(p-clorobencil)indeno [2,1-d] -pirimidina

(Fórmula I: $R_1 = -CH_2-C_6H_4.Cl$)

20 1-H-9-ciano-2(p-metilbencil)indeno [2,1-d] pirimidina (Fór

mula I: $R_1 = -CH_2.C_6H_4CH_3$);

1-H-9-ciano-2-(p-etilbencil)-indeno [2,1-d] pirimidina

(Fórmula I: $R_1 = -CH_2.C_6H_4.C_2H_5$);

1-H-9-ciano-2-ciclohexil-indeno [2,1-d] pirimidina (Fórmula

25 la I: $R_1 = -C_6H_{11}$);

1-H-9-ciano-2-ciclopentil-indeno [2,1-d] pirimidina (Fór

mula I: $R_1 = -C_5H_9$);

1-H-9-ciano-2-nitro-indeno [2,1-d] pirimidina (Fórmula I:

$R_1 = -NO_2$);

30 1-H-9-ciano-2-bromo-indeno [2,1-d] pirimidina (Fórmula I:

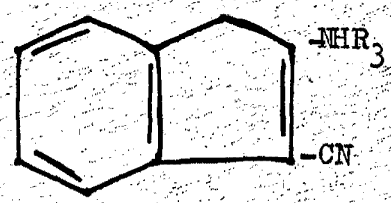


266096

$R_1 = -Br$);

1-H-9-ciano-2-(β -fenil-etileno indeno [2,1-d] pirimidi
na (Fórmula I: $R=H$; $R_1 = CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$).

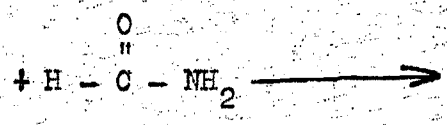
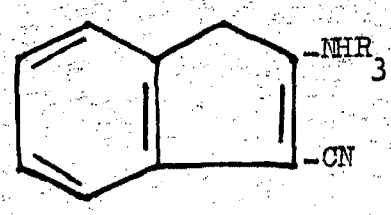
De acuerdo con una característica del invento, los
compuestos de la fórmula I se preparan calentando en for-
mida a reflujo un derivado de 1-ciano-2-amino-indeno de
fórmula:



II

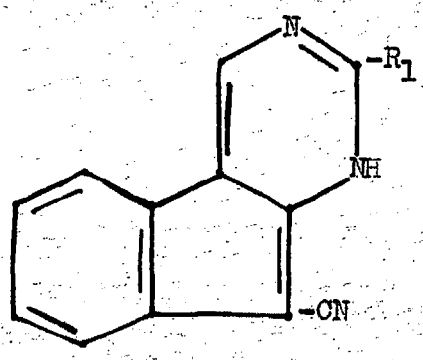
donde R_3 se selecciona de la clase constituida por hidró-
geno y radicales de la fórmula $-CO \cdot R_1$, tal como los radi-
cales $-CO \cdot H$, $-CO$ -alcoholo, $-CO$ -arilo, $-CO$ -arilo-sustitui-
dos, $-CO$ -alcoholarilo, $-CO$ -alcoholarilo-sustituido.

El procedimiento de preparación de los nuevos com-
puestos nitrogenados heterociclicos de fórmula I puede re-
presentarse esquemáticamente como sigue:



II

III



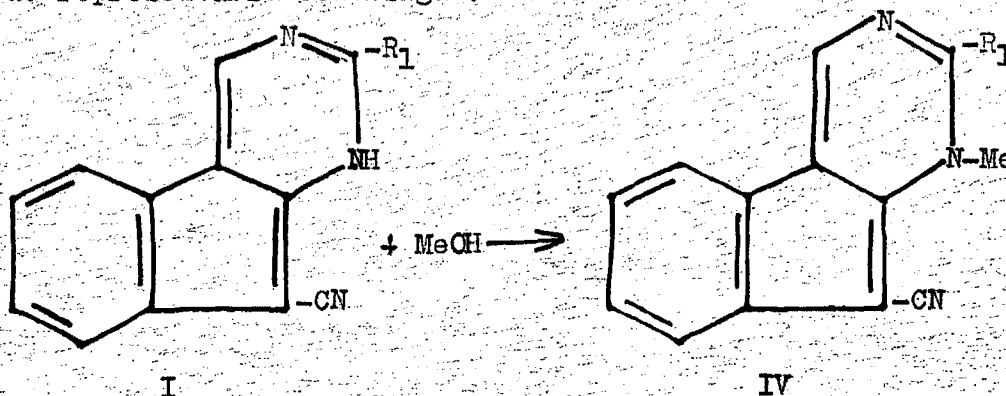
I



En estas fórmulas:

- cuando R_3 indica hidrógeno, R_1 indica hidrógeno o
- cuando R_3 indica un radical -CO-alcohilo, -CO-ari-
lo, -CO-arilo-sustituído, -CO-alcoholarilo, o -CO-alcohola-
rilo-sustituído, R_1 indica respectivamente, un radical al-
cohilo, arilo, arilo sustituído, alcoholarilo o alcohola-
rilo sustituído.

Si se desea, los compuestos de fórmula I pueden con-
vertirse en una sal de metal alcalino por reacción con un
hidróxido de la fórmula MeOH, en la que Me indica un me-
tal alcalino, tal como sodio o potasio. Esta reacción pue-
de representarse como sigue:



Las sales de fórmula IV se obtienen en carbonato só-
dico o carbonato potásico cuya concentración se adapta a
la solubilidad particular de las sales deseadas. Después
de cristalización en un medio alcalino acuoso, las sales
se secan y recrystalizan en una mezcla anhidra de acetona
y éter. Después de dos recrystalizaciones, se obtienen ---
las sales en forma de cristales amarillos.

Los nuevos compuestos heterocíclicos de formulas I
y IV de acuerdo con el invento poseen propiedades farmaco-
dinámicas específicas interesantes. Ensayos farmacológi-
cos han demostrado que estos compuestos ejercen una ac---

266096



28

ción terapéutica sobre la función fisiológica de los sistemas nervioso central y periférico, y también ejercen una acción sobre la musculatura.

5 Se han hecho ensayos específicos in vivo y han demostrado que la 1-H-9-ciano-indeno- [2,1-d] -pirimidina y la 1-H-9-ciano-2-metil-indeno [2,1-d] -pirimidina tienen una acción potencializante sobre el sueño indicada con fenobarbital, así como una acción inhibidora sobre la movilidad espontánea de los ratones. Además, se ha observado
10 un claro efecto antiespasmódico frente al espasmo inducido por cloruro de bario y serotonina. Por otra parte, estos nuevos compuestos heterocíclicos tienen una acción antipirética actuando también como vasodilatadores y como compuestos que rebajan la presión sanguínea.

15 Los nuevos compuestos de acuerdo con este invento están en general destinados a administración interna y pueden darse por vía peroral o parenteral. Las tabletas son particularmente útiles para administración peroral, mezclándose el compuesto activo con un vehículo farmacéutico sólido. Otras preparaciones perorales posibles inclu
20 yen cápsulas y también preparaciones líquidas formuladas en una base líquida adecuada. Pueden prepararse soluciones para inyección en agua estéril libre de pirógenos y los compuestos menos solubles pueden ir acompañados de agentes de disolución o de suspensión, tal como Tween o propilenoglicol. También es posible, administrar los com
25 puestos per rectum, incorporados en una base de supositorios tal como manteca de cono.

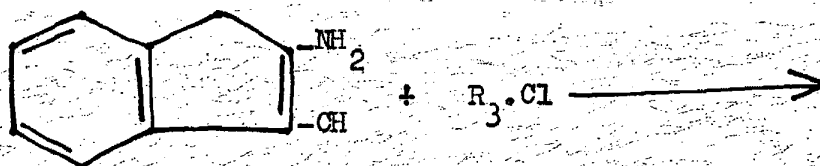
30 Los derivados de 1-ciano-2-amino-indeno de fórmula II son también nuevos y se preparan a partir del 1-ciano-



2-amino-indeno. Este compuesto conocido puede prepararse por el procedimiento de Ch.W.Moore y J.C. Thorpe, descrito en J.C.S. 165, 1908.

Para preparar los 1-ciano-2-aminoindenos sustituidos de fórmula II, se hace reaccionar el 1-ciano-2-aminoindeno no sustituido, con un cloruro o anhídrido de ácido o un anhídrido mixto. La reacción puede representarse como sigue:

10



V

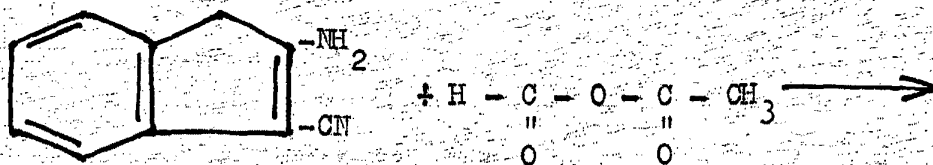


II

15

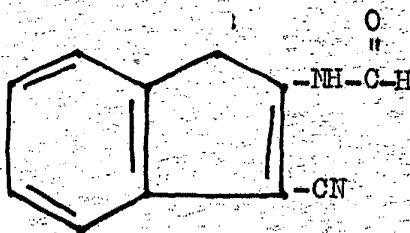
Si R_3 indica un radical $-CO-H$ en la fórmula II, se obtiene un 1-ciano-2-aminoindeno sustituido de fórmula VII, por reacción de anhídrido mixto (VI) con 1-ciano-2-aminoindeno (V) de acuerdo con el siguiente esquema:

20



V

VI



VII

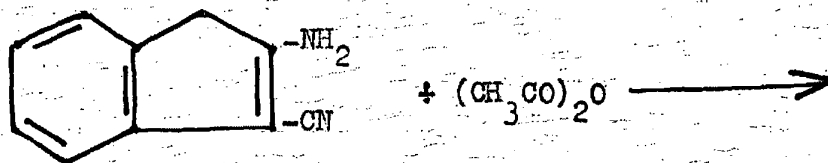
30

266096

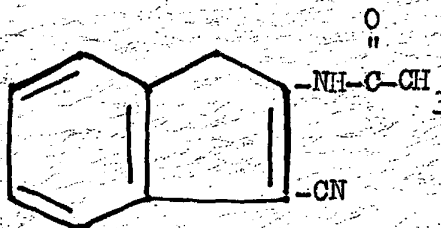
26



Si R_3 indica un radical $-\text{CO}-\text{CH}_3$ en la fórmula II, se obtiene un 1-ciano-2-amino-indeno sustituido de Fórmula VIII por reacción de anhídrido acético con 1-ciano-2-amino-indeno de acuerdo con el siguiente esquema:



10



Para que el invento pueda comprenderse bien, se dan los siguientes ejemplos a modo ilustrativo solamente:

20

EJEMPLO 1

1.- Preparación de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina.

(Fórmula I: $R=H$; $R_1 = H$)

25

Se suspenden 340 gr. de 1-ciano-2-amino-indeno en 6 l. de formamida. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una hora, con agitación continua. Se deja luego enfriar y los cristales obtenidos se recuperan por filtración. Se obtienen así 250 gr. de producto bruto (rendimiento 75%). Por dilución de la solución filtrada,

30



266 20

pueden recuperarse otros 20 gr. más de producto de filtración bruto. El producto bruto se purifica por cristalización en acetona. El producto obtenido funde a 282-285° C.

Análisis :

5 Encontrado: C= 74,64% ; H= 3,32% ; N= 21,68%

Para $C_{12}H_7N_3$, el cálculo da C= 74,6% ; H= 3,62% ; N= 21,8%

2.-Preparación de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno
[2,1-d] pirimidina.

10

Para obtener la sal sódica del compuesto anterior, se disuelven 10 gr. de este compuesto en 65 cc. de sosa cáustica 2 N. Después de calentar hasta disolución sustancialmente completa, el material insoluble que puede haber presente se filtra, el filtrado se trata luego con carbón decolorante de madera, y después se rebaja la temperatura para conseguir la cristalización de la sal sódica. Los cristales obtenidos se filtran y se secan. El rendimiento obtenido alcanza 100%.

15

20

El producto se recrystaliza luego en una mezcla acetona-éter.

EJEMPLO 2

1.- Preparación de 1-ciano-2-acetilamino-indeno

25

Se calientan 10 gr. de 1-ciano-2-amino-indeno a ebullición durante 2 horas en 300 cc. de anhídrido acético. Después de enfriar, se obtienen 12,7 gr. de cristales (rendimiento 83%). Después de recrystalización en alcohol etílico se obtienen cristales que funden a 248-250° C.



28

96

Análisis

Encontrado: C= 72,23%; H= 5,42%; O= 8,39%; N= 13,96%

Para $C_{12}H_{11}N_2O$,

el cálculo da C= 72,5% ; H= 5,53%; O= 8,04 ; N= 14,1%

5

2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-metil-indeno [2,1-d] -pirimidina(Fórmula I: R= 4 ; R₁ = - CH₃)

10

Se suspenden 5 gr. de 1-ciano-2-acetilamino-indeno en 30 cc. de formamida. Después de calentar a reflujo durante una hora, se deja enfriar en la nevera durante la noche. Se obtienen 4 gr. de producto. Por dilución de las aguas madres se recupera una nueva cantidad de 0,7 gr. — del producto bruto. (Rendimiento total: 92%). Como subproducto, se obtiene 35% de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina.

15

Por cristalización en acetona se obtiene un producto analíticamente puro que funde a 310°C con un rendimiento de 60%.

Análisis

20

Encontrado: C=75,53%; H=4,45%; N=20,07%

Para $C_{13}H_9N_3$ el cálculo da

C=75,5 %; H=4,35%; N=20,03%

La sal sódica de la 1-H-9-ciano-2-metil-indeno [2,1-d] pirimidina se prepara de la manera descrita en el Ejemplo 1.

25

EJEMPLO 31.- Preparación de 1-ciano-2-propionilamino-indeno

30

Se calientan 15,6 gr. (0,1 moles) de 1-ciano-2-amino-indeno a ebullición durante 4 horas con 9,25 gr. (0,1 moles) de cloruro de propionilo y 100 cc. de tolueno anhidro.



266 096

28

5

Se añaden luego 0,05 moles de cloruro de propionilo a la mezcla de reacción, que se sigue calentando a reflujo durante 1 hora. Enfriando se obtiene el 1-ciano-2-propionilamino-indeno con un rendimiento de 93,3%. Después de recristalización en tolueno, se obtienen cristales que funden a 184-187 ° C. Rendimiento de producto puro: 70%

Análisis :

Encontrado : C= 73,80%; H= 5,73%; O= 7,80%; N= 13,39%

Calculado : C= 73,56%; H= 5,69%; O= 7,55%; N= 13,20%

10

2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-etil-indeno [2,1-d] pirimidina

15

Se suspenden 21,1 gr. de 1-ciano-2-propionilamino-indeno en 300 cc. de formamida. La suspensión se trata como se ha descrito en el ejemplo 1 en el apartado (1). El producto bruto (rendimiento : 70%) está constituido en realidad por una mezcla de 1-H-9-ciano-2-etil-indeno [2,1-d] pirimidina y 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina. Después de separación del primer compuesto y recristalización en acetona, este compuesto funde a 293-294 ° C.

20

Análisis :

Encontrado : C= 76,61%; H= 4,64%; N= 18,72%

Calculado : C= 75,94%; H= 5,00%; N= 18,90%

EJEMPLO 4

25

1.- Preparación de 1-ciano-2-valeroilamino-indeno

Se calientan 13,26 gr (0,073 moles) de 1-ciano-2-amino-indeno a reflujo en 60 cc. de tolueno anhidro en presencia de 10 gr. (0,083 moles) de cloruro de valeroilo. La mezcla de reacción se trata después como se ha descrito en el ejemplo 2. Después de recristalización en una

30

66096

28



mezcla (80:100) de éter de petróleo y tolueno, el producto funde a 188-189° C. Rendimiento: 67 %.

Análisis :

Encontrado : C= 74,95%; H= 6,54%; N= 11,81%

Calculado : C= 75,00% H= 6,66% N= 11,66%

2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-butil-indeno [2,1-d] pirimidina

Se tratan 2,5 gr. de 1-ciano-2-valerilamino-indeno como se ha descrito en el ejemplo 2 en el apartado (2).

Se obtiene una mezcla bruta de 1-H-9-ciano-2-butil-indeno [2,1-d] pirimidina y de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina (Rendimiento : 64%)

Por cristalización fraccionada en acetona, se obtiene 32% de 1-H-9-ciano-2-butil-indeno [2,1-d] pirimidina pura, como cristales amarillo-naranja que funden a una temperatura mayor de 300° C.

Análisis :

Encontrado : C= 76,89%; H= 6,20%; N= 16,69%

Calculado : C= 77,07%; H= 6,06%; N= 16,85%.

EJEMPLO 5

1.- Preparación de 1-ciano-2-benzilamino-indeno

Se mezcla 1 gr. de 1-ciano-2-amino-indeno con 5 cc. de cloruro de benzilo. Agitando y calentando la mezcla sobre el baño de aceite, el compuesto de indeno se disuelve y aparece un precipitado voluminoso a unos 90-95°C. La agitación se mantiene a la misma temperatura durante 10 minutos, luego se enfría rápidamente, se filtran los cristales y se lavan sucesivamente con agua caliente y con alcohol etílico frío.

266096 28



Por cristalización, se obtiene un producto puro que funde a 237-238,5 ° C. (1,05 gr.).

Análisis :

Encontrado : C= 78,26%; H= 4,62%; N= 10,63%; O=6,31%

5 Para $C_{17}H_{12}N_2O$ el

cálculo da : C= 78,5%; H= 4,62%; N= 10,79%; O=6,15%

2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-fenil-indeno [2,1-d] pirimidina

(Fórmula I : R=H; $R_1 = -C_6H_5$)

10 Se calienta 1 gr. de 1-ciano-2-benzoilamino-indeno y 20 cc. de formamida a ebullición durante 1 hora. Después de enfriar o dejarle en la nevera, se filtra el precipitado obtenido (0,450 gr.). Se obtienen otros 0,285 gr. más del producto bruto por dilución de las aguas madre: Rendimiento total: aproximadamente 70%. Como subproducto, se obtiene 30% de 1-H-9-ciano-indeno pirimidina.

15 Después de recristalización de acetona y de dioxano, se obtiene un producto que funde a 275-277,5° C.

Análisis :

20 Encontrado : C= 80,27%; H= 4,08%; N= 15,65%;

Calculado : C= 79,96%; H= 4,23%; N= 15,20%

EJEMPLO 6

1.- Preparación de 1-ciano-2-p-metilbenzoilamino-indeno

25 Se calientan 8,5 gr. de 1-ciano-2-amino-indeno a reflujo con 60 cc. de tolueno en presencia de 9 gr. de cloruro de toluilo. Después de recristalización en una mezcla de tolueno y éter de petróleo (80:100), el producto funde a 200-201° C. Rendimiento: 73%.



266

Análisis

Encontrado : C= 79,02%; H= 5,14%; N= 10,07%

Calculado : C= 78,83%; H= 5,11%; N= 10,22%

2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-(p-metilfenil)-indeno
[2,1-d] pirimidina

Se ponen juntos en un tubo cerrado, 2,5 gr. de 1-cia-
no-2-(p-metilbenzoil)amino-indeno con 40 cc. de formamida.
Después de calentar durante 3 horas a 180° C y luego du-
rante 1 hora a 190 ° C, la mezcla de reacción se extrae -
con 200 CC. de sosa cáustica 0,04 N. La mezcla se filtra
y el filtrado se acidifica de manera que se obtiene una
mezcla de 1-H-9-ciano-2-(p-metilfenil)-indeno [2,1-d] pi-
rimidina (35%) y de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina
(25%).

El primer producto se recristaliza en acetona, obte-
niéndose cristales amarillos que funden a una temperatura
mayor de 300 ° C (descomposición).

Análisis :

Encontrado : C= 81,03%; H= 4,68%; N= 14,74%

Calculado : C= 80,54%; H= 4,62% N= 14,83%

EJEMPLO 7

1.- Preparación de 1-ciano 2-metoxibenzoilamino-indeno

Se calientan a reflujo 10 gr. de 1-ciano-2-amino-in-
dono (0,064 moles en 60 cc. de tolueno anhidro, en presen-
cia de 11,93 gr. (0,07 moles) de cloruro de anisóilo.
Después de recristalización en benceno, el producto (ren-
dimiento: 60%) funde a 191-192°C.



206096 28

Análisis

Encontrado : C= 74,84%; H= 5,01%; N= 9,35%

Calculado : C= 74,48%; H= 4,83%; N= 9,65%

5 2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-(p-metoxi)fenil-indeno
[2,1-d] pirimidina

Este compuesto se prepara como se ha descrito en los ejemplos anteriores, a partir de 2,5 gr. del compuesto preparado según el apartado (1).

10 Se obtiene una mezcla bruta del compuesto deseado y de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina con un rendimiento de 68%. Después de recristalización fraccionada de dicha mezcla en acetona, se obtiene el compuesto deseado con un rendimiento de 32%.

15 Análisis

Encontrado : C= 76,40%; H= 4,40%; N= 13,91%

Calculado : C= 76,23%; H= 4,37%; N= 14,03%

EJEMPLO 8

20 1.- Preparación de 1-ciano-2-p-clorobenzoilamino-indeno

25 Se calientan a reflujo 8,5 gr. de 1-ciano-2-amino-indeno (0,054 moles) durante 5 horas en 60 cc. de tolueno, en presencia de 10,5 gr. (0,06 moles) de cloruro de p-clorobenzoilo. Después de enfriar y filtrar, se recristaliza el producto en tolueno. Rendimiento: 65-70%.

Análisis :

Encontrado : C= 69,28%; H= 3,77%; N= 9,66%; Cl= 12,11%

Calculado : C= 69,27%; H= 3,73%; N= 9,50%; Cl= 12,05%

30 2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-p-clorofenil-indeno
[2,1-d] pirimidina



266096

28 MAR 1966

5 Se calientan 2,5 gr. de 1-ciano-2-p-clorobenzoilamino-indeno con 40 cc. de formamida en un tubo cerrado durante 3 horas a 180 ° C. y luego durante 1 hora a 190 ° C. Se obtiene una mezcla bruta (Rendimiento: 62%) del compuesto deseado y de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina.

Por cristalización fraccionada en acetona, se obtienen cristales amarillo-naranja del producto deseado.

Análisis :

Encontrado : C= 71,36%; H= 3,41%; N= 13,55% Cl= 11,68%

10 Calculado : C= 71,1%; H= 3,31%; N= 13,83% Cl= 11,67%

EJEMPLO 9

1.- Preparación de 1-ciano 2- α -naftoilamino-indeno

15 Se calientan a reflujo 8,5 gr. (0,054 moles) de 1-ciano-2-amino-indeno en 60 cc de tolueno en presencia de 12,2 gr. (0,064 moles) de cloruro de α -naftóilo. Después de recristalización en una mezcla de tolueno y éter de petróleo, el producto deseado funde a 214-215°C. Rendimiento: 66%.

20 Análisis

Encontrado : C= 81,39%; H= 4,93%; N= 8,78%

Calculado : C= 81,29%; H= 4,51% N= 9,03%

2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-(α -naftil) indeno [2,1-d] -pirimidina

25 Se calientan 2,5 gr. de 1-ciano-2- α -naftoilamino-indeno con 40 cc. de formamida en un tubo cerrado durante 3 horas a 180° C y luego durante 1 hora a 190° C.

30 La mezcla de reacción se extrae luego con 200 cc. de sosa cáustica 0,04 N a una temperatura de 40 ° C. La mezcla se filtra y el filtrado se extrae de nuevo con sosa



266096

28 NOV

cáustica y se filtra.

Los extractos alcalinos se juntan, se tratan con carbón decolorante y se acidifican, obteniéndose una mezcla bruta de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina y del compuesto deseado. Rendimiento 60%.

Por cristalización fraccionada en acetona, se recupera el compuesto deseado en forma de cristales brillantes de color verde amarillento con un rendimiento de 35%.

Análisis:

Encontrado : C= 82,82%; H= 4,17%; N= 13,16%;
Calculado : C= 82,99%; H= 3,80%; N= 13,20%

EJEMPLO 10

1.- Preparación del 1-ciano-2-fenilacetilamino-indeno

Se añaden 5 gr. de 1-ciano-2-amino-indeno sobre 15 cc. de cloruro de fenilacetilo. La mezcla se calienta sobre el baño de aceite. La disolución es completa a unos 80° C. y aparece un precipitado en la solución rojo-púrpura a unos 90° C. Después de continuar el calentamiento durante 5 minutos más, la mezcla de reacción se enfría rápidamente y el precipitado se filtra. Este precipitado se lava con alcohol etílico frío y se seca en vacío. Se obtienen así 6 gr. del producto bruto que funde a 210-220°C.

Se obtienen cristales que funden a 221-224° C. por recristalización de alcohol etílico.

Análisis

Encontrado : C= 79,13%; H= 5,06%; N= 10,05%; O= 5,76%

Para $C_{18}H_{14}N_2O$

el cálculo da C= 78,75%; H= 5,11%; N= 10,2% O= 5,85%

2.- Preparación de la 1-H-9-ciano-2-benzil-indeno [2,1-d] pirimidina



28 NOV

96

Se calientan 5,1 gr. de 1-ciano-2-fenilacetilamino-indeno a ebullición en 73 cc. de formamida. Por enfriamiento, se obtienen 5,25 gr. de un producto bruto (rendimiento: 95,4%) que se recrystalizan en alcohol metílico. Se obtiene así, con un rendimiento de 60%, un producto que funde a 303-304 ° C. Como subproducto, se obtiene 30% de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina

Encontrado : C= 80,69%; H= 4,96%; N= 14,50%;

Para $C_{19}H_{13}N_3$ el

cálculo da C= 80,50%; H= 4,62%; N= 14,83%.

Las sales de sodio, potasio y amonio de este compuesto se preparan de la manera descrita en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 11

1.- Preparación de 1-ciano-2-(p-metoxifenilacetil)-aminoin- deno

Se calientan 7,8 gr. de imino-nitrilo (0,05 moles) a reflujo en 60 cc. de tolueno anhidro, en presencia de 11 gr. (0,06 moles) de cloruro de p-metoxifenilacetilo. La mezcla se calienta durante 5 horas.

Después de recrystalización en una mezcla de tolueno y éter de petróleo (80:100), el producto funde a 178-179° C. Rendimiento: 60%.

Análisis

Encontrado : C= 75,20%; H= 5,29%; N= 9,09%

Calculado : C= 75,00%; H= 5,26%; N= 9,21%.

2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-p-metoxibenzil-indeno [2,1-d] pirimidina

Este compuesto se obtiene a partir de 2,5 gr. de los



28 NOV

5096

compuestos acilados preparados según se ha descrito en el apartado (1) por el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores.

Después de cristalización fraccionada en acetona, se obtienen cristales amarillo-naranja (35%) de 1-H-9-ciano-2-p-metoxibenzil -indeno [2,1-d] pirimidina

Análisis

Encontrado : C= 76,04%; H= 4,90%; N= 13,28%

Calculado : C= 76,65% H= 4,82%; N= 13,41%

10

EJEMPLO 12

1.- Preparación de 1-ciano-2-β-fenilpropionil-amino-indeno

Se calientan 20,3 gr. (0,15 moles) de 1-ciano-2-amino-indeno a reflujo en 180 CC. de tolueno anhidro durante 1 hora, en presencia de 21,9 gr. de cloruro de β-fenilpropionilo. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra. Después de cristalizar en etanol, se obtiene el producto puro con un rendimiento de 73%.

15

Análisis

Encontrado : C= 79,2%; H= 5,49%; N= 9,20%

Calculado : C= 79,14%; H= 5,59%; N= 9,36%

20

2.- Preparación de 1-H-9-ciano-2-β-feniletileno-indeno [2,1-d] pirimidina

Se suspenden 25 gr. de 1-ciano-2-β-fenilpropionil-amino-indeno en 250 CC. de formamida y la suspensión se trata como se ha descrito en los ejemplos anteriores. El producto bruto obtenido es una mezcla del compuesto deseado (25%) y de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina (25%). El compuesto deseado se separa por recristalización fraccionada en una mezcla de acetona y éter. El compuesto puro

25

30



28 NOV

266096

funde a 258-264° C.

Análisis

Encontrado : C= 81,26%; H= 5,29%; N= 13,66%

Calculado : C= 80,79%; H= 5,08%; N= 14,13%

5

EJEMPLO 13

Preparación de 1-H-9-ciano-2-bromo-indeno [2,1-d] pirimidina y de su sal sódica

10 Se mezclan 3,86 gr. (0,02 moles) de 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] pirimidina con 100 cc. de tetracloruro de carbono, 3,56 gr. (0,02 moles) de N-bromosuccinimida y 0,3 gr. de peróxido de benzilo.

15 La mezcla se calienta sobre un baño de agua y después de que ha cesado la efervescencia, se calienta la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura de ebullición. Después de enfriar, se filtra el precipitado blanco. Después de recristalización en acetona, el producto funde a 304-306 ° C.

Análisis

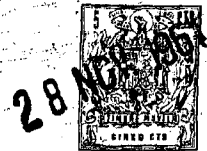
20 Encontrado : C= 53,62%; H= 2,26%; N= 14,91%; Br= 28,89%

Calculado : C= 53,00%; H= 2,22%; N= 15,44%; Br= 29,38%

25 La sal sódica de la 1-H-9-ciano-2-bromo-indeno [2,1-d] pirimidina se prepara disolviendo este compuesto en sosa cáustica 0,1 N a una temperatura de unos 40 ° C. Enfriando la solución, precipita la sal sódica que se filtra y se seca. Esta sal se purifica por recristalización en una mezcla de acetona anhidra y éter.

EJEMPLO 14

30 Preparación de 1-H-9-ciano-2-nitro-indeno [2,1-d] pirimidina y de su sal potásica



266096

Se suspenden 10 gr. (0,0517 moles) de 1-H-9-cianoindeno [2,1-d] pirimidina en 250 CC. de ácido acético glacial. Se añaden 3,6 cc. (0,0569 moles) de ácido nítrico concentrado y la mezcla se calienta rápidamente a 60° C. Después de enfriar por medio de hielo, se filtra la mezcla de reacción a 0° C. y el precipitado se lava con agua, benceno y acetona. El producto bruto se obtiene con un rendimiento de 53% (6,48 gr.)

Este producto se disuelve en unos 200 CC. de potasa cáustica 0,1 N y después de adición de agua hasta que se obtiene una solución clara, se trata la mezcla hervida con carbón decolorante y se filtra. Después de secar, esta sal se recristaliza en etanol.

La 1-H-9-ciano-2-nitro-indeno [2,1-d] pirimidina funde a una temperatura mayor de 310°C.

Análisis

Encontrado : C= 60,47%; H= 3,10%; N= 22,35%; O= 13,93%
 Calculado : C= 60,50%; H= 2,53%; N= 23,52%; O= 13,43%

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 1 de Abril de 1960, bajo el número 11658/60 (Prov.) y 21 de Marzo de 1961, completa, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

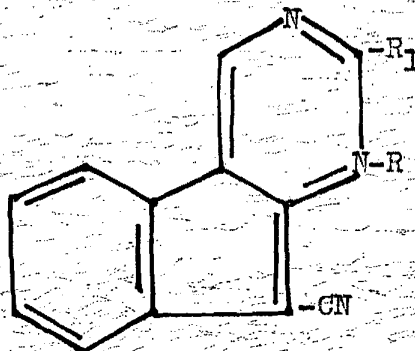
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes



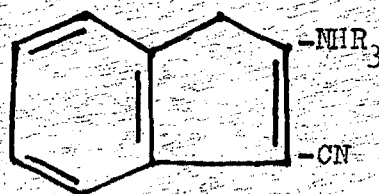
28 NOV

tes:

19.- Un procedimiento para la preparación de 1-H-9-ciano-2-R₁-indeno [2,1-d]-pirimidinas con la fórmula general siguiente:



15 donde R se elige de la clase consistente en hidrógeno y un metal alcalino tal como sodio y potasio, R₁ se elige de la clase consistente en hidrógeno, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un radical alcohilo, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical alcohilarilo, un radical alcohilarilo sustituido, en el cual un derivado de 1-ciano-2-amino-indeno de la fórmula:



en la cual R₃ se elige del grupo consistente en hidrógeno y los radicales -CO-R₁, donde R₁ tiene la significación anterior, se calienta a reflujo en formamida.

29.- Un procedimiento según el punto 19, en el cual el derivado de 1-ciano-2-amino-indeno de la fórmula II se prepara haciendo reaccionar 1-ciano-2-amino-indeno con un

30

266096

28 NOV



miembro elegido del grupo consistente en un cloruro, un anhídrido o un anhídrido mixto de un ácido carboxílico.

5 3º.- Un procedimiento para preparar 1-H-9-ciano-2-nitro-indeno [2,1-d] -pirimidina, en el cual la 1-H-2-ciano-indeno [2,1-d] -pirimidina se hace reaccionar con ácido nítrico.

10 4º.- Un procedimiento para preparar 1-H-9-ciano-2-halo-indeno [2,1-d] -pirimidina, en el cual 1-H-9-ciano-indeno [2,1-d] -pirimidina se hace reaccionar con un agente halogenador.

5º.- Un procedimiento para la preparación de pirimidinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de veintitrés hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 NOV. 1961

Alberto de Eizaburu
For. Poder