



P.-26.952

17.404 DE/DF  
ACVH. Cas II

266097

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

PATENTE DE INVENCIÓN

Formulada el 27 de Marzo de 1961, con el nº 266.097

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A.  
CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME, entidad belga, estableci-  
da en 60, rue de l'Etuve, Bruselas, Bélgica.

por:

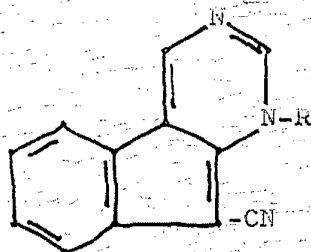
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
COMPUESTOS QUIMICOS "

La presente invención se refiere a la prepa-  
ración de nuevos compuestos heterocíclicos nitrogenados.

La invención proporciona nuevos 1-H-ciano-  
indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-indeno(2,1-d)-  
5 pirimidina, sustituidos en el átomo de nitrógeno que --  
ocupa la posición 3 ó en el átomo de nitrógeno que ocu-  
pa la posición 1 del anillo de pirimidina.-- Los com-  
puestos tienen las siguientes fórmulas generales:

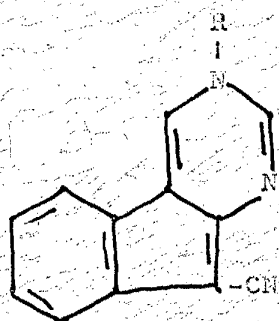


200397



... I

5



... I'

10

en las cuales R significa un radical alcohilo, arilo, -  
 15 alcohilarilo, alilo, alquilenamino, alquilencarboxi, al-  
 quilen-carbamilo, ó hidróxilalquileo, cada uno de los -  
 cuales puede ser sustituido, particularmente los siguien-  
 tes radicales:

20



25



en las cuales  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , que pueden ser idénticos o dife-  
 rentes, significan un radical alcohilo y pueden formar-  
 juntos un anillo-heterocíclico, mientras  $n$  es un número  
 entero.

30

Los siguientes compuestos pueden ser cita-

266097




dos entre los nuevos compuestos heterocíclicos nitrógenados, de acuerdo con la invención a título de ilustración y solamente como ejemplos no limitativos:


- 5 1-H-9-ciano-1-metil-indeno(2,1-d)pirimidina.- (Fórmula 1 : R = -CH<sub>3</sub>)
- 3-H-9-ciano-3-metil-indeno(2,1-d)pirimidina. (Fórmula 1' : R = -CH<sub>3</sub>)
- 10 1-H-9-ciano-1-metilencarboxi-indeno(2,1-d)pirimidina. (Fórmula 1 : R = -CH<sub>2</sub>-COOH)
- 1-H-9-ciano-1-etilencarboxi-indeno(2,1-d)-pirimidina. (Fórmula 1 : R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH).
- 1-H-9-ciano-1-metilencarboxietil-indeno(2,1-d)-pirimidina. (Fórmula 1 : R = -CH<sub>2</sub>CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).
- 15 1-H-9-ciano-1-etilencarboxietil-indeno (2,1-d)pirimidina y 3-H-9-ciano-3-etilencarboxietil-indeno (2,1-d)pirimidina. (Fórmulas 1 y 1' : R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).
- 1-H-9-ciano-1-(propilen-γ-hidroxi)-indeno (2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3(propilen-γ-hidroxi)-indeno (2,1-d)pirimidina. (Fórmula 1 : R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH).
- 20 1-H-9-ciano-1-(δ-hidroxi-butil)indeno(2,1-d)pirimidina y 3-H-9-ciano-3-(δ-hidroxi-butil)indeno (2,1-d)pirimidina. (Fórmula 1 : R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH).
- 1-H-9-ciano-1-(β-hidroxi-etil)-indeno(2,1-d)pirimidina y 3-H-9-ciano-1-(β-hidroxi-etil)indeno (2,1-d)pirimidina (fórmula 1 : R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH).
- 1-H-9-ciano-1-metilen-ciano-indeno (2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3-metilen-ciano-indeno (2,1-d) pirimidina. (Fórmula 1 : R = -CH<sub>2</sub>CN).
- 30 1-H-9-ciano-1-(β-cxo-β-fenil)-etilen-indeno(2,1-d)


266097



pirimidina y 3-H-9-ciano-3-( -oxo- -fenil)etilen-in-  
deno (2,1-d)-pirimidina. (Fórmula 1 : R= -CH<sub>2</sub>-CO-  )


1-H-9-ciano-1-alil-indeno(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-  
3-alil-indeno (2,1-d)pirimidina. (Fórmulas 1 y 1' : R=  
5 -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)

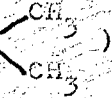
1-H-9-ciano-1-bencil-indeno(2,1-d)pirimidina y 3-H-9-  
ciano-1-bencil-indeno (2,1-d)-pirimidina. (Fórmulas 1 y  
1' : R= -CH<sub>2</sub>-  ).


10 1-H-9-ciano-1-metilen-4-piridil)-indeno-(2,1-d)pirimidi-  
na y 3-H-9-ciano-3-(metilen-4-piridil)indeno(2,1-d)-pi-  
rimidina. (Fórmulas 1 y 1' : R= -CH<sub>2</sub>-  N).

1-H-9-ciano-1-etilcrotonato-indeno(2,1-d)pirimidina y 3-  
-H-9-ciano-3-etilcrotonato-indeno(2,1-d)pirimidina. (Fór-  
15 mulas 1 y 1' : R= -CH<sub>2</sub>-CH=CH-COCC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

1-H-9-ciano-1-metilencarbamil-indeno(2,1-d)pirimidina.  
(Fórmula 1 : R= -CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>).

1-H-9-ciano-1-etilendimetilamino-indeno(2,1-d)pirimidi-  
na y 3-H-9-ciano-3-etilendimetilamino-indeno(2,1-d)piri-  
20 midina. (Fórmulas 1 : 1' : R= -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N  ) y las  
sales ácidas de adición de la misma.

1-H-9-ciano-1-propilendimetilamino-indeno(2,1-d)-pirimi-  
dina y 3-H-9-ciano-3-propilendimetilamino-2(2,1-d)piri-  
25 midina. (Fórmulas 1 y 1' : R= -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N  ) y las sa-  
les ácidas de adición de las mismas.

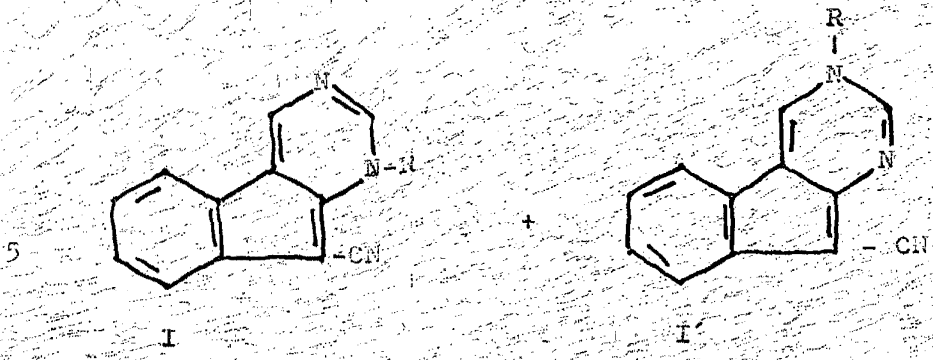
1-H-9-ciano-1-etilen-N-pirrolidino-indeno-(2,1-d)pirimidi-  
na y 3-H-9-ciano-3-etilen-N-pirrolidino-indeno-(2,1-d)-pi-  
30 rimidina. (Fórmulas 1 y 1' : R= -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N  ) y -







97 19A



En el proceso según la invención frecuentemen  
 te se obtiene una mezcla de los compuestos de fórmulas  
 10 I y I', pudiendo la reacción tener lugar en el átomo de  
 nitrógeno de la posición 5 o en el átomo de nitrógeno  
 de a posición 1.

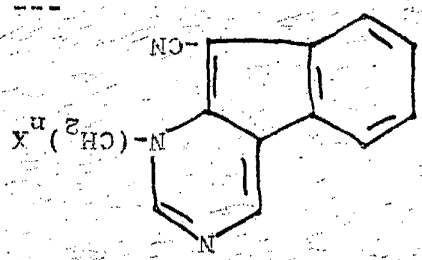
Para preparar compuestos de las fórmulas I  
 y I' en las cuales R indica un radical alcohilo, la sal  
 15 sódica de la fórmula II puede hacerse reaccionar con un  
 sulfato de alcoholilo en solución alcalina acuosa fuerte.

Cuando interesa la preparación de un compues  
 to de fórmula I ó I', en la cual R significa un radical  
 alcohilarilo, la sal sódica de la fórmula 2 se hace reac  
 20 cionar con un cloruro de alcohilarilo, a ebullición, en  
 presencia de alcohol isopropílico.

Para preparar un compuesto de fórmula I ó I',  
 en la cual R significa un radical  $-(CH_2)_n-COOH$  ó  $-(CH_2)_n$   
 $-COOR_1$ , la sal sódica de la fórmula II se hace reac  
 25 cionar respectivamente con un ácido halogeno-alcohol-carbo  
 xílico o con un éster alcohílico del mismo, en presencia  
 de alcohol isopropílico a ebullición.

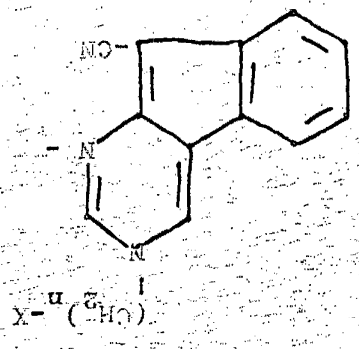
Para preparar un compuesto de fórmula I ó I',  
 en la cual R significa un radical alílico, se hace reac  
 30 cionar un agente haloalcoholante, tal como un haluro del

III ---



30

III ...



25

20

paso, un compuesto de la fórmula:

podrían también prepararse en dos pasos. - En el primer

en las cuales R significa un radical -(CH2)n-N-  
 $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_1 \end{matrix}$

Los mismos compuestos de las fórmulas I y II,

reacción o en un medio alcalino (sosa cáustica, pH=12-13)

de alcohol anhidro (tal como alcohol isopropílico) a

fórmula II. - Esta reacción puede tener lugar en un me-

juntos un anillo heterocíclico, con la sal sódica de

a 2 ó 3, R1 y R2 representan radicales alcohólicos o forman

la cual X representa un átomo de halógeno, H es igual

ría β y halógenos de la fórmula R-(CH2)n-N-  
 $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_1 \end{matrix}$  en

se hace reaccionar una amina terciaria

fórmula I ó II, en la cual R significa un radical

Finalmente, para preparar un compuesto de

La sal sódica de fórmula II.

cloro-metilpiridina - bromocetonato de etilo, con

geno, tal como cloruro de etilo, cloruro de bencilo, y

tipo X-CH2-C=O, donde X representa un átomo de halo

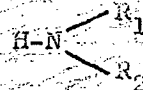


1847 203-97

200097



en donde X es un átomo de halógeno y n=2 ó 3, se prepara, primeramente, haciendo reaccionar la sal sódica de fórmula II con un hidrocarburo alifático saturado inferior  $\beta$  ó  $\gamma$ -dihalogenado, tal como 1,2-dicloroetano, 1-cloro-3-bromopropano, 1,4-diclorobutano y similares, o con otro agente alquilante conteniendo un halógeno tal como  $\beta$ -cloro-etil p-toluen sulfonato,  $\gamma$ -cloropropil p-toluen sulfonato, -clorobutil p-toluen sulfonato y similares.- En el segundo paso de este proceso, un compuesto de fórmula III ó III' se hace reaccionar con una amina secundaria de la fórmula:



en la cual  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen los significados anteriores.

Los nuevos compuestos de fórmulas I y I' -- ejercen una acción terapéutica sobre la función fisiológica de los sistemas nerviosos central y periférico y también ejercen una acción sobre la musculatura.

Se han realizado ensayos específicos in vivo y han mostrado que varios compuestos de las fórmulas I y I', tales como 1-M-9-ciano-1-metilencarboxi-indeno-(2,1-d) pirimidina, 1-M-9-ciano-1-etilencarboxi-indeno-(2,1-d) pirimidina y 1-M-9-ciano-1-( $\beta$ -hidroxi-etil)-indeno-(2,1-d) pirimidina, tienen una acción potencializante sobre el sueño inducido con fenobarbital, así como una acción inhibidora sobre la movilidad espontánea de los ratones.- Además se ha encontrado que estos nuevos compuestos heterocíclicos tienen una acción antipirética, a la vez que disminuyen la presión sanguínea.

Los compuestos de las fórmulas I y I', donde R significa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$  tienen las mismas propie

206097



dades farmacodinámicas interesantes, como se demuestra por numerosos ensayos.

Los nuevos compuestos, según esta invención son por lo general destinados a administración interna y pueden suministrarse por vía oral o parenteral. Las tabletas son particularmente útiles para la administración por vía oral, estando mezclado el compuesto activo con un vehículo farmacéutico sólido. Otra posible preparación para vía oral, comprende cápsulas y también líquido que se preparan formulados en una base líquida -- adecuada. Soluciones para inyección pueden prepararse en agua estéril, libre de pirógenos y los compuestos menos solubles pueden estar acompañados por agentes de disolución o suspensión, tales como Tween o propilén-glicol. Es también posible administrar los compuestos por vía rectal, incorporados en una base de supositorio, tal como manteca de cacao.

Los ejemplos siguientes se dan con fines -- ilustrativos:

20

EJEMPLO I

Preparación de 1-H-9-ciano-1-metil-indeno-(2,1-d)-pirimidina y de 3-H-9-ciano-3-metil-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

25

Se disuelven 1,92 gr. de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina en 100 c.c. de agua conteniendo 0,01 moles de NaOH, mientras se calienta a 65-70°C.

30

0,01 moles de sulfato de dimetilo se añaden entonces dos veces a la mezcla reaccionante, con un intervalo de una hora. Después de la adición de la segunda

266097



fracción de sulfato de dimetilo, todavía se mantiene la temperatura a 75-85°C durante 30 minutos y entonces, -- después de enfriar a temperatura ambiente, se separa el material insoluble.- Por acidificación, seguida por --  
5 una cristalización del filtrado, se recuperan aproximadamente 300 gr. de los materiales iniciales que no han reaccionado.

Después de secar el material insoluble se obtienen 1,52 gr. de una mezcla de dos compuestos que --  
10 son separados por cristalización fraccionada en alcohol etílico.

Análisis del primer isómero (P.Fusión: 238-239,5°C)

Encontrado: C=75,36%; H=4,63%; N=19,82%

Calculado : C=75,34%; H=4,38%; N=20,28%

15 Análisis del segundo isómero

Encontrado: C=75,50%; H=4,06%; N=20,12%

Calculado : C=75,34%; H=4,38%; N=20,28%

E J E M P L O 2

20 Preparación de 1-H-9-ciano-1-metilencarboxi-  
indeno (2,1-d)-pirimidina

Se disuelven 4,3 gr. (0,02 moles) de la sal  
sódica de 1-H-9-ciano-indeno(2,1-d)-pirimidina, en 50cc.  
de una solución de carbonato sódico al 2,5%.- Después  
25 de calentar para asegurar la disolución se añaden 2 gr.  
de ácido cloroacético, 60 cc. de agua y 1,1 gr. de --  
 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , y seguidamente se calienta a reflujo durante --  
una hora.- Después de enfriar y diluir con 100 cc. de  
agua, el medio de la reacción se neutraliza a un pH de  
30 aproximadamente 7,5, y seguidamente se acidifica a un



pH de 3,5 a 4.- El precipitado obtenido se separa, lava y seca, y seguidamente, se recristaliza en dioxano.

Rendimiento: 80%. Punto de Fusión: 234-236°C.

Análisis

5 Encontrado : C=65,74%; H=3,27%; N=16,46%; O=14,51%

Calculado : C=66,95%; H=3,58%; N=16,73%; O=12,75%

( $C_{14}H_9N_3O_2$ )

E J E M P L O - 3

10 Preparación de 1-H-9-ciano-1-etilencarboxi-  
indeno (2,1-d)-pirimidina

Se disuelven 4,5 gr. (0,02 moles) de la sal  
sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina, en 50cc  
de una solución de carbonato sódico al 2,5%. Después de  
15 disolverla calentando, se añaden 5,2 gr. de ácido  $\beta$ -bro-  
mopropiónico, 60 cc. de agua y una cantidad de carbona-  
to sódico suficiente para neutralizar la mezcla reactio-  
nante.- Esta mezcla es seguidamente calentada a refluj-  
jo durante una hora, seguidamente se enfría y diluye --  
20 con 100 cc. de agua.- A continuación se neutraliza a --  
un pH de 7 y se filtra el precipitado, que se recrista-  
liza en dioxano.- Rendimiento: 60%. El producto fun-  
de a 226-227°C. Se recuperan 0,700 mg. del producto --  
de partida por acidificación del filtrado (pH: 3-4), --  
filtración y secado.

25 Análisis

Encontrado : C=67,69%; H=4,41%; N=15,40%; O=12,50%

Calculado : C=67,96%; H=4,15%; N=15,85%; O=12,07%

203097



E J E M P L O 4

Preparación de 1-H-9-ciano-1-metilen-carboxi-  
etil-indeno-(2,1-d)-pirimidina

5 Se calientan 4,3 gr. (0,02 moles) de la sal  
sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3,12  
gr. (0,030 moles) de cloroacetato de etilo a reflujo en  
50 cc. de alcohol isopropílico anhidro, durante dos ho-  
ras.- Después de haber expulsado completamente el di-  
10 solvente, el residuo se recoge con ayuda de 100 cc. de  
una solución acuosa conteniendo 2,5% de carbonato sódico,  
seguidamente se calienta suavemente a 45,50°C. durante  
cinco minutos y se filtra.- El precipitado se filtra,  
seguidamente, se lava hasta eliminar la alcalinidad y -  
15 se seca.- Se obtienen 3,5 gr. de producto (rendimiento:  
62%) el cual es recristalizado en benceno.- El producto  
funde a 211-213,5°C.

Análisis

Encontrado : C=68,7%; H=4,68%; N=15,09%; O=11,53%  
20 Calculado : C=68,91%; H=4,55%; N=14,99%; O=11,61%

E J E M P L O 5

Preparación de 1-H-9-ciano-1-alil-indeno (2,1-  
d)-pirimidina.

25 Se mezclan 2,15 gr. de la sal sódica de 1-  
H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina, 40 cc de alcohol -  
isopropílico y 9,9 grs de cloruro de alilo, y esta mez-  
cla se mantiene en ebullición durante 2 horas.- Segui-  
damente se evapora el disolvente a sequedad en vacío, -  
30 se lava dos veces el residuo con 50 cc de una solución  
de carbonato sódico al 2,5% y se añaden 100 cc de bence



no anhidro al producto insoluble.- La solución obtenida se calienta a ebullición en baño de agua durante media hora.- Después de enfriar y filtrar, los cristales obtenidos se disuelven en benceno y la solución obtenida se  
5 somete a cromatografía en una columna (altura: 17 cm, -- diámetro 3 cm) de alumina básica.- Después de elución y recristalización, se obtiene un total de 1,42 gr. de producto.

#### Análisis

10 Encontrado : C=77,08%; H=4,75%; N=18,30%

Calculado : C=77,23%; H=4,75%; N=18,01%

Después de acidificación del líquido de lavado carbonatado y recristalización en acetona, se recuperan 150 mg. de producto inalterado.

15

#### E J E M P L O 6

Preparación de 1-H-9-ciano-1-etilencarboxi-etil  
-indeno-(2,1-d)-pirimidina y de 5-H-9-ciano-3-etilencarboxi-etil-indeno-(2,1-d) pirimidina

20

Una mezcla de 11.4 gr. (0,053 moles) de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno(2,1-d) pirimidina y de 10,9 gr. de cloropropionato de etilo se calienta a reflujo en 200 cc. de isopropanol anhidro durante dos horas.- Seguidamente se elimina el disolvente y el residuo se lava con 200 cc de sosa caústica 0,1 N.- El residuo se extrae con alcohol y la colación alcohólica se  
25 concentra a sequedad.- El residuo funde a 118-122°C., después de recristalización en una mezcla de benceno y eter de petróleo.

30



E J E P L O 7

Preparación de 1-H-9-ciano-1-(propilén-Y-hidroxi)-indeno-(2,1-d) pirimidina y de 3-H-9-ciano-3-(propilén-hidroxi)-indeno (2,1-d)-pirimidina.

5

Se disuelven 5,8 gr. (0,03 moles) de 1-H-9-ciano-indeno(2,1-d) pirimidina en 150 cc de sosa cáustica 0,5 N. A esta solución se añaden 3,5 gr. (0,09 moles) de trimetilén-clorhidrina.- La mezcla se calienta con agitación a 80°C: durante dos horas.- Después de enfriar, la solución alcalina se extrae con cloroformo. La solución orgánica se seca y concentra a sequedad.- El residuo se trata con cloroformo y la solución en éste es cromatografiada en alúmina.

10

15

Un primer isómero, que funde a 170-171,5°C, se obtiene por elución con cloroformo, después de recristalización en una mezcla de benceno y éter de petróleo.

Análisis

Encontrado : C=71,30%; H=5,4%; N=16,99%

20

Calculado : C=71,69%; H=5,21%; N=16,72%

Por elución de la columna de alúmina con metanol, se obtiene un residuo negro.- Este residuo se extrae con cloroformo y la solución se filtra sobre un medio filtrante auxiliar, tal como gel de sílice.- El filtrado se concentra a sequedad y el residuo se recristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo.- P. Fusión: 194-195°C. (rendimiento: 30%).

25

Análisis:

Encontrado: C=71,35%; H=5,39%; N=16,95%

30

Calculado : C=71,69%; H=5,21%; N=16,72%

208097

19 AG

E J E M P L O 8

Preparación de 1-H-9-ciano-1-( $\alpha$ -hidroxibutil)-indeno(2,1-d) pirimidina y de 5-H-9-ciano-3-( $\alpha$ -hidroxibutil)-indeno(2,1-d)-pirimidina.

5

Se calientan a reflujo 4,3 gr. (0,02 moles) de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno(2,1-d)-pirimidina, en 100 cc de isopropanol anhidro conteniendo 0,2 moles de 1-cloro-4-hidroxi-butano.- Antes de añadir este reactivo, el pH se ajusta añadiendo isopropilato sódico en isopropanol.

10

La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas.- El disolvente se elimina seguidamente y el residuo se lava con 100 cc. de sosa cáustica 0,1 N.- El residuo se seca y trata con cloroformo.- Por cromatografía en una columna de alúmina básica y elución con cloroformo, se aislan dos isómeros.

15

E J E M P L O 9

Preparación de 1-H-9-ciano-1-( $\beta$ -hidroxietil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina y de 3-H-9-ciano-1-( $\beta$ -hidroxietil)- indeno(2,1-d)-pirimidina

20

Se disuelven 9,46 gr. (0,049 moles) de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina en 32 cc de sosa cáustica 2N y 120 cc de agua.- Se añaden 16 cc de  $\beta$ -cloroetanol (0,24 moles) a la mezcla reaccionante.- Esta mezcla se calienta seguidamente a reflujo con agitación durante 3 horas.- Durante el periodo de calentamiento, el pH se mantiene en 10-11 por adiciones de sosa cáustica.- Después de enfriar, el producto insoluble

25

30

206097



ble se filtra y lava con agua.- La fase acuosa es ex-  
traída con cloroformo.- Se mezclan los extractos de clo-  
roformo y el producto insoluble.- Después de evapora-  
ción del cloroformo se obtienen 9,9 gr. de una mezcla -  
5 de isómeros. Rendimiento: 85%.

Los dos isómeros se separan por cristaliza-  
ción fraccionada en etanol.

Analisis

10 Encontrado : (1<sup>er</sup> isómero): C=70,67%; H=5,07%; N=17,47%;  
P.P.: 161-163°C.

Encontrado : (2<sup>a</sup> isómero): C=70,79%; H=4,51%; N=17,62%  
P.P.: 257-258°C.5

Calculado : C=70,86%; H=4,65%; N=17,71%

EJEMPLO 10

15 1-H-9-ciano-1-metilen-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina  
y 3-H-9-ciano-3-metilen-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina

Se calientan a reflujo 6,45 grs. de la sal  
sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 2,49  
grs. de clorcetonitrilo, en 120 cc. de alcohol isopro-  
20 pílico.- Después de eliminar el alcohol, el residuo se  
recoge en 100 cc. de sosa cáustica 0,1 N.- Después de  
filtrar, lavar con agua y secar.- Se obtienen 3,2 grs.  
de un producto crudo.- Los dos isómeros se separan por  
recristalización fraccionada en acetona.

25 EJEMPLO 11

Preparación de 1-H-9-ciano-1-( $\beta$ -oxo- $\beta$ -fenil)  
-etilen-indeno-(2,1-d)-pirimidina y de 3-H-9-ciano-3-  
30 ( $\beta$ -oxo- $\beta$ -fenil)-etilen-indeno-(2,1-d)-pirimidina

Se calientan a reflujo durante 2 horas 4,3

266097



grs. de la sal sódica de 1-N-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3,4 grs. de cloroacetofenona.- Después de enfriar y concentrar a sequedad se recoge el residuo en 100 cc. de Na.OH-0,1 N.- Después de filtrar, el residuo se lava y se seca.- Por cristalización fraccionada en acetona se separan los dos isómeros.

El primer isómero (50%) funde a 246-266°C, mientras que el segundo isómero (10%) funde a 236-246°C.

Análisis

10 Encontrado (1<sup>er</sup> isómero): C=77,13%; H=4,33%; N=13,65%; O=5,19%

Encontrado (2<sup>a</sup> isómero): C=77,36%; H=4,27%; N=13,59%; O=4,78%

Calculado: C=77,15%; H=4,29%; N=13,49%; O=5,14%

15 E J M P L O 12

Preparación de 1-N-1-alil-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-N-3-alil-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

20 Se introducen 8,15 grs. (0,01 moles) de la sal sódica del 1-N-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 9,9 cc de cloruro de alilo, en un recipiente de reacción conteniendo 40 cc de alcohol isopropílico anhidro.

La mezcla se hierve durante dos horas.- Después se evapora el disolvente a vacío hasta sequedad.- El residuo se lava con 50 cc de sosa cáustica 0,1 N.- Se filtra el residuo de nuevo, se seca y se extrae con benceno.- La solución de benceno se somete a cromatografía en una columna con alúmina básica (altura: 17 cm., diámetro: 3 cm.).- Por elución, se obtiene una banda naran

2000



ja-roja de un producto que funde a 150-155°C, después de cristalización en benceno. Rendimiento: 30%

Análisis

Encontrado : C=77,05%; H=4,50%; N=18,58%.

5 Calculado : C=77,23%; H=4,75%; N=18,01%

Se obtiene un segundo producto (isómero) por ebulición con cloroformo.- Después de una cristalización en benceno, este isómero funde a 141,5-143°C.,

Rendimiento: 35%.

-10 Análisis

Encontrado : C=76,84%; H=4,75%; N=18,36%

Calculado: C=77,23%; H=4,55%; N=18,01%

E J E M P L O 13

15 Preparación de 1-H-1-bencil-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-3-bencil-9-ciano-indeno-(2,1-d) pirimidina.

Estos compuestos se preparan como se ha descrito en el ejemplo, 2, excepto que se usan 0,01 moles de cloruro de bencilo en lugar de cloruro de alilo.

20 El primer isómero se obtiene con un rendimiento del 20%. Funde a 207-208,5°C., después de cristalización en una mezcla de benceno y éter de petróleo.

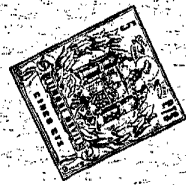
Análisis

25 Encontrado : C=80,65%; H=4,46%; N=15,14%

Calculado : C=80,50%; H=4,62%; N=14,85%

El segundo isómero se obtiene con un rendimiento del 25%. Funde a 190-191,5°C.- después de cristalización en una mezcla de benceno y éter de petróleo.

30 lco.



Análisis

Encontrado : C=80,50%; H=5,00%; N=14,48%

Calculado : C=80,50%; H=4,62%; N=14,85%

E J E M P L O 14

5

Preparación de 1-H-9-ciano-1-(metileno-4-piridil)-  
-indeno-(2,1-d) pirimidina y 3-H-9-ciano-3-(metileno-4-  
-piridil)-indeno(2,1-d)-pirimidina.

Se añaden 7,52 gr. (0,034 moles) de la sal  
10 sódica de 1-H-9-ciano-indeno(2,1-d)-pirimidina sobre 145  
cc. de isopropanol anhidro, al cual se han añadido pre-  
viamente 0,99 gr. (0,430 moles) de sodio y 0,135 gr. --  
(0,0375 moles) de clorhidrato de 4-clorometilpiridina.

La mezcla se calienta a reflujo durante dos  
15 horas.- El disolvente se elimina y el residuo seco se  
lava con 100 cc de sosa cáustica 0,1 N.

Después de filtrado, el compuesto insoluble  
se seca y se extrae con 500 cc de cloroformo.- El resi-  
duo se recristaliza en acetona para obtener el primer -  
20 isómero de color amarillo-naranja que funde a 268,5-  
275°C. Rendimiento: 20%.

Análisis

Encontrado: C=75,98%; H=4,33%; N=19,72%

25 Calculado : C=76,03%; H=4,25%; N=19,70%

La solución de cloroformo contiene otro isó-  
mero que se separa por cromatografía y que funde a 433,5-  
235,5°C. Rendimiento: 30%

Análisis

30 Encontrado: C=76,04%; H=4,38%; N=19,67%

58097



Calculado: C=75,03%; H=4,25%; N=19,70%

EJEMPLO 15

Preparación de 1-H-9-ciano-1-etilcrotonato-indeno-  
5 (2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3-etilcrotonato-indeno-  
-(2,1-d)-pirimidina

Se calientan a reflujo en 200 cc de isopro-  
panol anhidro, 12,46 gr. (0,057 moles) de la sal sódica  
de 1-H-9-ciano-indeno- (2,1-d)-pirimidina y 13,4 gr. -  
10 (0,085 moles de etil  $\gamma$ -bromocrotonato.- Se añaden 5,4  
gr. de éter y la mezcla se mantiene a reflujo durante -  
1 hora.- Después de enfriar y filtrar se concentra el  
filtrado y se extrae el residuo con 400 cc. de clorofo-  
mo.- La solución de cloroformo filtrada se somete a --  
15 cromatografía.

Se obtienen 6 grs. (30% de un primer isóme-  
ro que funde a 194,5-196,5 C.

Análisis

Encontrado : C=71,46%; H=4,93%; N=13,63%

20 Calculado : C=70,8%; H=4,95%; N=13,76%

El segundo isómero funde a 165-166,5°C. -

(Rendimiento: 10%).

Análisis

Encontrado : C=71,43%; H=5,05%; N=13,80%

25 Calculado : C=70,8%; H=4,95%; N=13,76%

EJEMPLO 16

Preparación de 1-H-9-ciano-1-metilencarbamil-inde-  
no-(2,1-d)-pirimidina

Se calientan a reflujo en un baño de agua,  
30 durante una hora y media 2,15 gr. de la sal sódica del



297

1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina, 40 cc de alcohol isopropílico y 1,05 gr. de cloroacetamida.- Por evaporación a sequedad se obtiene un residuo que se lava 2 veces con 50 cc. de una solución fría de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 2,5%.  
 Se filtra el precipitado, después se seca y se recristaliza en dioxano.- Rendimiento: 60%. P. de Fusión: 289-291°C.

Análisis

Encontrado : C=56,55%; H=4,21%; N=21,28%

10 Calculado: C=67,13%; H=4,02%; N=22,37%

E J E M P L O 17

Preparación de 1-H-9-ciano-1-propilendimetilo-amino-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3-propilendimetilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina

15

Se introducen 3,476 gr. (0,022 moles) de clorhidrato de  $\beta$ -cloropropildimetilamina, en 100 cc. de alcohol isopropílico que contienen 0,022 moles de isopropilato sódico.- A continuación se añaden 4,3 gr. de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

20

La mezcla de reacción se calienta a reflujo en el baño de agua durante dos horas, después de lo cual el disolvente se elimina a vacío hasta sequedad.- El residuo se recoge con 100 cc de carbonato sódico al 2,5%, después de lo cual se filtra.- El precipitado recogido se lava con agua, se separa y se recristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo.- Por recristalización de los 3,437 gr. del producto obtenido, se separan dos productos diferentes (punto de fusión de la mezcla

25  
30 111-116°C.

30

266097



El primer producto, recristalizado de benceno, funde a 139-140°C.

Análisis

Encontrado : C=73,45%; H=6,61%; N=20,24%

5 Calculado : C=73,35%; H=6,51%; N=20,13%

El segundo producto, recristalizado en benceno, funde a 139,5-140°C.

Análisis

Encontrado : C=76,37%; H=6,56%; N=17,39%

10 Calculado : C=73,35%; H=6,51%; N=20,13%

Tratando la solución carbonatada con éter, -  
secundo la solución etérfica y eliminando el éter, -  
se recuperan otros 0,253 gr. del segundo producto.

EXPERIMENTO 18

15

Preparación de 1-H-9-ciano-1-etilendimetilamino-  
-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3-etilendime-  
-tilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

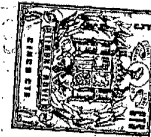
20

Se disuelven 2,15 gr. (0,01 moles) de la sal  
sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina, en 50 -  
cc. de alcohol isopropílico anhidro, en el cual se han -  
disuelto previamente 0,253 gr. de sodio.- Después de la  
adición de 1,584 gr. de clorhidrato de dimetil- $\beta$ -cloro  
25 etilamina, la mezcla se hierve a reflujo durante dos ho-  
ras.- Después de enfriar, se filtra el cloruro sódico -  
formado y el residuo se recoge con 100 cc de NaOH 0,1 N.

30

La suspensión se agita a temperatura ambiente y después  
se filtra.- El residuo (1,25 gr.) se recristaliza en -  
una mezcla de benceno y éter de petróleo.- Se obtiene -

266097



un primer isómero que funde a 172,5-174°C.

Análisis

Encontrado : C=73,00%; H=6,15%; N=21,04%

Calculado : C=72,69%; H=6,10%; N=21,21%

5

El segundo isómero se obtiene por extracción con éter de la solución alcalina.- P. Fusión 150-151°C.

Análisis

Encontrado: C=72,99%; H=5,86%; N=21,21%

Calculado : C=72,69%; H=6,10%; N=21,21%

10

Estos isómeros se han convertido en una sal por adición de ácido a saber sus clorhidratos.

15

Las aminas se disuelven en una cantidad mínima de agua y ácido clorhídrico (pH: 4,5-5).- La cristalización de los clorhidratos está inducida por la adición de una cantidad suficiente de etanol a las soluciones acuosas.

El clorhidrato del primer isómero funde a 241,5-243°C.

Análisis

20

Encontrado : C=63,53%; H=5,85%; N=18,36%; Cl=12,11%

Calculado : C=63,83%; H=5,69%; N=18,62%; Cl=11,78%

El clorhidrato del segundo isómero funde a 267-272°C.

Análisis

25

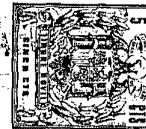
Encontrado: C=64,00%; H=5,80%; N=18,40%; Cl=11,29%

Calculado : C=63,83%; H=5,69%; N=18,62%; Cl=11,78%

E J E M P L O 19

30

Preparación de 1-H-9-ciano-1-etileno-dimetilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina y de 3-H-9-ciano-3-etileno-dimetilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina.



2-5-58  
a) En un primer paso, se preparan los siguientes compuestos:

1-H-9-ciano-1( $\beta$ -cloretil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina y  
3-H-9-ciano-3-( $\beta$ -cloretil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

5 Se calientan a reflujo 7,84 gr. (0,036 moles) de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina durante noventa horas en una mezcla de 100 cc. de agua y 140 cc. de etanol.- A la suspensión, se le añaden después 6,4 cc. de 1,2-dicloroetano disueltos en una mezcla de agua y etanol, ajustándose el pH de ésta última solución a 8,5-9.- Esta adición se repite a intervalos de 24 horas.

10 Cuando la reacción está terminada, la mezcla reaccionante se concentra a sequedad y el residuo se trata con 500 cc. de NaOH 0,1 N.- La solución se agita durante media hora manteniéndose la temperatura a 35-40°C.

15 Después de filtrar, el producto insoluble se seca y se refluje con 2 litros de benceno durante 30 minutos.- Después de filtrar, la solución de benceno se somete a una cromatografía y una cristalización fraccionada.

Se obtienen los siguientes productos:

Primer isómero (4,5 gr.)- P. Fusión: 193:194°C.

Análisis

25 Encontrado : C=66,68%; H=4,02%; N=16,21%; Cl=13,55%

Calculado : C=65,75%; H=3,94%; N=16,43%; Cl=13,87%

Segundo isómero (1,5 gr.)- P. Fusión: 193:194°C.

Análisis

30 Encontrado: C=66,11%; H=3,79%; N=16,35%; Cl=13,74%

Calculado : C=65,75%; H=3,94%; N=16,43%; Cl=13,87%



b) El primer isómero (0,01 moles) se hace reaccionar en un recipiente a presión, a 200°C. durante 10 horas con 25 cc de una solución acuosa conteniendo 30% de dimetilamina.

5 El 1-H-9-ciano-1-etilén-dimetilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina, que funde a 150-151°C, se obtiene con un rendimiento del 55%.

10 c) El 3-H-9-ciano-3-etilén-dimetilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina que funde a 172,5-174°C se obtiene con un rendimiento de 40%, a partir del segundo isómero obtenido en la sección a) de éste ejemplo, por reacción de este segundo isómero con dimetilamina.

#### E J E M P L O 20

15 Preparación de 1-H-9-ciano-1-propilendimetil-amino-indeno-(2,1-d)-pirimidina y de 3-H-9-ciano-3-propilén-dimetilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina

20 Se hacen reaccionar 9,7 gr. (0,045 moles) de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina, 1,19 gr (0,052 moles) y 7,9 gr. (0,05 moles) de clorhidrato de  $\gamma$ -cloropropil-dimetilamina en 250 cc. de alcohol isopropílico como se describió en el ejemplo 18.

25 Primer isómero (3,5 gr.) que funde a 149-150°C., después de recristalización en benceno.

#### Análisis

Encontrado : C=73,45%; H=6,61%; N=20,24%

Calculado : C=73,35%; H=6,51%; N=20,15%

30 Segundo isómero (2,5 gr.) que funde a 139,5-140°C, después de recristalización en benceno.



Este isómero cristaliza con media molécula de benceno.

Análisis

Encontrado : C=76,37%; H=6,55%; N=17,39%;

5 Calculado : C=75,6%; H=6,66%; N=17,6%

E J E M P L O 21

Preparación de 1-H-9-ciano-1-propiléndimetil-amino-indeno-(2,1-d)-pirimidina y de 3-H-9-ciano-3-propilendimetilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina

10

a) En un primer paso, se preparan los siguientes compuestos:

1-H-9-ciano-1-( $\gamma$ -cloropropil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-1-( $\gamma$ -cloropropil)-indeno(2,1-d)-pirimidina.

15

Estos isómeros pueden prepararse por dos procesos:

1.- Se calientan a reflujo 56,5 gr. (0,26 moles) de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina en un litro de acetona anhidra, en presencia de 81,8 gr. (0,52 moles) de 1-cloro-3-bromopropano, durante tres horas.

20

Después de filtrar, la solución se concentra hasta un volumen de 150 cc.- El precipitado se filtra.

25

36,82 gr. del primer isómero se obtienen de esta forma.

El filtrado se concentra a sequedad y se lava con sosa cáustica 0,1 N.- La solución alcalina se filtra.- Una mezcla (20,88 gr.) de los dos isómeros es obtenida así. Rendimiento: 31%.

30

Esta mezcla es calentada a reflujo en 200 cc

225097



de benceno. 7,45 gr. del primer isómero son precipitados, mientras que el segundo isómero (9,76 gr.) se cristaliza en el filtrado.

5 El primer isómero funde a 177-177,5°C después de cristalización en una mezcla de cloroformo y acetona.

Análisis

Encontrado: C=66,73%; H=4,72%; N=15,37%; Cl=12,93%

Calculado : C=66,79%; H=4,48%; N=15,58%; Cl=13,14%

10 El segundo isómero funde a 150-151°C después de cristalización en benceno.

Análisis

Encontrado: C=66,65%; H=4,47%; N=15,38%; Cl=13,40%

Calculado : C=66,79%; H=4,48%; N=15,58%; Cl=13,14%

15 Estos isómeros pueden también prepararse por reacción de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina (4,3 gr.) con  $\gamma$ -cloropropil p-toluen sulfonato (0,022 moles) disuelto en acetona, calentando la mezcla reaccionante a reflujo durante 20 horas.

20 b) El primer isómero se calienta en un recipiente a presión con dimetilamina (25 cc. de una solución al 33%) a una temperatura de 200°C. durante 10 horas.

El clorhidrato de 1-H-9-ciano-1-propilén-dimetilamino-indeno(2,1-d)-pirimidina funde a 231-235°C después de recristalización en una mezcla de agua y alcohol.

25 Análisis

Encontrado: C=64,71%; H=6,27%; N=17,49%; Cl=11,67%

Calculado : C=64,85%; H=6,03%; N=17,79%; y Cl=11,26%

30 c) El segundo isómero se calienta también en un recipiente a presión con dimetilamina (25 cc. de una solución al 33%) a una temperatura de 200 C. durante 10

226097



horas.

El clorhidrato de 3-H-9-ciano-3-propilén-dimetilamino-indeno(2,1-d)-pirimidina funde a 222-223,5°C - después de recristalización en una mezcla de alcohol y agua.

5 Análisis

Encontrado : C=64,84%; H=5,21%; N=17,53%; Cl=11,01%

Calculado : C=64,85%; H=5,08%; N=17,79%; Cl=11,26%

EJEMPLO 22

10 Preparación de 1-H-9-ciano-1-etilén-N-pirrolidino-indeno-(2,1-d)-pirimidina y de 3-H-9-ciano-3-etilén-N-pirrolidino-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

Estos compuestos se preparan como se describe en el ejemplo 16 a partir de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina (6,7 gr.; 0,035 moles), clorhidrato de N-β-cloroetilpirrolidina (0,039 moles), e isopropanol (150 cc.)

15 El primer isómero funde a 159,5-160,5°C, después de una recristalización en benceno y éter de petróleo.

Rendimiento: 58%

Análisis

Encontrado: C=74,80%; H=6,30%; N=18,50%

Calculado : C=74,45%; H=6,24%; N=19,29%

25 El segundo isómero funde a 170-171°C. después de una recristalización en benceno. Rendimiento: 10%

Análisis

Encontrado: C=74,71%; H=6,07%; N=19,23%

Calculado : C=74,45%; H=6,24%; N=19,29%

30 Los mismos isómeros se pueden preparar si-

266097



guiendo el mismo procedimiento, usando sosa caústica -  
(pñ: 15) en lugar de isopropanol y calentando a reflujo  
la mezcla reaccionante durante una hora.

Rendimiento: 33% del primer isómero y 34% del segundo.

5

EJEMPLO 23

Preparación de 1-H-9-ciano-1-etilén-N-pirrolidino  
-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3-etilén-N-pi-  
rrolidino-indeno-(2,1-d)-pirimidina

10

1) Se calienta a reflujo 0,05 moles de 1-H-9-  
ciano-1-( $\beta$ -cloroetil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina duran-  
te 24 horas en 15 cc de una mezcla (50:50) de acetona y  
alcohol, en presencia de 0,005 moles de yoduro potásico  
y 0,01 moles de carbonato potásico.- Se añaden gota a  
gota 0,005 moles de pirrolidina disueltos en 15 cc. de  
una mezcla de (50:50) acetona y alcohol, a la mezcla re-  
accionante.

15

El primer isómero funde a 159,5-160,5°C.-

El clorhidrato del mismo funde a 234-235°C.

20

Análisis

Encontrado: C=66,15%; H=6,06%; N=17,14%; Cl=10,65%

Calculado: C=66,94%; H=6,27%; N=16,50%; Cl=10,43%

25

2) Se calientan a reflujo 0,05 moles de 3-H-9-  
ciano-3-( $\beta$ -cloroetil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina duran-  
te 24 horas en 15 cc. de una mezcla (50:50) de acetona  
y alcohol, en presencia de 0,005 moles de yoduro potási-  
co y 0,01 moles de carbonato potásico.- Se añaden a la  
mezcla reaccionante gota a gota 0,005 moles de pirroli-  
dina disuelto en 15 cc. de una mezcla (50:50) de aceto-  
na y alcohol.

30

266397



El segundo isómero funde a 170-171°C. - El clorhidrato del mismo funde a 269-272°C.

Análisis

Encontrado : C=56,51%; H=6,31%; N=16,75%; Cl=10,21%

Calculado : C=56,94%; H=6,27%; N=16,50%; Cl=10,48%

EJEMPLO 24

Preparación de 1-H-9-ciano-1-etilén-dietilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3-etilén-dietilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

Estos compuestos se preparan como se describe en el ejemplo 10 a partir de la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina (7,4 gr; 0,034 moles), clorhidrato de  $\beta$ -cloroetil dimetilamina (0,038 moles), sodio (0,042 moles) e isopropanol anhidro (170 cc). Duración del calentamiento a reflujo: 2 horas.

El primer isómero funde a 143,5-145,5 C. -- después de una recristalización en una mezcla de benceno y éter de petróleo.

Análisis

Encontrado: C=73,64%; H=7,02%; N=19,25%

Calculado : C=73,9%; H=6,85%; N=19,5%

El segundo isómero funde a 97-100,5°C. después de una recristalización en éter.

Análisis

Encontrado : C=73,65%; H=6,96%; N=19,4%

Calculado : C=73,9%; H=6,85%; N=19,5%

Los isómeros también pueden prepararse por el mismo procedimiento, usando sosa cáustica (pH:13) en lugar de isopropanol.

256097



El clorhidrato del primer isómero funde a -  
210-211.5°C. después de una recristalización en etanol

Análisis

Encontrado : C=65,74%; H=6,62%; N=16,74%; Cl=11,08%

5 Calculado : C=65,74%; H=6,43%; N=17,04%; Cl=10,7%

El clorhidrato del segundo isómero funde a  
234,5-244,5°C., después de una recristalización en una  
mezcla de alcohol y agua.

Análisis

10 Encontrado : C=65,93%; H=6,13%; N=16,89%; Cl=10,88%

Calculado : C=65,74%; H=6,43%; N=17,04%; Cl=10,7%

E J E M P L O 25

Preparación de 1-H-9-ciano-1-propilén-dibutilami-  
15 no-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3-propilén-  
dibutilamino-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

a) Estos compuestos se pueden preparar como se  
describe en el Ejemplo 18, usando la sal cédica de 1-H-  
9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina (9,46 gr.; 0,044 moles),  
20  $\gamma$ -cloropropil-dibutilamina (9,47 gr.; 0,046 moles), -  
sodio (0,043 moles) e isopropanol (170 cc).

El primer isómero funde a 52-54°C., después  
de una recristalización en una mezcla de benceno y éter  
de petróleo.

25 Análisis

Encontrado: C=75,98%; H=8,42%; N=15,95%

Calculado : C=76,20%; H=8,34%; N=15,46%

El segundo isómero funde a 152-154°C.

Análisis

30 Encontrado : C=76,00%; H=8,45%; N=15,60%



Calculado: C=76,20%; H=8,54%; N=15,46%

5 b) El 1-H-9-ciano-1-propilén-dibutilamino-indeno-(2,1-d)pirimidina y el 3-H-9-ciano-3-propilén-dibutilamino-indeno-(2,1-d)pirimidina se pueden también preparar a partir de 11,6 gr. (0,06 moles) de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)pirimidina, 13,55gr. (0,065 moles) de  $\gamma$ -ciclopropil-debutilamina y 200 cc. de NaOH 0,5 N, calentando la mezcla a 83-85°C y agitándola durante dos horas.

10 c) Los dos isómeros también se pueden preparar a partir respectivamente de 1-H-9-ciano-1-( $\gamma$ -ciclopropil)-indeno-(2,1-d)pirimidina y 3-H-9-ciano-3-( $\gamma$ -ciclopropil)-indeno-(2,1-d)pirimidina, haciendo reaccionar estos compuestos con N-dibutilamina.

15 El clorhidrato del primer isómero obtenido funde a 182-184°C, mientras que el clorhidrato del segundo isómero funde a 210-212°C.

#### E J E M P L O 26

20 Preparación de 1-H-9-ciano-1-propilén-dipropilamino-indeno-(2,1-d)pirimidina y 3-H-9-ciano-3-propilén-dipropilamino-indeno-(2,1-d)pirimidina.

25 a) Estos compuestos se pueden preparar como se ha descrito en el ejemplo 18, usando la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)pirimidina (10,08 gr; 0,046 moles), dipropilamina (0,9 gr.) e isopropanol (190 cc.)

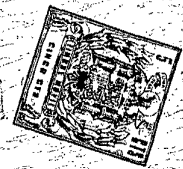
El primer isómero (60%) funde a 74-77,5°C.

#### Análisis

Encontrado: C=75,58%; H=7,54%; N=16,47%

30 Calculado: C=75,41%; H=7,84%; N=16,75%

250097



El segundo isómero (20%) funde a 98-99°C., -  
después de una recristalización en acetato de etilo y -  
ciclohexano.

Análisis

5 Encontrado : C=75,59%; H=7,64%; N= 16,47%

Calculado : C=75,41%; H=7,84%; N= 16,75%

b) Los mismos compuestos se pueden preparar tam-  
bién a partir respectivamente de 1-H-9-ciano-1-(γ -clo-  
propil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-(γ -cloropropil)-  
10 -indeno-(2,1-d)-pirimidina, haciendo reaccionar estos -  
compuestos con dipropilamina.

El clorhidrato del primer isómero obtenido  
funde a 248,5-254,5°C.

Análisis

15 Encontrado : C=67,29%; H=7,12%; N=14,96%; Cl=9,75%

Calculado : C=67,99%; H=7,33%; N=15,10%; Cl=9,55%

El clorhidrato del segundo isómero funde a  
180,5-183,5°C. después de una recristalización en una -  
mezcla de cloroformo y eter de petróleo (60-80°C.)

20 Análisis

Encontrado : C=67,22%; H=7,26%; N=14,59%; Cl=10,1%

Calculado : C=67,99%; H=7,33%; N=15,10%; Cl=9,55%

E J E M P L O 27

25 Preparación de 1-H-9-ciano-1-propilén-N-morfolino  
-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3-propilén-N-  
morfolino-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

Estos compuestos se pueden preparar como se  
ha descrito en el ejemplo 18, usando la sal sódica de -

30 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina (10,62 gr; C, 0493

200397



moles),  $\gamma$ -cloro-N-propil-piperidina (8,5 gr.; 0,0517 moles) y alcohol isopropílico anhidro (115 cc).

El primer isómero funde a 163-166°C, después de una recristalización en benceno.

5 Análisis

Encontrado : C=71,16%; H=6,33%; N=17,69%; O=4,82%

Calculado : C=71,22%; H=6,29%; N=17,49%; O=4,99%

El segundo isómero funde a 155,5-156°C., después de una recristalización en etanol.

10 Análisis

Encontrado : C=70,96%; H=6,34%; N=17,55%; O=5,14%

Calculado : C=71,22%; H=6,29%; N=17,49%; O=4,99%

E J B M P L C 28

15

Preparación de 1-H-9-ciano-1-propilén-N-piperidino-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-E-9-ciano-3-propilén-N-piperidino-indeno-(2,1-d)-pirimidina.

a) Estos compuestos se pueden preparar como se ha descrito en el ejemplo 18 usando la sal sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1,d)-pirimidina (8,43 gr; 0,039 moles),  $\gamma$ -cloro-N-propilpiperidina (6,62 gr; 0,04 moles) y 200 cc. de isopropanol anhidro.

20

Se obtienen 7,8 grs. del primer isómero que funde a 145-149°C. después de una recristalización en benceno.

25

Análisis

Encontrado: C=75,98%; H=6,84%; N=15,92%

Calculado: C=75,43%; H=6,96%; N=17,59%

30

También se obtienen 2,6 gr. del segundo isómero.- Este segundo isómero funde a 180-183°C.

203097



Análisis

Encontrado : C=75,77%; H=6,90%; N=17,61%

Calculado : C=75,43%; H=6,96%; N=17,59%

5 b) Los mismos compuestos se pueden obtener también calentando a reflujo durante dos horas una mezcla de 1-H-9-ciano-1-( $\gamma$ -cloropropil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina o 3-H-9-ciano-3-( $\gamma$ -cloropropil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina (3,005 moles) con piperidina (100 cc). El exceso de piperidina se elimina y el residuo se trata con ácido clorhídrico diluido.- Después de filtrada la solución se alcaliniza y la amina se precipita.- Estas aminas se pueden convertir fácilmente en una sal de adición con ácido clorhídrico.

15 El clorhidrato del primer isómero funde a 259-265°C, después de una recristalización en una mezcla de alcohol y agua.

Análisis

Encontrado : C=67,00%; H=6,62%; N=16,06%; Cl=10,12%

Calculado : C=67,68%; H=6,53%; N=15,79%; Cl=9,99%

20 El clorhidrato del segundo isómero funde a 253-256,5°C, después de una recristalización en una mezcla de etanol y agua.

Análisis

Encontrado : C=66,88%; H=6,58%; N=16,08%; Cl=10,17%

25 Calculado : C=67,68%; H=6,53%; N=15,79%; Cl=9,99%

E J E M P L O 29

Preparación de 1-H-9-ciano-1-etilen-N-piperidino-indeno-(2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-3-etilen-N-piperidino-indeno-(2,1-d)-pirimidina

30 Estos compuestos pueden prepararse por el

205907



procedimiento descrito en el ejemplo 18, usando la sal  
 sódica de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina (11,76 gr;  
 0,0547 moles), en clorhidrato de N-β-cloroetil piperi-  
 dina (11 gr.; 0,06 moles), sodio (1,6 gr.; 0,069 moles)  
 e isopropanol anhidro (210 cc).- Se obtienen 8,86 gr.  
 del primer isómero con un punto de fusión de 178-179,5º  
 C después de una recristalización en una mezcla de ben-  
 ceno y ciclohexano.

Análisis

10 Encontrado : C=74,64%; H=6,74%; N=13,42%  
 Calculado : C=74,96%; H=6,62%; N=13,40%

El segundo isómero se obtiene con un rendi-  
 miento del 40%. Este compuesto funde a 113-117ºC des-  
 pués de una recristalización en benceno.- Cristaliza -  
 con media molécula de benceno.

Análisis

15 Encontrado : C=75,67%; H=6,50%; N=16,41%  
 Calculado : para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>+1/2 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>;  
 C=76,93%; H=6,75%; N=16,31%

20 Se pueden preparar también los mismos com-  
 puestos por el siguiente procedimiento:- Se calientan a  
 reflujo 1,27 grs. (0,005 moles) de 1-H-9-ciano-1-(β -  
 -cloroetil)-indeno-2,1-d)-pirimidina o 3-H-9-ciano-3-  
 (-cloroetil)-indeno-(2,1-d)-pirimidina, durante 24 -  
 25 horas, con 0,852 grs. (0,01 moles) de piridina, 1,38 gr  
 (0,01 moles) de carbonato potásico y 25 cc. de benceno  
 anhidro.- El benceno se elimina y el residuo se disuel-  
 ve en 50 cc. de ácido clorhídrico 0,5 N.- La solución  
 ácida se alcaliniza y el precipitado se recristaliza en  
 30 benceno.

266097



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 1 de Abril de 1960, bajo el nº 11659/60 prov. y 21 de Marzo de 1961 completa, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

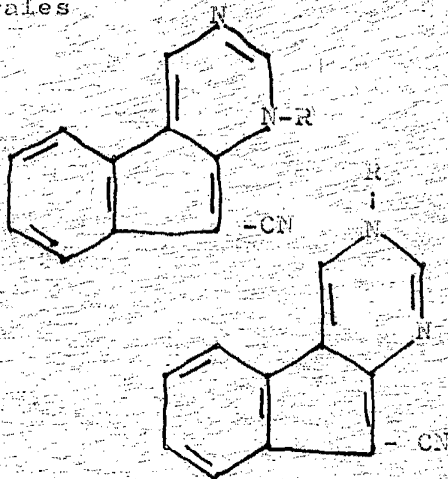
10

- N O T A -

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

19.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos 1-H-9-ciano-indeno (2,1-d)-pirimidina y 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina, sustituidos en el átomo de nitrógeno que ocupa la posición 1 o 3, teniendo dichos compuestos las siguientes fórmulas generales

25



30

266097



donde  $R$  se elige del grupo consistente en los radicales alcoholilo, arilo, alcoholilarilo, alilo, alcoholilenoamino, alcoholilencarboxi, alcoholilencarbamilo, e hidroxialcoholileno.

5 2.- Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de las fórmulas I y I', en el cual se hace reaccionar una sal de metal alcalino de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y/o 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina con un reactivo elegido del grupo consistente en los agentes de alcoholilación, arilación y arilalcoholilación, así como haluros de la fórmula R-X, en la que X representa un átomo de halógeno y R significa un radical alcoholilo, arilo, arilalcoholilarilo, acilo, alilo, alcoholilenoamino, alcoholilencarboxi, alcoholilencarbamilo, hidroxialcoholileno, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

10 3.- Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de las fórmulas I y I', en las que R representa un radical alcoholilo, en el cual una sal de metal alcalino de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y/o 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina se hace reaccionar con un sulfato dialcoholílico.

15 4.- Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de las fórmulas I y I', en las cuales R representa un radical alcoholilarilo, en el cual una sal de metal alcalino de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y/o de 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina se hace reaccionar con un haluro de alcoholilarilo.

20 5.- Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de las fórmulas I y I', en las cuales R



representa un radical que tiene la fórmula  $-(CH_2)_n-COOR_1$ , en el cual una sal de metal alcalino de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y/o 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina se hace reaccionar con un ester alcohólico de un ácido carboxílico.

6.- Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de las fórmulas I y I', en las cuales  $R_1$  significa un radical  $-(CH_2)_n-COOH$ , en el cual una sal de metal alcalino de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y/o 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina se hace reaccionar con un ácido halógeno-alcohol-carboxílico.

7.- Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de las fórmulas I y I', en las cuales  $R_1$  significa un radical alilo, en el cual una sal de metal alcalino de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y/o 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina, se hace reaccionar con un haluro del tipo  $X-CH_2-C=C$ , donde X representa un átomo de halógeno.

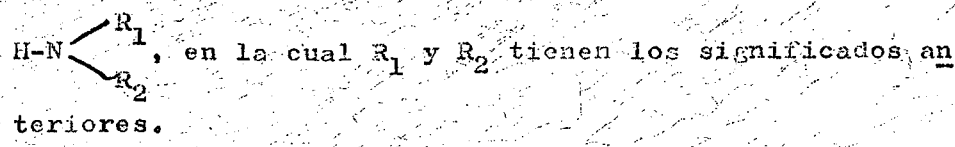
8.- Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de las fórmulas I y I', en las cuales  $R_1$  representa un radical  $-(CH_2)_n-N$   $\begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ , teniendo  $R_1$  y  $R_2$  el significado indicado en el punto 9º, en el cual una sal de metal alcalino de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y/o 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina se hace reaccionar con una amina terciaria halogenada de la fórmula  $X - (CH_2)_n - N$   $\begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ , donde X representa un átomo de halógeno.

9.- Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de las fórmulas I y I', en las cuales  $R_1$  representa un radical  $-(CH_2)_n-N$   $\begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ , teniendo  $R_1$  y  $R_2$

266397



el significado indicado en el punto 9º, en el cual una sal de metal alcalino de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y/o 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina, se hace reaccionar con un hidrocarburo inferior saturado alifático dihalogenado para formar un compuesto de las fórmulas III y III', haciéndose luego reaccionar dicho compuesto con una amina secundaria de la fórmula



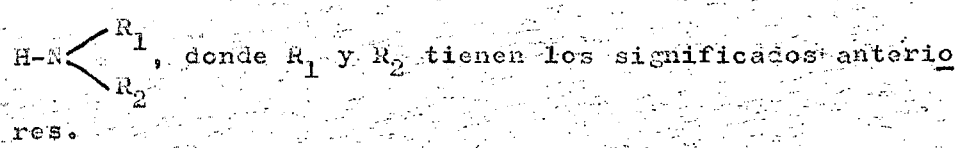
10

10.- Un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de las fórmulas I y I', en las cuales R representa un radical  $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ , teniendo R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> el significado indicado en el punto 9º, en el cual una

15

sal de metal alcalino de 1-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina y/o 3-H-9-ciano-indeno-(2,1-d)-pirimidina, se hace reaccionar con un agente alcoholante sustituido por un halógeno, de manera que se forme un compuesto de las fórmulas III y III', siendo hecho reaccionar luego dicho compuesto con una amina secundaria de la fórmula

20



25

11.- Un procedimiento según el punto 2º, en el cual la reacción tiene lugar en isopropanol anhidro.

12.- Un procedimiento según los puntos 8º, 9 y 10, en el cual el compuesto obtenido se convierte en una sal por adición de ácido.

30

13.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION.



DE NUEVOS COMPUESTOS AUTOMÁTICOS.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas por una sola de sus caras.

Madrid,

P. A.

*Arta*

266097