

20.496

289166

1.

18 JU



289166

Memoria Descriptiva

para

un PRIMER CERTIFICADO DE ADICION, en España,

a favor de

la r.s. BEIERSDORF & Co. AKTIENGESELLSCHAFT

-Sociedad alemana-

residente en

Hamburg-20 (Alemania)

Unnastrasse, 48

por:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 279.393 concedida por: "Procedimiento para la preparación de derivados de pirimidona terapéuticamente valiosos."

Prioridad:(Sol.pte.austriaca A 4889/62
del día 18 de junio de 1962.

Inventores: Walter LIEBENOW
Ludwig Wilhelm MASCH -todos alemanes-
Walter SCHÖNEMANN

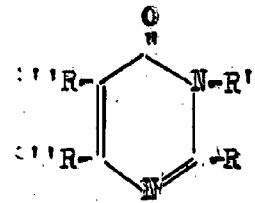
Bat.-



2.

289166

El objeto de la patente principal es un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos valiosos de la fórmula general

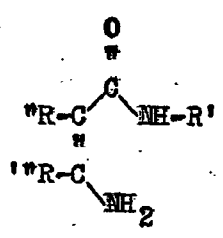


5

10

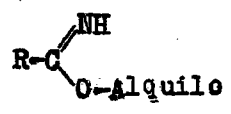
en que significan R hidrógeno o un resto de alquilo, R' un resto de fenilo insustituído, monosustituído o disustituído y R'' y R''' hidrógeno, restos de alquilo que se hallan independientes o están combinados anularmente, restos de aralquilo y/o respectivamente restos de arilo. Estos nuevos derivados de pirimidina según la patente principal se obtienen a partir de aniluro de ácido β -aminocrotónico o de derivados de aniluro de ácido β -aminocrotónico de la fórmula general

15



20

haciéndoles reaccionar con un ácido alifático de la fórmula general R-COOH o con un éter de iminoalquilo de este ácido de la fórmula general



25

en que R, R', R'' y R''' tienen el significado indicado. En ello pueden hallar utilización especialmente aquellos derivados de aniluro de ácido β -aminocrotónico de la



3.

289156

indicada fórmula general, en que como sustituyentes en el anillo de fenilo existen grupos de metilo, etilo, oximetilo, oxietilo, hidroxil, nitro y/o respectivamente, átomos de halógeno.

5

Los nuevos compuestos preparados según el procedimiento de la patente principal son valiosos productos farmacéuticos que muestran acción especialmente buena y duradera sedativa, antiflogística, anticonvulsiva y analgésica.

10

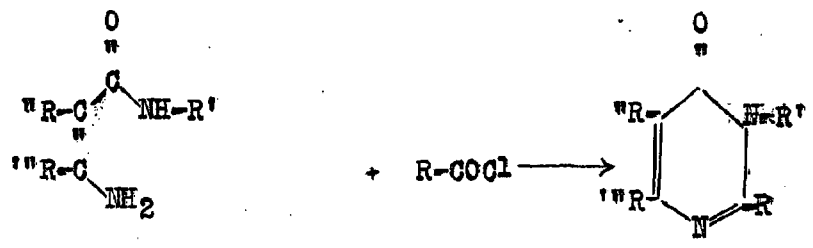
Se ha hallado ahora que también se obtienen estos derivados de pirimidona cuando un aniluro de ácido β -aminocrotónico o un derivado de aniluro de ácido β -aminocrotónico, en lugar de hacerle reaccionar con un ácido alifático de la fórmula general R-COOH o con un éter de iminoalquilo de este ácido, se le hace reaccionar con un halogenuro, el anhídrido o un ortoéster de este ácido.

15

Según un modo de ejecución del invento se efectúa la reacción del aniluro de ácido β -aminocrotónico, respectivamente de los derivados de aniluro de ácido β -aminocrotónico con un halogenuro de ácido alifático con calor y preferentemente en piridina como disolvente.

20

25



O bien según otro modo de ejecución del invento el aniluro de ácido β -aminocrotónico, respectivamente los



4.18

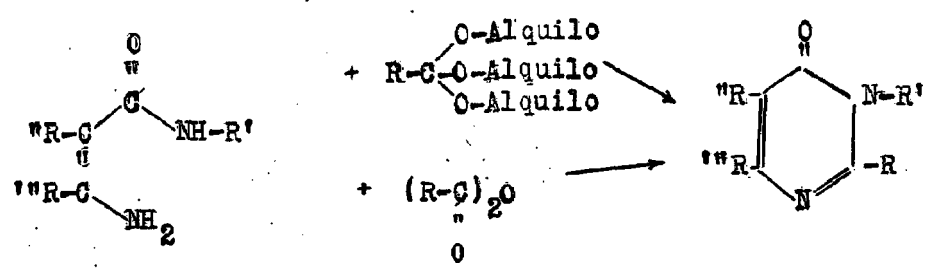
229166

derivados de aniluro de ácido β -aminocrotónico pueden condensarse a las correspondientes pirimidonas con un anhídrido de ácido alifático o un ortoéster de un ácido alifático por calentamiento a reflujo, introduciéndose los derivados de ácido adecuadamente en una cantidad, que sobrepasa la cantidad requerida para la reacción con el aniluro, respectivamente con el derivado de aniluro. Los componentes de la reacción en este modo de ejecución pueden hacerse reaccionar, tanto sin empleo de disolventes, como también en presencia de un disolvente orgánico, como por ejemplo toluol o xilol para obtener pirimidona.

5

10

15



Las pirimidonas resultantes como bases pueden transformarse de manera conocida en sí, con ácidos orgánicos o inorgánicos, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, en las correspondientes sales de adición.

20

El invento se explicará más detalladamente a base de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Preparación de 2,6-dimetil-3-(p-etilfenil)-4(3H)-pirimidona

25

10,2 g de p-etilaniluro de ácido β -aminocrotónico se disuelven en 20 ml de piridina seca y se añade a esta



289166

solución a temperatura ambiente, a gotas, una solución de 4,0 g de cloruro de acetilo en 10 ml de piridina. Seguidamente la mezcla se calienta durante 4 horas a 100°C. La solución se separa seguidamente del hidrocioruro de piridina y seguidamente se condensa en vacío. El aceite restante por adición de soda cáustica se hace claramente alcalino y se recibe en cloroformo. Recristalizada desde ciclohexano la base se funde a 154-155°C.

Ejemplo 2

Preparación de 2-propil-3-(p-metilfenil)-6-metil-4(5H)-pirimidona.

8,0 g de p-metilaniluro de ácido β -aminocrotónico a temperatura más alta se disuelven en 13,0 g de anhídrido de ácido butírico y se calienta durante 3 horas con reflujo. Seguidamente se condensa la solución al vacío, el residuo se recibe en acetona y se precipita el hidrocioruro con ácido clorhídrico etérico. El hidrocioruro puede recristalizarse desde isopropanol. Desde el hidrocioruro puede liberarse la base de manera usual con soda cáustica 2-n y por recepción en cloroformo y seguida evaporación del disolvente puede aislarse, obteniéndose la base en forma cristalina y recristalizada desde ciclohexano; muestra un punto de fusión de 86-87°C.

Calculado: C = 74,35% H = 7,49% N = 11,56% O = 8,60%

Hallado: C = 74,27% H = 7,57% N = 11,55% O = 6,70%

6-18



Ejemplo 3 289166

Preparación de 2-etil-3-(p-metilfenil)-6-metil-4(3H)-pirimidona.

5 7 g de p-metilaniluro de ácido β -aminocrotónico en calor se disuelven en 6,8 g de trietiléster de ácido orto-propiónico y la solución se calienta durante 3 horas con reflujo. Al enfriar la solución se precipita la base. Recristalizada desde acetona, la misma muestra un punto de fusión de

10 155-158°C.

Calculado:	C = 73,65%	H = 7,06%	N = 12,27%	O = 7,01%
Hallado	C = 73,63%	H = 7,02%	N = 12,34%	O = 7,24%

Ejemplo 4

Preparación de 2-etil-3-(o-metilfenil)-6-metil-4(3H)-pirimidona.

15 Una mezcla de 19 g de o-metilaniluro de ácido β -aminocrotónico y 70 g de trietiléster de ácido ortopropiónico se calienta durante 3 horas con reflujo. La solución así

20 obtenida, clara, coloreada de castaño, se evapora, el residuo se recibe en acetona y con ácido clorhídrico etérico se precipita el hidrocloreuro. El hidrocloreuro se recristaliza seguidamente desde isopropanol. La base puede liberarse desde el hidrocloreuro mediante soda cáustica 2^a y extraerse con cloro-

25 formo. Después de la evaporación del cloroformo esta base se retiene cristalinamente, la que recristalizada desde ciclohexano muestra un punto de fusión de 77-78°C.

30 La 2-etil-3-(m-metil-fenil)-6-metil-4(3H)-pirimidona obtenible de manera análoga muestra, después de recristalización desde ciclohexano, un punto de fusión de 135°C.

7. 18



Ejemplo 5 **289166**

Preparación de 3-(p-metilfenil)-6-metil-4(3H)-
pirimidona.

Una mezcla de 4,85 g de p-metilaniluro de ácido β -amino-crotonico y 7,4 g de trietiléster de ácido ortofórmico se calienta durante 3 horas a reflujo. La solución clara así obtenida se condensa, el residuo se recibe en acetona y se precipita el hidrocloreuro con ácido clorhídrico etérico. Desde el hidrocloreuro puede liberarse de manera usual la base con soda cáustica 2-n y por sacudida con cloroformo y subsiguiente evaporación del disolvente puede aislarse. Después de la evaporación del cloroformo, la base resulta en forma cristalina, la que recristalizada desde ciclohexano, muestra un punto de fusión de 158-159°C.

Calculado	C = 71,98%	H = 6,04%	N = 13,99%	O = 7,99%
Obtenido	C = 71,93%	H = 6,26%	N = 14,94%	O = 8,00%

Ejemplo 6

Preparación de 2-metil-3-(o-metilfenil)-6-butil-
4(3H)-pirimidona.

Una mezcla de 10 g de o-metilaniluro de β -aminoheptan(1)-carbonácido y 27,2 g de trietiléster de ácido ortoacético se hierve durante tres horas a reflujo. Al calentarse disuelven los componentes. La solución clara, coloreada de castaño, así obtenida se evapora y el aceite residual se recibe en alcohol. Desde la solución alcohólica seguidamente se precipita el hidrocloreuro por adición de ácido clorhídrico etérico. Recristalizado desde isopropanol, el hidrocloreuro muestra un punto de fusión de 237-238°C.

8.



Calculado C = 65,63% H = 7,23% N = 9,57% O = 5,46%
Hallado C = 65,50% H = 7,26% N = 9,75% O = 5,82%

289166

La base libre puede liberarse del hidrocloruro mediante soda cáustica 2-n y extraerse con cloroformo. La base queda entonces como aceite.

18 JUN

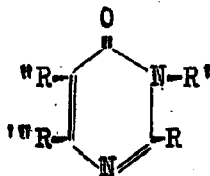


N o t a.

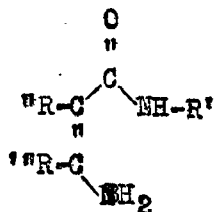
289166

Este registro consta de las siguientes reivindicaciones:

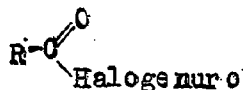
- 5 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 279.393 - concedida por: "Procedimiento para la preparación de derivados de pirimidona terapéuticamente valiosos" de la fórmula general



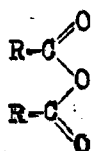
- 15 en la que significan R hidrógeno o un resto de alquilo, R' un resto de fenilo insustituído, monosustituído o disustituído, y R'' y R''' hidrógeno, restos de alquilo que están independientes o están combinados entre sí anularmente, restos de aralquilo y/o respectivamente restos de arilos y sus sales, caracteriza - das porque se hace reaccionar aniluro de ácido β -aminocrotónico o un derivado de aniluro de ácido β -aminocrotónico de la fórmula general



con un halogenuro de un ácido alifático de la fórmula general



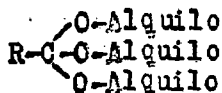
o con el anhídrido de un ácido alifático de la fórmula general



10. 18 JUL 1950
289166



o con un ortoéster de un ácido alifático de la fórmula general



5 en que R, R', R'' y R''' tienen el significado arriba indicado, y los productos de condensación obtenidos se transforman eventualmente con ácidos en las correspondientes sales de adición.

10 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se utilizan derivados de aniluro de ácido β -aminocrotónico de la fórmula general indicada, en que R' significa un resto de fenilo monosustituído o multisustituído por grupos de metilo, etilo, oximetilo, oxietilo, hidroxilo, nitro y/o respectivamente átomos de halógeno.

15 3.- Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque en la reacción del aniluro de ácido β -aminocrotónico o de un derivado de aniluro de ácido β -aminocrotónico con un halogenuro de un ácido alifático se emplea piridina como disolvente.

20 4.- Mejoras según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque la reacción del aniluro de ácido β -aminocrotónico o de un derivado de aniluro de ácido β -aminocrotónico con el anhídrido o un ortoéster de un ácido alifático se efectúa sin disolvente o en presencia de un disolvente orgánico, como toluol o xilol.

25 5.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 279.393 - concedida por: "Procedimiento para la preparación de derivados de pirimidona terapéuticamente valiosos".

289166



18 JUN

Según se describe y reivindica en esta memoria
descriptiva.

La cual constade 11 hojas, foliadas y escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 JUN. 1963

CARLOS ROEB
A

Bat.-