

29 AGO.



429651

Int. Cl.:	C07D

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de la firma CHEMIE GRUNEN
THAL GmbH, de nacionalidad alemana, con domicilio en Stolberg im
Rheinland (Alemania Federal), y que ha de recaer sobre: "METODO
PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA".-

=====

Memoria Descriptiva

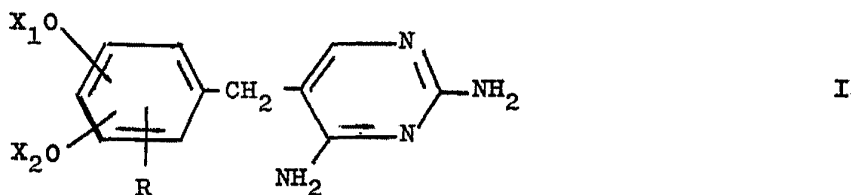
5

El registro de la Patente de Invención que se solicita
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el
territorio nacional y sus posesiones de un método para la fabri-
cación de derivados de pirimidina, conforme se describe a conti-
nuación.

29 AGO. 19

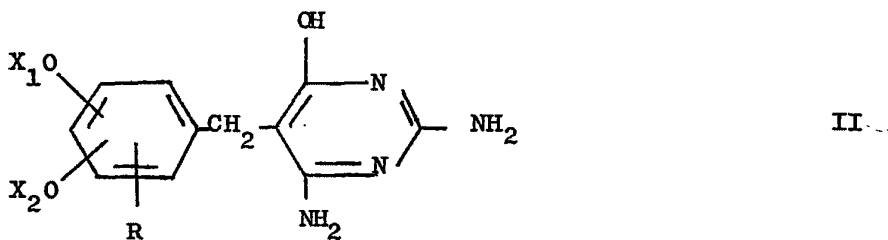


El presente invento se refiere a un método para la fabricación de derivados de pirimidina de la fórmula I a partir de las combinaciones correspondientes de 6-Hidroxipirimidina:



5 En esta fórmula X_1 y X_2 son iguales o diferentes, y representan residuos bajos de alcohol con 1 a 3 átomos de carbono cada uno o, juntos, un residuo de alquileo con 1 a 2 átomos de carbono. R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono.

10 La obtención de combinaciones de la fórmula I, especialmente partiendo de los 6-hidroxiderivados de estas combinaciones, es decir de los productos de la siguiente fórmula II, ya se ha descrito varias veces (nos remitimos en este caso, por ejemplo, a las solicitudes alemanas de Patente (DT-OS) 2 003 578, 2 165 362 y 2 258 238):



15 Tal como se ha expuesto en la página 10 de la DT-OS 2 258 238 y como ha podido ser comprobado con ensayos realizados por nosotros mismos, el método descrito en la DT-OS 2003 578 no se puede perfeccionar, por diversas razones. En primer lugar no es posible transformar, según los datos de la publicación previa
20 antes mencionada, 3, 4, 5-Trimetoxibenzilcloruro con étil-éster



de ácido cianacético en éster de ácido trimetoxi-bencilcianacético. Pero incluso si se sometiese a otros métodos, la 2,4-Diamino 5-(3',4',5'-trimetoxi-bencil)-6-hidroxi pirimidina fabricada en el paso "C" descrito en la DT-OS 2 003 578, en la página 10, no se conseguiría obtener la 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil) -6-cloropirimidina.

Ni siquiera retocando la DT-OS 2 258 238 se consiguió en ningún caso obtener el rendimiento mencionado en el empleo 15 de esta Patente, es decir un rendimiento del 88% del teórico en la obtención de 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-6-cloropirimidina, no pudiéndose obtener nunca, en ensayos correspondientes, rendimientos superiores al 10% de este producto. No fue posible tampoco reproducir los datos correspondientes de la DT-OS 2 165 362 que indican en las páginas 6 - 7, en el paso C del ejemplo 1, un rendimiento del 72%. Sin embargo después de 15 varios ensayos se pudieron obtener rendimientos de hasta el 25% del producto deseado.

Los resultados descritos anteriormente pueden hallar su explicación en la siguiente literatura: "The Pyrimidines" 20 (1962) Brown y Mason describen en las páginas 163 a 164, que no es siempre posible transformar sin más en átomos de cloro grupos hidroxilo de pirimidinas, en presencia de grupos amino. Los grupos amino de segunda posición del núcleo pirimidina presentan menos problemas que los de la cuarta posición. Consecuentemente en el libro de Houben-Weyl "Métodos de química orgánica", cuarta edición, tomo 5/3 (1962), en la página 928, tercer párrafo, se dice 25 literalmente: "Si se emplea una mezcla de oxiclорuro de fósforo y dimetilánilina, se puede sustituir también el grupo hidroxilo por cloro en hidroxipirimidina, que contengan grupos...amino". Sin embargo si se aplica este procedimiento a la 2,4-diamino-6-

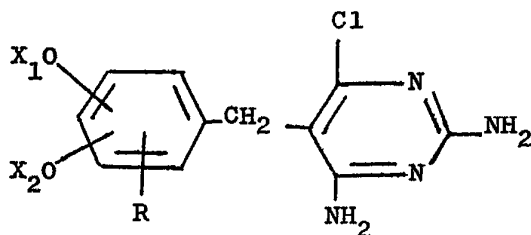


5 hidroxipirimidina, el rendimiento será muy bajo, según indica J. Am. Chem. Soc. 73 (1951), página 301, y ensayos realizados por nosotros mismos muestran que tampoco es posible con esta variante sustituir por ejemplo en la 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-6-hidroxipirimidina, el grupo hidroxilo por un átomo de cloro.

10 Ante nuestra sorpresa se ha comprobado que en combinaciones de fórmula II se puede sustituir muy fácilmente el grupo hidroxilo que se encuentra en sexta posición por un átomo de cloro, calentando la combinación (II) o su hidrocioruro haciendo pasar constantemente a través de la misma ácido clorhídrico seco con oxicloriguro de fósforo, y haciéndolo hervir especialmente durante varias horas bajo reflujo. No solamente no se podía pre-
15 ver que, contrariamente a lo que indica la bibliografía anteriormente citada, una cloración de un derivado de hidroxipirimidina que lleva grupos amino, realizable sólo difícilmente con oxicloriguro de fósforo y que no se puede catalizar con dimetilanimina, se pudiera fomentar fuertemente mediante la presencia de un excedente considerable de ácido clorhídrico durante la reacción
20 de cloración, sino que resultaba asimismo muy sorprendente que los dos a tres grupos alcoxi existentes en la molécula no se disocian en estas condiciones. Por otra parte, se sabe que de combinaciones que contienen grupos 3,4,5-trimetoxifenilo se puede desdoblar muy fácilmente por lo menos un grupo de metilo (liberando un grupo hidroxilo en cuarta posición), bajo la influencia
25 de ácidos.

Resulta especialmente ventajoso que en el método según el invento los derivados de 6-cloropirimidina de fórmula III

29 AGO.



III

se obtengan inmediatamente en forma bastante pura y se puedan so-
meter sin ninguna medida intermedia a la hidrogenólisis consiguien-
te, que se realiza en forma ya conocida, para las combinaciones
de fórmula I. De esta forma se eliminan operaciones de limpieza
5 y preparación ricas en pérdidas para las combinaciones de fórmulas
I ó III. Resulta especialmente adecuado utilizar carbón de pala-
dio como catalizador para la hidrogenólisis y trabajar en ácido
acético que contiene aproximadamente un 75% de acetato sódico;
los ejemplos siguientes sirven para seguir aclarando el invento
10 (los datos sobre los puntos de fusión no han sido corregidos).

Ejemplo 1

- a) Se prepara una suspensión de 10,2 grs. de 2,4-Diamino-5-(3',
4',5'-trimetoxibencil)-6-hidroxipirimidina en 100 ml. de meta-
nol absoluto. Removiendo y enfriando se satura la suspensión
15 con ácido clorhídrico seco, disolviéndose el producto, pero
precipitándose posteriormente en forma de hidrocioruro. Se
destila el metanol en el vacío. El residuo seco se pulveriza.
- b) El hidrocioruro de 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-bencil)-
6-hidroxipirimidina se introduce dentro de 100 ml. de oxiclo-
20 ruro de fósforo recién destilado. La suspensión se calienta
durante cuatro horas hasta alcanzar el punto de ebullición,
haciendo pasar a través de la misma ácido clorhídrico seco,
con lo cual se obtiene una solución casi incolora que libera
a continuación en vacío el oxicloruro de fósforo excedente.
25 El residuo se enfría y se mezcla con unos 50 gramos de hielo
y luego con 45 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Al calen-
tarse se produce una solución clara, que una vez enfriada

29 AGO



se añade al hidróxido amónico excedente helado y se remueve. El precipitado que se produce inmediatamente se succiona después de breves momentos, se lava bien con agua y se seca a continuación. El producto bruto obtenido funde a 216-218°C y se utiliza como tal en la próxima fase. El rendimiento es de 9,5 grs. = 87,8% del teórico.

5

- c) Se hidrogenan a presión normal, a temperatura ambiente y en presencia de carbón de paladio al 5% 8,1 grs. de la 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-6-cloropirimidina bruta obtenida en la fase b, en 100 ml. de ácido acético al 75%, que contiene 6 grs. de acetato sódico hasta que termina la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa y se concentra el filtrado en vacío. El residuo se pone en agua, se vuelve alcalina la solución obtenida con amoníaco y se extrae repetidas veces con cloroformo. Este extracto se lava con agua, liberándose en vacío del cloroformo. El residuo se disuelve en algo de ácido acético al 10%. Al mezclar con amoníaco precipita la 2, 4-diamonio-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-pirimidina que es succionada, lavada con agua y finalmente secada. Rendimiento 5,6 grs. = 77,3% del teórico.

10

15

20

Punto de fusión 197-198°C. El producto resultó ser homogéneo en la cromatografía de capa fina e idéntico al producto conocido anteriormente.

Ejemplo 2

25

- a) Se hacen hervir bajo reflujo durante cuatro horas 10,2 grs. de 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-6-hidroxipirimidina con 100 ml. de oxiclорuro de fósforo, haciendo pasar constantemente a través de la misma una corriente de ácido clorhídrico seco. La solución obtenida se libera en vacío del oxiclорuro de



fósforo excedente y el residuo se trata de forma análoga a lo indicado en el ejemplo 1b. Se obtiene entonces la 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-6-cloropirimidina en forma de producto bruto, que funde a 215-218°C con un rendimiento de 7,7 g = 72,5% del teórico.

b) 6,5 grs. del producto obtenido según el ejemplo 2a se disuelven en una mezcla de 120 ml. de ácido acético y 4,5 grs. de acetato sódico y se hidrogenan añadiendo carbono de paladio al 5%, sin presión, a temperatura ambiente, hasta que finalice la absorción de hidrógeno. Después de filtrar el catalizador y de destilar el ácido acético, el residuo se echa en agua y se trata según lo indicado en el ejemplo 1c. Se obtiene una 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-pirimidina homogénea según se puede comprobar en la cromatografía de capa fina, con un rendimiento de 4,1 grs. = 70,7 % del teórico.

El mismo resultado se obtuvo utilizando como catalizador carbón de paladio al 10%.

Ejemplo 3

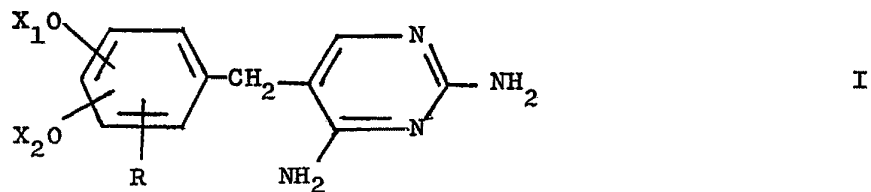
Análogamente a lo descrito en el ejemplo 1a, se transforman 9,2 grs. de 2,4-Diamino-5-(3',4',dimetoxibencil)-6-hidroxipirimidina en hidrocioruro que se somete entonces al tratamiento del ejemplo 1b. Aquí se obtiene la 2,4-Diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)-6-cloropirimidina en forma de producto bruto que funde a 218-220°C, que se hidrogena sin purificarla previamente, en la forma descrita en el ejemplo 1c, y se trata posteriormente obteniendo 2,4-Diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)-pirimidina de punto de fusión 231-232 °C.

29 AGO 1977

NOTA DE REIVINDICACIONES

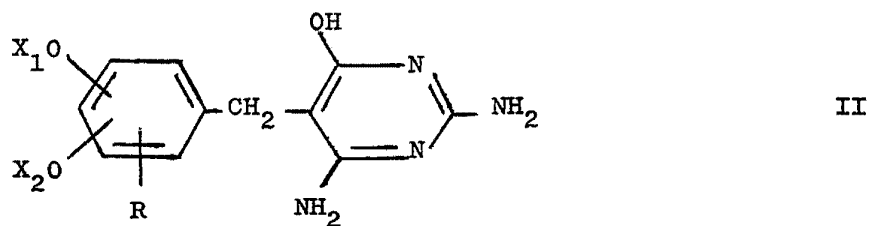
Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de la firma CHEMIE GRUNENTHAL GmbH, con domicilio en Stolberg im Rheinland (Alemania), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

5 1ª.- Método para la fabricación de derivados de pirimidina de fórmula I



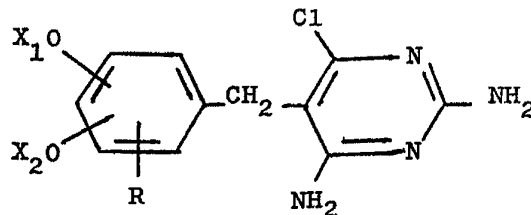
10 en la cual X_1 y X_2 , son iguales o diferentes, y representan residuos bajos de alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono cada uno o, juntos, un residuo de alquileo con 1 a 2 átomos de carbono, siendo R un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono,

a partir de las combinaciones correspondientes de 6-hidroxipirimidina de fórmula II



15 o de su hidrocioruro, que se caracteriza por el hecho de que se calienta la combinación de la fórmula II o su hidrocioruro bajo paso constante a su través de cloruro de hidrógeno seco con oxicloruro de fósforo, haciéndola hervir durante varias horas bajo reflujo y sometiendo la combinación aislada a partir de la mezcla de reacción, de fórmula III

B



III

a una hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio.

2º.- Método según la reivindicación 1ª que se caracteriza por el hecho de que X_1 y X_2 representa un grupo metilo cada uno y R un grupo metoxi.

5

3º.- Método según las reivindicaciones 1ª y 2ª que se caracteriza por el hecho de que se emplea como catalizador para la hidrogenólisis carbón de paladio.

10

4º.- Método según las reivindicaciones 1ª a 3ª, que se caracteriza por el hecho de que en la hidrogenólisis se emplea como disolvente un ácido acético que contiene acetato sódico al 75% aproximadamente.

5º.- "METODO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA".

15

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 29 de Agosto de 1.974

P.A. de CHEMIE GRÜNENTHAL GmbH

Victor Gil Vega