

3

PATENTE DE INVENCION

Le A 15 876-Sp.

Int. No. (071)

Memoria Descriptiva

sobre:

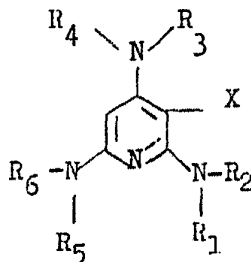
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,4,6-TRISAMINOPIRIDINAS.



Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de 2,4,6-trisaminopiridinas de fórmula general I:

5.



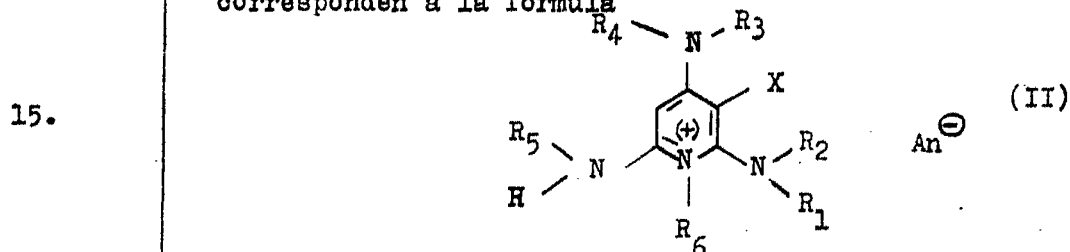
(I)

5. donde R_1 a R_5 , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo R_6 significa alquilo, cicloalquilo o aralquilo y X significa hidrógeno, halógeno, NO_2 , CN, CONH_2 , CONT_1T_2 , SO_2T_1 , COOT_1 , COOH , COT_1 o SO_3H , donde T_1 representa alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo y T_2 significa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o aralquilo, y T_1 con T_2 , así como R_1 con R_2 y R_3 con R_4 , independientes entre sí, junto con el átomo de nitrógeno pueden formar un heterociclo de 5 a 7 miembros.
10. Los restos alquilo R_1 a R_6 , así como T_1 y T_2 , antes mencionados están saturados o insaturados y muestran, preferentemente, 1 a 8 átomos de carbono y pueden estar sustituidos, por ejemplo, por cloro, ciano, un grupo fenilo, en caso dado sustituido por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno o ciano, un grupo amino, NT_1T_2 , hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$,
15. alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$ carbonilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ carboniloxi, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$ carboniloxi, un grupo fenoxi, en caso dado sustituido por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno o ciano, o un grupo fenilcarboniloxi.
20. Como restos cicloalquilo entran preferentemente en consideración los restos ciclohexilo, que pueden estar sustituidos, por ejemplo, por 1 a 3 restos metilo.
- Restos arilo adecuados son, ante todo, los restos fenilo, en caso dado sustituidos 1 a 3 veces por alquilo
25. $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno o ciano, entendiéndose bajo halógeno preferentemente cloro. Tienen preferencia los restos fenilo y tolilo que no estén simultáneamente enlazados al mismo átomo de nitrógeno.
- Restos aralquilo adecuados son, preferentemente,
30. los restos bencil- y feniletilo, que pueden estar sustituidos, por ejemplo, 1 a 3 veces con cloro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alcoxi

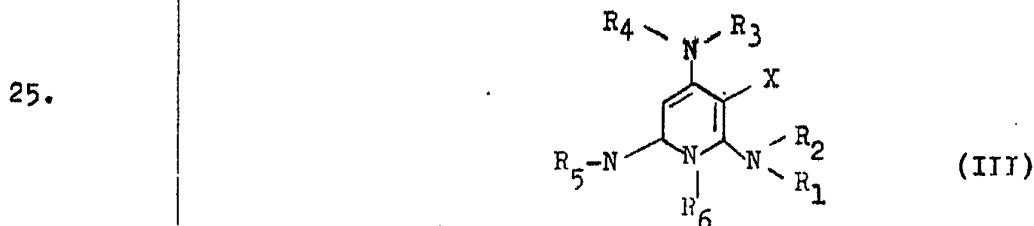
C₁-C₄.

5. Heterociclos adecuados, que se pueden formar conjuntamente por T₁ y T₂, así como R₁ y R₂, o bien R₃ y R₄, son heterociclos insaturados, tales como pirazol, imidazol, benzimidazol, indol e indazol, así como, preferentemente, heterociclos saturados, tales como pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperazina, hexametilénimina y pirazolidina. Las trisaminopiridinas, a obtener con preferencia, son aquellas de fórmula I donde X significa CONH₂, COOT₁ y, ante todo, CN y R₃ y R₅ significan hidrógeno.

10. El nuevo procedimiento se caracteriza porque sales de piridino, que en una de las formas tautómeras posibles corresponden a la fórmula



20. donde X y R₁ - R₆ tienen los significados arriba indicados y An[⊖] significa un anión, preferentemente un anión "sencillo", térmicamente estable, tal como un haluro (especialmente Cl[⊖] y Br[⊖]), sulfato o fosfato, o bien las piridoniminas derivadas de las mismas por desprotonización, que corresponden a una de sus formas tautómeras posibles de fórmula



30. se transforman en compuestos de fórmula (I) por calentamiento y, en caso dado, a continuación, un sustituyente X dado se transforma en otro, en forma en sí conocida, por ejem-

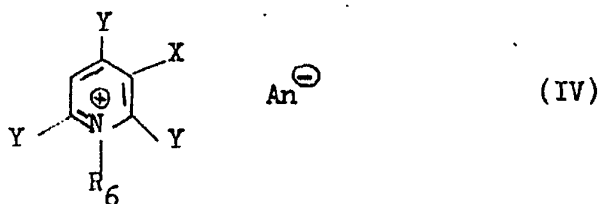
plo, un grupo ciano en un grupo carbamoilo o éster de ácido carboxílico.

5. El desarrollo de la reacción del nuevo procedimiento es evidentemente sorprendente. Además, el procedimiento de la presente invención se caracteriza, en comparación con los procedimientos conocidos para la obtención de 2,4,6-trisamino-
piridinas por unos rendimientos destacadamente altos (en parte prácticamente cuantitativos).

10. Las temperaturas de reacción pueden variar entre márgenes relativamente altos. Por lo general se trabaja a temperaturas superiores a 100°C, preferentemente a 110 - 140°C. Los tiempos de reacción ascienden preferentemente de 2 a 6 horas.

15. La reacción se puede realizar en sustancias o en presencia de disolventes orgánicos, inertes bajo las condiciones de reacción, así como también en medio acuoso, en caso dado en el autoclave.

20. Los compuestos de fórmula II y III, que sirven como productos de partida, se pueden obtener según procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo, por intercambio de halógeno en los compuestos de fórmula

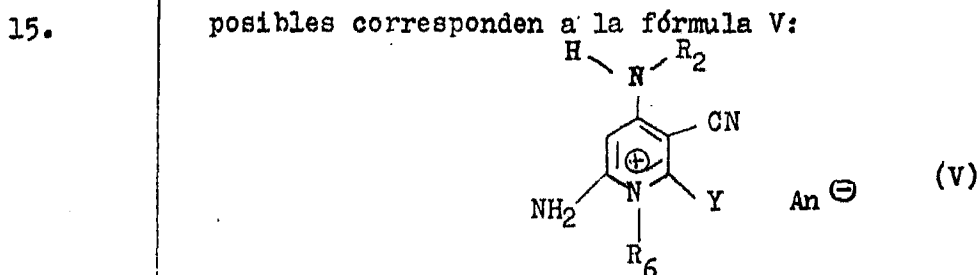


donde R₆, X, An[⊖] tienen los significados arriba indicados e Y significa un átomo de halógeno, preferentemente FCl o Br, con amoníaco o aminas adecuadas.

30. Los compuestos de fórmula IV son conocidos o se obtienen fácilmente según procedimientos conocidos (véase,

5. por ejemplo, H.E. Mertel "Halopyridines" en "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" (tomo 2, páginas 229 y siguientes) editado por A. Weissberger en el año 1.961, así como Arch. Pharm. 296, 501 (1.963), donde se describen las 2,4,6-trihidroxi-3-cianpiridinas que, en forma en sí conocida (por ejemplo, por reacción con POCl_3) se pueden transformar en los correspondientes derivados de tricloro, cuya alquilación con, por ejemplo, haluros alquílicos según métodos conocidos, dan los compuestos de fórmula IV.

10. Los productos de partida de fórmula II o bien III, necesarios para la obtención de las 2,4,6-trisaminopiridinas preferentes, donde R_3 y R_5 significan hidrógeno y X significa ciano, se obtienen ventajosamente haciendo reaccionar sales de halogenopiridín, que en una de sus formas tautómeras posibles corresponden a la fórmula V:



20. donde R_2 y R_6 y An^{\ominus} tienen el significado arriba mencionado e Y significa Cl o Br, con aminas de fórmula NHR_1R_2 (VI) donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados, en presencia de un aceptor de ácido.

25. La reacción es exotérmica y se realiza ventajosamente a 0 - 40°C, en caso dado bajo enfriamiento. El tiempo de reacción asciende de 1 a 24 horas.

30. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico, inerte bajo las condiciones de reacción. Disolventes adecuados son los alcoholes (metanol, etanol, iso-

propanol), los hidrocarburos clorados (clorobenceno, cloroforno), los hidrocarburos (benceno, tolueno), los éteres (dioxano, tetrahidrofurano) y otros más (por ejemplo, acetonitrilo, sulfóxido dimetílico, formamida dimetífica).

5. La reacción es también, sin embargo, posible en medio acuoso. Aceptores de ácido adecuados son: hidróxidos, hidrógenocarbonatos, carbamatos y óxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo, KOH finamente pulverizados, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , CaO y MgO. Tienen sin embargo preferencia las bases orgánicas, tales como por ejemplo trietilamina, N-metilpiperidina. Tiene especial preferencia un exceso de la amina NHR_1R_2 empleada como reactante, que asciende como mínimo a un equivalente.

10. Convenientemente sirve esta amina simultáneamente como disolvente empleándose por lo general tanto de la misma, de manera que se forme una mezcla de fácil agitación, es decir, aproximadamente 5 a 10 veces su cantidad en peso, referido al compuesto V.

15. Aminas VI adecuadas son el amoníaco, así como las aminas secundarias y, preferentemente primarias. Como ejemplos sean mencionadas: metilamina, etilamina, n-propilamina, i-propilamina, n-butilamina, i-butilamina, n-hexilamina, n-octilamina, β -metoxietilamina, β -etoxietilamina, 3-hidroxi-propilamina-(1), 3-metoxipropilamina-(1), 3-etoxipropilamina-(1), 3-butoxi-propilamina-(1), 3-aminopropil-(2)-etil-hexiléter, 4-hidroxi-butilamina-(1), 4-etoxi-butilamina-(1), 1,4-diaminobutano, 1-amino-4-dimetilaminobutano, dimetilamina, dietilamina, di-i-propilamina, di-n-propilamina, di-nobutilamina, etilbutilamina, metilbutilamina, metilhexilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, N-metilpiperazina, ciclohexilamina,
- 20.
- 25.
- 30.

4-amino-1-metilciclohexano, aminometilciclohexano, anilina, o-, m- o p-aminobotlueno, bencilamina, 1-amino-1-feniletano, 1-amino-2-feniletano.

5. Los compuestos de fórmula V son conocidos o se obtienen fácilmente según procedimientos conocidos (véase A.L. Cossey et. al., Angew. Chem. 84, 1.184 (1.972)), haciendo reaccionar cianacetamidas de fórmula $NC-CH_2-CO-NHR$.

(R = alquilo, en caso dado sustituido, aralquilo, cicloalquilo) con $POBr_3$ o $POCl_3$.

10. También se pueden emplear las mezclas de cianacetamidas (es decir con R diferentes).

15. Una variante especialmente valiosa del procedimiento de la presente invención para la obtención de las 2,4,6-tris-aminopiridinas preferentes de fórmula I, donde R_3 y R_5 significan H y X significa CN, consiste en que las sales de halógenopirididinium de fórmula V se introducen a temperatura ambiente en amina en exceso de fórmula NHR_1R_2 , donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, las sales de piridinium formadas de fórmula II, o bién las piridoniminas de fórmula III no se aislan intermediariamente, sino que la mezcla de reacción se calienta, inmediatamente a continuación, durante 2 - 6 horas, a la temperatura de transformación de 110 - 140°C.

25. Los productos de reacción se precipitan de la mezcla de reacción bién en forma cristalina, o se pueden aislar de la misma según métodos usuales, por ejemplo, por precipitación con agua u otros diluyentes adecuados, en rendimientos buenos hasta muy buenos.

30. Otra variante para el aislamiento de los productos de reacción consiste en aislarlos de disolventes orgánicos

5. adecuados, por ejemplo, éteres, ácido acético glacial, etc., mediante adición de ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados, tales como, por ejemplo, ácido acético glacial, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, HBR_4 , etc., en forma de sus sales correspondientes. Este procedimiento demuestra ser especialmente ventajoso cuando la base libre se precipita en forma oleaginosa.

10. En caso deseado se puede transformar el grupo ciano en la posición 3 de los productos de reacción, en forma en sí conocida, por ejemplo, en un grupo carbamilo, éster o carboxilo que, a su vez, se puede disociar térmicamente.

Los compuestos así obtenidos de fórmula I donde X = H se pueden entonces halogenar o nitrar.

15. Los productos del procedimiento de fórmula I son en parte conocidos y representan componentes de copulación adecuados para la obtención de valiosos colorantes azoicos. (Véase, por ejemplo, la publicación alemana DOS 2.263.007).

20. El nuevo procedimiento se describe con más detalle a base de los ejemplos a continuación donde las partes, siempre que no se indique otra cosa, representan partes en peso, los porcentajes son % en peso y las temperaturas se indican en grados centígrado.

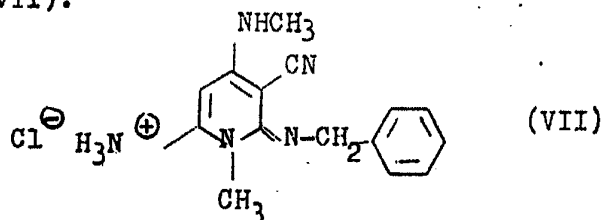
Los datos de resonancia nuclear ^1H (RMN) se refieren a tetrametilsilano (TMS) como standard interior.

25. Ejemplo 1

30. 23,3 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-metilamino-6-amino-N-metilpiridinio (obtenido según A.L. Cossey et al., Angew. Chem. 84, 1184 (1.972)) se introducen bajo enfriamiento en 100 partes de bencilamina de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no sobrepase los 35°C . Se agita du-

rante 24 horas a temperatura ambiente, se agregan entonces unas 300 partes de acetona y el precipitado blanco-cristalino se separa por succión. Después de recrystalizar en etanol acuoso y secar se obtienen unas 19 partes del compuesto de fórmula (VII).

5.



10.

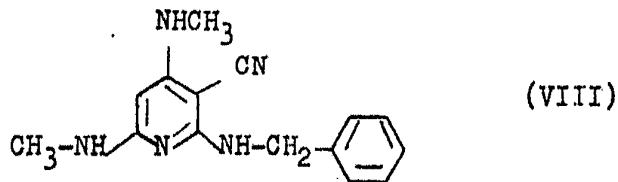
en forma de cristales blancos del p.f. 249 - 252°C (descomposición); RMN (DMSO-D₆) y otros: 2 protones de bencilo, singlet en $\delta = 4,90$ ppm; 1 protón de NHCH_3 , cuartet centrado en $\delta = 7,00$ ppm, ($J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz); 3 protones de NHCH_3 -metilo, Dublet en $\delta = 2,73$ ppm ($J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz) después de intercambio D₂O singlet; 3 protones de N-CH_3 -metilo, singlet en $\delta = 3,63$ ppm.

15.

20.

19 partes del compuesto de fórmula (VII), obtenido como arriba descrito, se calientan en 100 partes de bencilamina durante 2 horas a 120 - 130°C. Después de enfriar a unos 40°C se vierte la mezcla de reacción en unas 300 partes de agua de hielo. Se precipita así un aceite ligeramente amarillento que solidifica lentamente a una pulpa de cristal blanca. Se separa por succión, se lava a continuación con agua y después de secar se obtienen, en rendimiento casi cuantitativo 18 - 18,5 partes del compuesto de fórmula (VIII)

25.



30.

que después de recristalizar en etanol funde a 146 - 152°C, bajo descomposición.

5. RMN (DMSO-D₆) y otros: 2 protones de bencilo, dublet en $\delta = 4,50$ ppm ($J_{HH} = 6$ Hz), después del intercambio de D₂O singlet; 6 protones de NHCH₃-metilo, dublet en $\delta = 2,67$ ($J_{HH} = 5$ Hz), después del intercambio de D₂O singlet; 3 protones de NH intercambiables: cuartet en $\delta = 5,89$ ppm ($J_{HH} = 5$ Hz) y superpuesto en $\delta = 6,2 - 6,8$ ppm un cuartet ($J_{HH} = 5$ Hz) y un triplet ($J_{HH} = 6$ Hz).

10. Con especial facilidad se logra la obtención del compuesto (VIII) si se prescinde del aislamiento intermedio de (VII):

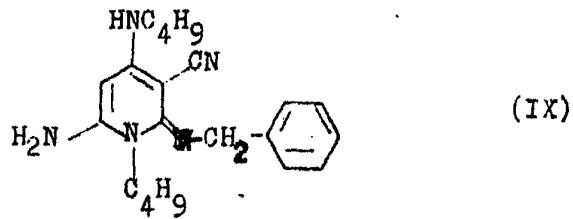
15. Se introducen 23,3 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-metilamino-6-amino-N-metilpirididinium en 100 partes de benzilamina y la mezcla se calienta a continuación durante 2 - 3 horas a 120 - 130°C. Después de enfriar a 40 - 50°C se introduce la solución en unas 300 partes de agua de hielo, separándose en un aceite amarillento que cristaliza lentamente. Se separa por succión, se lava a continuación con agua, se seca y se obtienen 19 - 20 partes del compuesto (VIII).

20. Ejemplo 2

25. 31,7 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-butilamino-6-amino-N-butilpirinim (obtenido según A.L. Cossey el al. Angew. Chem. 84, 1184 (1.972)) se introducen bajo enfriamiento en 150 partes de benzilamina, de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no sobrepase los 40°C. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y la solución clara se vierte en unas 450 partes de agua de hielo formándose un precipitado cristalino blanco. Se separa por succión, se lava con agua y después de secar se obtienen unas 31 partes

30.

del compuesto de fórmula (IX).



5.

que después de recristalizar en etanol funde a 190 - 195°C.
(a partir de unos 120°C se tiñe de marrón).

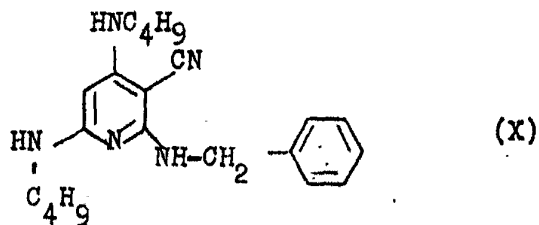
10.

RMN (DMSO-D₆) y otros: 2 protones de NH₂ intercambiables, singlet ancho en $\delta = 6,70$ ppm; 1 protón de NH-CH₂ intercambiable, triplet en $\delta = 5,61$ ppm ($J_{HH} = 5$ Hz); 2 protones de bencilo singlet en $\delta = 4,76$ ppm.

15.

31 partes del compuesto de fórmula (IX), obtenido como arriba descrito, se calientan en 100 partes de benzilamina durante 2 - 3 horas a 120 - 130°C. Después de enfriar se vierte la solución en unas 400 partes de agua de hielo con lo que se separa un aceite viscoso, teñido de amarillo claro. Después de separar de la fase acuosa y secar se obtienen unas 29 partes del compuesto de fórmula (X)

20.



25.

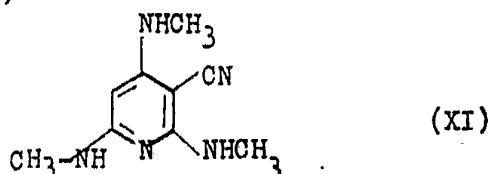
RMN (DMSO - D₆) y otros: 2 protones de bencilo, dublet en $\delta = 4,58$ ppm ($J_{HH} = 6$ Hz) después del intercambio de D₂O singlett; 3 protones de NH-CH₂-intercambiables: triplet ancho en $\delta = 5,95$ ppm ($J_{HH} = 5$ Hz), dos triplets ensanchados, superpuestos, en $\delta = 6,3 - 6,92$ ppm ($J_{HH} = 5$ Hz) ($J'_{HH} = 6$ Hz).

30.

5. La obtención el compuesto (X) se logra con especial facilidad si se prescinde del aislamiento intermedio de (IX): 31,7 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-butilamino-6-amino-N-butil-piridinio se calientan en 100 partes de bencilamina durante unas 3 horas a 120 - 130°C. Se deja enfriar, la solución se vierte en unas 400 partes de agua de hielo, se separa del aceite amarillento que se precipita y después de secar se obtienen unas 29 partes del compuesto (X).

Ejemplo 3

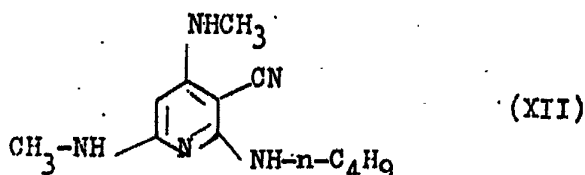
10. 23,3 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-metilamino-6-amino-N-metil-piridinio se calientan en 250 partes de solución acuosa al 30 % de metilamina, en el autoclave, durante 5 horas a 130°C. A continuación se enfría la mezcla de reacción a 0°C, los cristales ligeramente teñidos de marrón
15. se separan por succión, se lava ulteriormente con poca agua y después de secar se obtienen unas 12 - 13 partes del compuesto de fórmula (XI)



25. que, después de recrystalizar en etanol, funde a 153 - 154°C. RMN (DMSO - D₆):
3 protones de NH-CH₃ intercambiables como 3 cuarteta centrados en $\delta = 6,40$ ppm, 6,03 ppm y 5,82 ppm ($J_{HH} = 5$ Hz); 1 protón heteroaromático, singlet en $\delta = 4,92$ ppm; 9 protones de NH-CH₃ como 3 dublets superpuestos ($J_{HH} = 5$ Hz), después del intercambio de D₂O 3 singlets en $\delta = 2,84$ ppm, 2,82 ppm y 2,79 ppm.

Ejemplo 4

23,3 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-metilamino-6-amino-N-metil-piridinio se calientan en 120 partes de n-butilamina, en el autoclave, durante 5 horas a 130°C. Después de enfriar se pasa la solución marrón clara a un recipiente de destilación, se separa por destilación la N-butilamina en exceso y el aceite marrón, que queda, se disuelve en unas 250 partes de ácido acético glacial. Esta solución contiene, tal y como demuestra la determinación analítica, 20 - 21 partes del compuesto de fórmula (XII). Se puede seguir empleando sin limpieza para ulteriores reacciones:



20.

En la solución ácido acética cristalizan, después de reposar largo tiempo a unos 5°C, unas 14 - 15 partes del hidroacetato del compuesto (XII) que, después de separar por succión, lavar con acetona y secar, funde por encima de 250°C bajo descomposición.

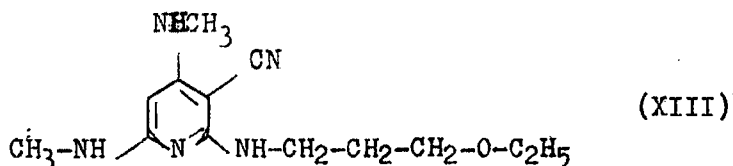
Ejemplo 5

25.

23,3 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-metilamino-6-amino-N-metil-piridinio se calientan en 100 partes de γ -etoxipropilamina durante 4 horas a 120 - 125°C. A continuación se separa en vacío la γ -etoxipropilamina en exceso y el aceite amarillo claro residual se recoge en unas 200 partes de ácido acético acuoso. Esta solución contiene, según determinación analítica, unas 23 partes del compuesto

30.

de fórmula(XIII):



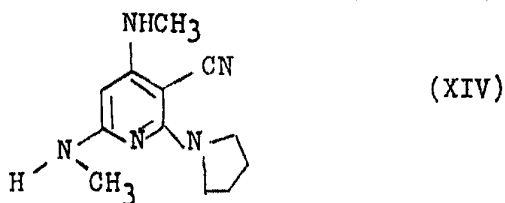
5.

que se emplea sin purificación para las posteriores reacciones.

Ejemplo 6

10. 23,3 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-metilamino-6-amino-N-metil-piridinio se suspenden en 150 partes de pirrolidina y se calienta en el autoclave durante 5 horas a 150°C. A continuación se separa por destilación la pirrolidina en exceso al máximo posible y al residuo oleinoso-marrón, aún caliente, se le agregan 100 partes de etanol, se calienta durante unos 10 minutos hasta hervir, se enfría a -18°C, la pulpa cristalina amarillenta se separa por succión y se lava posteriormente con mucha agua. Después de secar se obtienen unas 19 partes del compuesto (XIV) como polvo débilmente amarillento, p.f. 161 - 164°C (descomposición):

20.



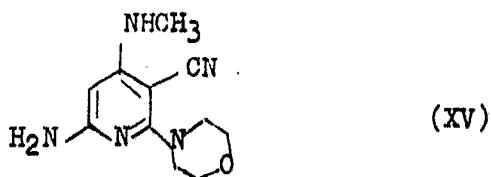
25.

RMN (DMSO - D₆) y otros: 2 protones de $\underline{\text{NH}}-\text{CH}_3$ intercambiables como 2 cuartetos en $\delta = 6,38$ ppm y $\delta = 5,76$ ppm ($J_{\text{HH}} = 5$ Hz); 6 protones de $\text{NH}-\underline{\text{CH}}_3$ como 2 dobletes superpuestos ($J_{\text{HH}} = 5$ Hz); después del intercambio de D₂O 2 singlets en $\delta = 2,80$ ppm y $\delta = 2,72$ ppm.

Ejemplo 7

5. 23,3 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-metilamino-6-amino-N-metil-piridinio se calientan en 100 partes de morfolina durante unas 2 horas a 120 - 128°C. Se enfría a 0°C, el precipitado amarillo claro se separa por filtración, se lava con mucha agua y después de secar se obtienen unas 8 partes de un compuesto al que, según el espectro de masa y resonancia magnética nuclear, le corresponde probablemente la fórmula (XV):

10.



15.

cuya formación se puede explicar por desmetilación del producto de reacción "normal" (XVI).

20.

El filtrado, obtenido después de la separación de (XV), se evapora hasta sequedad y el aceite marrón-viscoso, que queda, se recoge en unas 150 partes de ácido acético glacial. Según determinación analítica contiene esta solución unas 14 partes del compuesto (XVI):

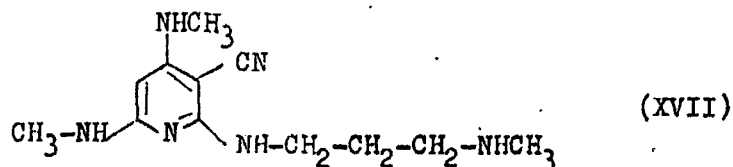
25.



que se puede utilizar sin purificación para las ulteriores reacciones.

Ejemplo 8

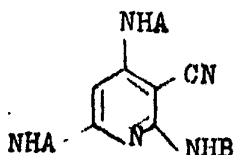
5. 23,3 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-metilamino-6-amino-N-metil-piridinio se suspenden en 80 partes de 3-aminometil-propilamina-(1) y se calienta durante 3 horas a unos 120°C. A continuación se separa por destilación la 3-aminometil-propilamina-(1) en exceso, en vacío, lo más completamente posible, y después de enfriar se recoge el aceite marrón que queda en unas 100 partes de ácido acético glacial. Esta solución contiene según determinación analítica unas 19 partes del compuesto (XVII):



15. cuya estructura se determinó por los espectros de masa y de resonancia magnético-nuclear.

Ejemplo 9

20. 32,1 partes de cloruro de 2-cloro-3-ciano-4(β -metoxi-etilamino)-6-amino-N-(β -metoxietil)-piridinio (XX) se introducen en porciones en una mezcla de 44,5 partes de 3-metoxipropilamina-(1) y 51,5 partes de 3-etoxipropilamina-(1) y se calienta durante unas 3 horas a 120 - 125°C. A continuación se separa por destilación la mezcla de amina en exceso, en vacío, lo más ampliamente posible y el aceite amarillo claro, que queda, se recoge, después de enfriar, en unas 200 partes de ácido acético glacial. Esta solución contiene, según determinación analítica, unas 14 partes del compuesto (XVIII) y unas 15 partes del compuesto (XIX):

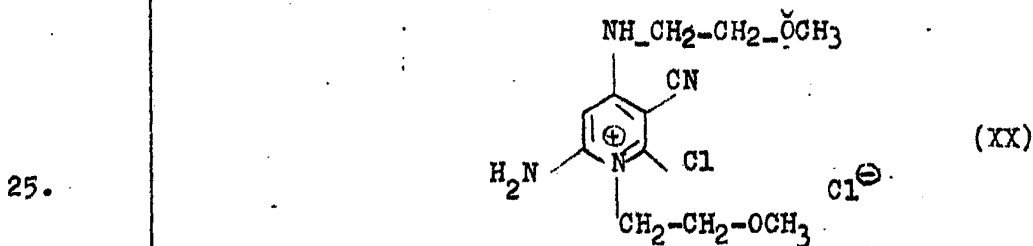


5. $B = CH_2-CH_2-CH_2-OCH_3$ (XVIII)

$A = CH_2-CH_2-OCH_3$ $B = CH_2-CH_2-CH_2-OC_2H_5$ (XIX)

Se emplea sin ulterior purificación para las reacciones a continuación.

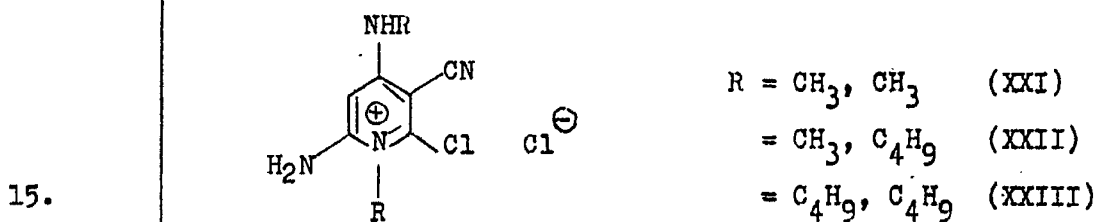
10. Para la obtención del cloruro de 2-cloro-3-ciano-4-(β -metoxietilamino)-6-amino-N-(β -metoxietil)-piridinio (XX) se calientan 142 partes de N-(β -metoxietil)-cianacetamida y 168 partes de oxiclорuro de fósforo en 600 partes de cloroformo durante 12 horas hasta hervir. A continuación se enfría a 20°C, se agregan lentamente 80 partes de metanol, de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no sobrepase los 30°C, y se sigue agitando durante 4 horas. Después se extrae el disolvente en vacío, el residuo cristalino amarillo claro se agita durante 2 horas con 500 partes de acetona y se separa por succión. Después de secar se obtienen unas 113 partes del compuesto (XX) como polvo blanco, p.f. > 250°C (descomposición):



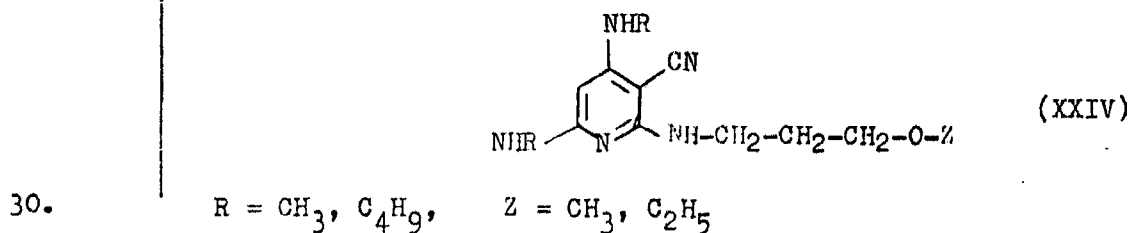
Ejemplo 10

30. 49 partes de N-metil-cianacetamida, 70 partes de N-butil-cianacetamida y 168 partes de oxiclорuro de fósforo se calientan en 600 partes de cloroformo durante 8 horas has-

- ta hervir con lo que se separa lentamente un aceite viscoso marrón. Después de enfriar se separa el aceite de la fase cloroformo, se mezcla bajo enfriamiento con unas 100 partes de metanol, se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente y el metanol en exceso se extrae en vacío. El aceite que queda se suspende a continuación en unas 200 partes de acetona, se agita fuertemente durante 2 horas y se separa de la fase acetona. De esta manera se obtienen unas 96 partes de un aceite amarillo claro que, según la comprobación espectroscópica de masas, se compone de los compuestos (XXI), (XXII) y (XXIII) en proporción aproximadamente molar:



- 96 partes de la mezcla obtenida como arriba descrito de los compuestos (XXI), (XXII) y (XXIII) se calientan en 87 partes de 3-metoxi-propilamina-(1) y 103 partes de 3-etoxipropilamina-(1) durante 3 horas a 120 - 125°C. A continuación se separa por destilación la mezcla de amina en exceso y el aceite marrón, que queda, se disuelve en unas 300 partes en ácido acético glacial. Según determinación analítica, esta solución contiene unas 90 partes de una mezcla de fórmula (XIV); ésta se emplea, sin limpieza, para las ulteriores reacciones:



análogo a los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores se pueden obtener numerosas otras 2,4,6-trisaminopiridinas de fórmula (I) por reacción de los compuestos de fórmula (II) o bien (III).

5.

N O T A

10.

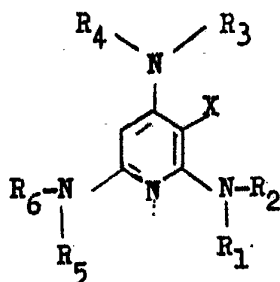
15.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 31 de julio de 1.974, bajo el número P 24 36 897.6; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,4,6-TRISAMINOPIRIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

20.

1.- Procedimiento para la obtención de 2,4,6-trisaminopiridinas, de fórmula general:

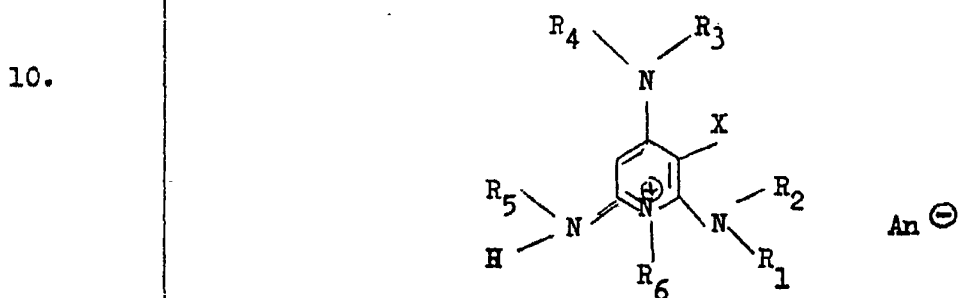
25.



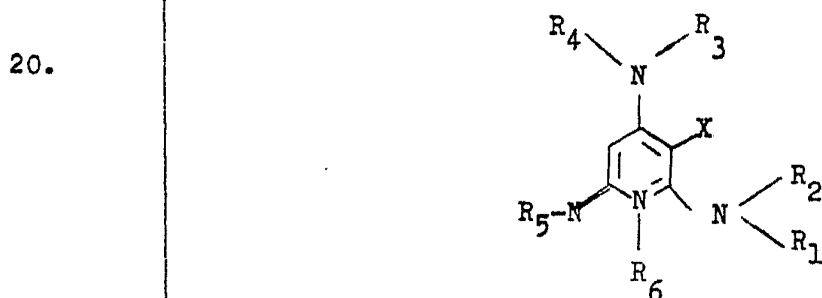
30.

donde R₁ a R₅, independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, R₆ significa alquilo, cicloalquilo, o aralquilo y X significa hidrógeno, halógeno, NO₂, CN, CONH₂, CONT₁T₂, SO₂T₁, COOT₁, COOH, COT₁ o SO₃H, donde T₁ significa alquilo, cicloalquilo, aralquilo o

arilo, y T₂ significa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o aralquilo y T₁ con T₂, así como R₁ con R₂, y R₃ con R₄, independientes entre sí, junto con el átomo de nitrógeno pueden formar un heterociclco de 5 a 7 miembros, pudiendo los restos alquilo, cicloalquilo, aralquilo y arilo, anteriormente mencionados, estar ulteriormente sustituidos por restos no iónicos, caracterizado porque sales de piridinio, que corresponden a una de las formas tautómeras posibles de fórmula:



15. donde X y R₁ - R₆ tienen los significados arriba indicados y An[⊖] significa un anión, o bien las piridinoiminas derivadas de las mismas por desprotonización, que corresponden a una de sus formas tautómeras posibles de fórmula:



25. por calentamiento se transforman en las correspondientes tri-saminopiridinas y, en caso dado, a continuación un sustituyente X dado se transforma en otro.

30. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calientan aquellos derivados de piridina de las fórmulas indicadas donde X significa un grupo ciano y R₂

y R₅ significan hidrógeno.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta a temperaturas superiores a 100°C.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los derivados de piridina de las fórmulas indicadas se calientan en un disolvente orgánico inerte a 110 - 140°C.

10 5.- Procedimiento para la obtención de 2,4,6-trisaminopiridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

2, ENE 1977

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

