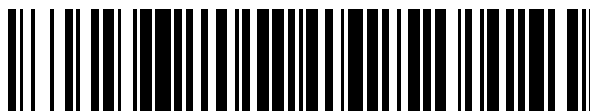


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 154**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2010 E 10719739 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2417113**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de pirimidina**

30 Prioridad:

**08.04.2009 EP 09157590**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.10.2015**

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)  
Het Overloon 1  
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**SCHÜTZ, JAN y  
KARGE, REINHARD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

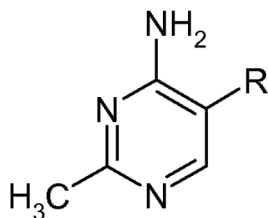
**ES 2 548 154 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de pirimidina

El presente invento se refiere a la preparación de unos derivados de pirimidina. De manera más precisa el presente invento se refiere a la preparación de unas 4-amino-2-metilpirimidinas sustituidas en la posición 5 de la fórmula



I

5

en la que R es CONH<sub>2</sub> o CN,

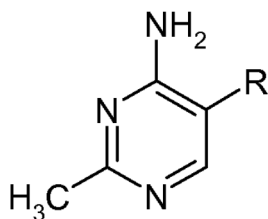
y de sus sales por adición de ácidos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales por adición de ácidos son unos conocidos compuestos y compuestos intermedios en unos procedimientos para la preparación de la vitamina B<sub>1</sub> (tiamina) que comprende un tiazol y una pirimidina. Un enfoque general para la síntesis de la tiamina es la síntesis por separado de los de los bloques de construcción del tiazol y de la pirimidina, seguida por la su reacción de condensación. Se informó originalmente acerca de éste método por Williams, R.R., y colaboradores (J. Am. Chem. Soc. 58, 1504 [1936]). Un método general alternativo construye el anillo de tiazol sobre un compuesto intermedio de pirimidina que se ha formado previamente. Actualmente, todos los procedimientos de producción industriales usan este enfoque, que transcurre pasando por el compuesto intermedio clave 4-amino-5-aminometil-2-metilpirimidina (al que también se denomina como la diamina de Grewe). La cadena lateral aminometilo es prolongada por la 3-cloro-5-hidroxipentano-2-ona, la 3-mercaptocetona o sus correspondientes acetatos y es ciclizada para formar el anillo de tiamina

En este enfoque, en la mayoría de los casos se usa el malononitrilo como un material de partida para la construcción del anillo de pirimidina. El malononitrilo, de nuevo, se puede obtener haciendo reaccionar por adición el amoníaco con el acrilonitrilo y sometiendo al β-aminopropionitrilo a una deshidrogenación oxidante en la fase gaseosa a una alta temperatura y en la presencia de oxígeno molecular y de un catalizador metálico (Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry [Enciclopedia de Ullmann de la química industrial], 5ª edición, volumen 27A, 515-517).

Puesto que el malononitrilo es un material de partida muy caro para la síntesis industrial de la vitamina B<sub>1</sub>, constituyó un objetivo encontrar unos substitutivos más apropiados para él. Este problema ha sido resuelto usando un compuesto de la fórmula H<sub>2</sub>H - CH = C (R) - CN (II) en la que R es CONH<sub>2</sub> o CN en una reacción de ciclización con el éster metílico del ácido acetimídico de fórmula H<sub>3</sub>C - C(=NH) - OCH<sub>3</sub> (III) para formar el anillo de 4-amino-2-metilpirimidina de la vitamina B<sub>1</sub>.

El presente invento, por lo tanto, se refiere a un procedimiento para la preparación de unas 4-amino-2-metilpirimidinas sustituidas en la posición 5 de la fórmula



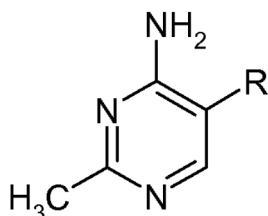
I

30

en la que R es CONH<sub>2</sub>,

y de unas sales por adición de ácidos de las mismas, que está caracterizado porque un compuesto de la fórmula  $H_2N - CH = C(R) - CN$  (II) se hace reaccionar con el éster metílico del ácido acetimídico ( $H_3C-C(=NH) - O - CH_3$ ) o con una sal por adición de ácido del mismo y porque, si se desea, un compuesto de la fórmula I se transfiere a la forma de una sal por adición de ácido.

- 5 El presente invento, por lo tanto, se refiere también a un procedimiento para la preparación de unas 4-amino-2-metilpirimidinas sustituidas en la posición 5 de la fórmula



I

en la que R es CN,

y de unas sales por adición de ácidos de las mismas, que está caracterizado porque el procedimiento comprende:

- 10 (a) deshidratar a la 3-amino-2-cianoacrilamida con el  $POCl_3$  para obtener el 2-aminometilen-malononitrilo;  
 (b) hacer reaccionar el 2-aminometilen-malononitrilo con el éster metílico del ácido acetimídico o con una sal por adición de ácido del mismo para obtener el compuesto de la fórmula I, y opcionalmente transferir el compuesto de la fórmula I a la forma de una sal por adición de ácido.  
 (c)

- 15 La reacción con el éster metílico del ácido acetimídico se puede llevar a cabo sin ningún disolvente o en forma de una solución. Ella se realiza convenientemente en el seno de un disolvente polar inerte, tal como un alcohol alifático, que tiene preferiblemente 1 - 8 átomos de C, de manera más preferible 1 - 4 átomos de C, a una temperatura situada en el intervalo de -10 a 100 °C, de manera preferible a 0 - 60 °C y bajo una presión de 1 - 10 bares, de manera preferible de 1 - 5 bares, si se desea bajo un gas inerte. Normalmente, la reacción está completa después  
 20 de un período de tiempo de desde 12 horas hasta 24 horas.

Se obtienen unas sales por adición de ácidos de los compuestos de la fórmula (I) con unos ácidos orgánicos o, inorgánicos si la reacción se lleva a cabo en unas correspondientes condiciones ácidas o si se añade un correspondiente ácido después de la reacción. Unas preferidas sales por adición de ácidos son las sales con ácidos hidrohalegenados, es sumamente preferido el hidrocloreuro.

- 25 El material de partida 3-amino-2-cianoacrilamida es un material conocido y se puede obtener a partir de la formamida y de la cianoacetamida, tal como se describe, p.ej., en el documento de patente de los EE.UU. US 3.487.083.

- 30 El éster metílico del ácido acetimídico es también un compuesto conocido, que está disponible comercialmente y que se puede preparar, p.ej., tal como se describe en el documento de solicitud de patente europea EP 1 840 118 A1.

- 35 La transformación de la 4-amino-2-metil-5-pirimidinacarboxamida en el 4-amino-2-metil-5-pirimidinacarbonitrilo con el  $POCl_3$  por medio de una deshidratación intramolecular es conocida, p.ej., a partir de la referencia J. Chem. Soc. 1937, 364 (Todd y colaboradores), aunque con unos rendimientos que solamente son de hasta un 50 %. Los experimentos de la propia solicitante para aumentar el rendimiento en esta reacción, mediante una variación de las condiciones de reacción, fracasaron. Por otro lado, una deshidratación intramolecular de la 3-amino-2-cianoacrilamida con el  $POCl_3$  para dar el 2-aminometilen-malononitrilo no ha sido descrita hasta ahora en la bibliografía, y se consiguió con un rendimiento de 79,4 % y una pureza de 42,6 %, cuyo resultado es sorprendente, particularmente puesto que con el  $COCl_2$  no se consiguió ninguna deshidratación.

Por lo tanto, esta reacción es también parte del invento.

- 40 La reacción de deshidratación se lleva a cabo convenientemente en solución, de manera preferible en un disolvente polar, tal como la dimetil formamida, la dimetil acetamida o el dimetoxi-etano, a una temperatura situada en el intervalo de desde -10 °C hasta 100 °C, de manera preferible de 0 - 60 °C, bajo una presión situada en el intervalo de 1 - 10 bares, de manera preferible de 1 - 5 bares, y de manera preferible en la presencia de una base, p.ej. una

amina aromática o alifática, tal como la piridina o el  $\text{NR}_3$  (en donde  $\text{R}_3$  es un alquilo de  $\text{C}_{1-4}$ ), de manera sumamente preferible la trietilamina. Normalmente, la reacción está completa después de 12 horas hasta 24 horas.

Es interesante señalar que mientras que la ciclización del 2-aminometilen-malononitrilo para formar la 4-amino-2-metil-5-cianopirimidina con el éster metílico del ácido acetimídico, en las condiciones de reacción del presente invento, se consigue con un rendimiento de 60 % y una pureza de 64,8 %, no se consigue ninguna ciclización con la acetimidina, demostrando con ello que la acetimidina y el éster metílico del ácido acetimídico no se pueden considerar como que son equivalentes en la ciclización de unos compuestos II para dar unos compuestos I.

Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento con más detalle

#### Ejemplo 1

10 1,85 g del hidrocloreto del éster metílico del ácido acetimídico (95,0 %, 16,07 mmol) y 2,0 g de la 3-amino-2-cianoacrilamida (68,7 %, 12,36 mmol) se suspendieron en 20 ml de metanol. Se añadieron 2,89 g del NaOMe (30 %, 16,07 mmol) y la suspensión se calentó a 45 °C mediando agitación durante 24 horas. No se observó ninguna conversión. Luego la mezcla de reacción se calentó a 70 °C mediando agitación durante 3,5 horas. Después de la adición de 1,15 ml del NaOMe metanol (30 %) se continuó el calentamiento a 70 °C mediando agitación durante 15 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se secó bajo 30 mbar/50 °C. El rendimiento de la 4-amino-2-metil-5-pirimidinacarboxamida fue de 2,25 g (pureza 30,1 %). Las aguas madres se concentraron bajo 30 mbar/50 °C y proporcionaron una cantidad adicional de 1,0 g del producto (pureza 12,3 %). Rendimiento total: 42,5 %,

#### Ejemplo 2

20 A una mezcla de 0,60 g de la 3-amino-2-cianoacrilamida (82,2 %, 4,44 mmol) y 20 ml del dimetoxietano se le añadieron 0,56 g de la trietilamina (99,5 %, 5,52 mmol) a la temperatura ambiente. A continuación se añadieron gota a gota 0,56 g del  $\text{POCl}_3$  (98,0 %, 3,55 mmol). La suspensión viró a un color amarillo y después de 5 horas todos los materiales volátiles se eliminaron bajo 30 mbar/42 °C. Se obtuvieron 780 mg del 2-aminometilen-malononitrilo. Rendimiento: 79,4 %; pureza 42,6 %. Se puede conseguir una pureza más alta mediante una extracción del producto en NaOH acuoso (28 %) con diclorometano,

#### Ejemplo 3

25 27,97 g del NaOMe en metanol (13,72 mmol, 2,7 %) se añadieron a 1,58 g del hidrocloreto del éster metílico del ácido acetimídico (95,0 %, 13,72 mmol) y 1,43 g del 2-aminometilen-malononitrilo (68,7 %, 10,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a la temperatura ambiente bajo argón. Mientras que el 4-amino-2-metil-5-pirimidinacarbonitrilo no precipita ni siquiera con la adición del cloruro de sodio y un enfriamiento a 0 °C, el 30 tratamiento se consiguió por eliminación de todos los materiales volátiles bajo 30 mbar / 48°C. Los remanentes materiales sólidos se suspendieron en agua y se filtraron. La torta del filtro se secó y se analizó por RMN (resonancia magnética nuclear). Rendimiento del pirimidinacarbonitrilo: 1,33 g (60,0 %, pureza 64,8 %),

#### Ejemplo 4

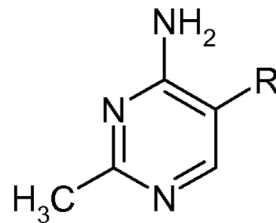
35 A una mezcla de 0,68 g de la 3-amino-2-cianoacrilamida (82,2 %, 5,03 mmol) y 10 ml del dimetoxietano se le añadieron 0,63 g de la trietilamina (99,5 %, 6,26 mmol). Luego se añadieron gota a gota 0,63 g del  $\text{POCl}_3$  (98,0 %, 4,02 mmol) con lo que la suspensión viró a un color parduzco. Después de agitar durante dos horas a la temperatura ambiente, todavía quedó un 20 % del material de partida. Se añadió gota a gota una cantidad adicional del  $\text{POCl}_3$  (0,17 ml). Después de tres horas, todos los materiales volátiles se habían eliminado a 30 mbar, 40 °C. El residuo sólido remanente se disolvió en 10 ml de metanol y se añadieron 0,75 g del hidrocloreto del éster metílico 40 del ácido acetimídico (95,0 %, 6,54 mmol). Luego se añadieron 13,33 g del NaOMe en metanol (2,7 %, 6,54 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a 45 °C. Solamente se encontró el 2-aminometilen-malononitrilo, pero no el pirimidinacarbonitrilo,

#### Ejemplo 5

45 A una mezcla de 0,41 g del 2-aminometilen-malononitrilo (4,44 mmol) en 10 ml del isopropanol se le añadió lentamente una solución de 2,74 g de la acetimidina en isopropanol (9,9 %, 4,66 mmol). Después de haber agitado la suspensión durante cuatro horas a la temperatura ambiente, no se detectó el pirimidinacarbonitrilo en la mezcla de reacción.

**REIVINDICACIONES**

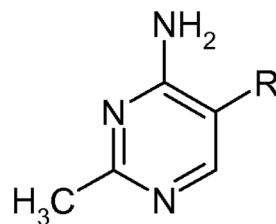
1. Un procedimiento para la preparación de unas 4-amino-2-metilpirimidinas sustituidas en la posición 5 de la fórmula



I

5 en la que R es CONH<sub>2</sub>,  
y de unas sales por adición de ácidos de las mismas, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula H<sub>2</sub>N - CH = C (R) - CN (II) con el éster metílico del ácido acetimídico o con una sal por adición de ácido del mismo y porque, si se desea, un compuesto de la fórmula I se transfiere a la forma de una sal por adición de ácido.

10 2. Un procedimiento para la preparación de unas 4-amino-2-metilpirimidinas sustituidas en la posición 5 de la fórmula



I

en la que R es CN,  
y de unas sales por adición de ácidos de las mismas, caracterizado por que el procedimiento comprende

- 15
- a) deshidratar la 3-amino-2-cianoacrilamida con el POCl<sub>3</sub> para obtener el 2-aminometilen-malononitrilo;
  - (b) hacer reaccionar el 2-aminometilen-malononitrilo con el éster metílico del ácido acetimídico o con una sal por adición de ácido del mismo para obtener el compuesto de la fórmula I, y opcionalmente transferir el compuesto de la fórmula I a la forma de una sal por adición de ácido.
  - (c)