

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 14891

⑤4 Préparation de l'isopropylamino-2 pyrimidine.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 239/42.

⑫2 Date de dépôt..... 4 juillet 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 9 août 1979, n° 79.27811.*

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 8 du 20-2-1981.

⑦1 Déposant : SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES, société anonyme, résidant en
France.

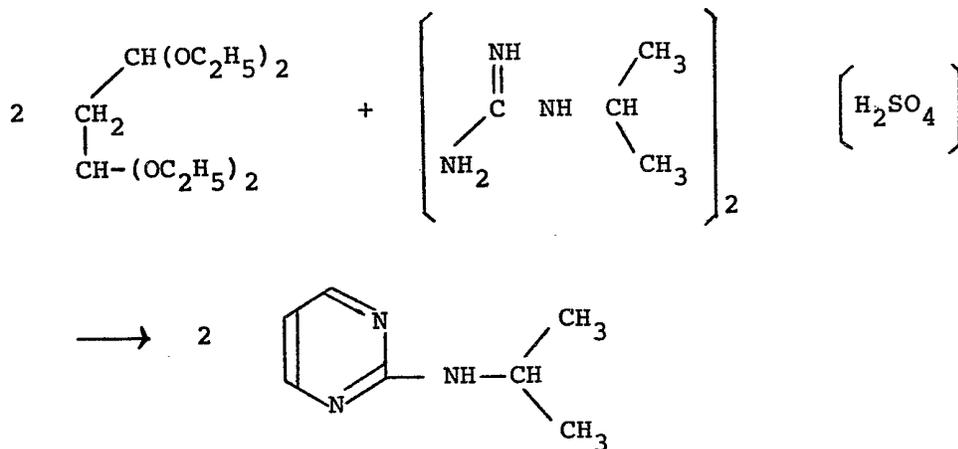
⑦2 Invention de : André Esanu.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Jacques Lachassagne,
BP 07, 78430 Louveciennes.

L'invention concerne un nouveau procédé de préparation de l'isopropylamino-2 pyrimidine, composé utilisé comme intermédiaire dans la préparation de produits pharmaceutiques.

- 5 On connaît déjà différents procédés pour préparer l'isopropylamino-2 pyrimidine mais aucun n'est vraiment satisfaisant sur le plan du rendement et du coût. Le nouveau procédé, facile à mettre en oeuvre, fonctionne avec des rendements très favorables.
- 10 L'invention concerne un procédé de préparation de l'isopropylamino-2 pyrimidine, ce procédé comprenant la réaction du sulfate de bis (isopropylguanidine) sur le tétraéthoxy-1,1,3,3-propane, dans des proportions stoechiométriques, à 40-60°C et en solution acide aqueuse.

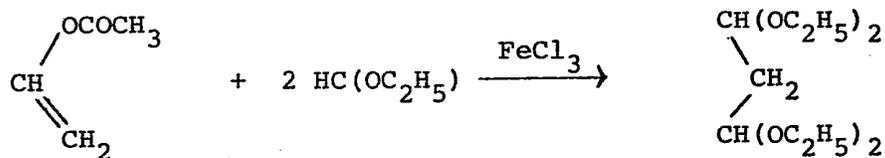


- 15 Le tétraéthoxy-1,1,3,3-propane peut être préparé en faisant réagir un excès stoechiométrique de triéthyl-orthoformiate sur de l'acétate de vinyl, à 70-90°C, en présence de chlorure ferrique et d'anhydre acétique ; le sulfate de bis (isopropylguanidine) peut être obtenu en faisant réagir
- 20 un excès stoechiométrique d'isopropylamine sur du sulfate de bis (S-méthylisothiourée), au reflux.

L'invention est illustrée par l'exemple suivant :

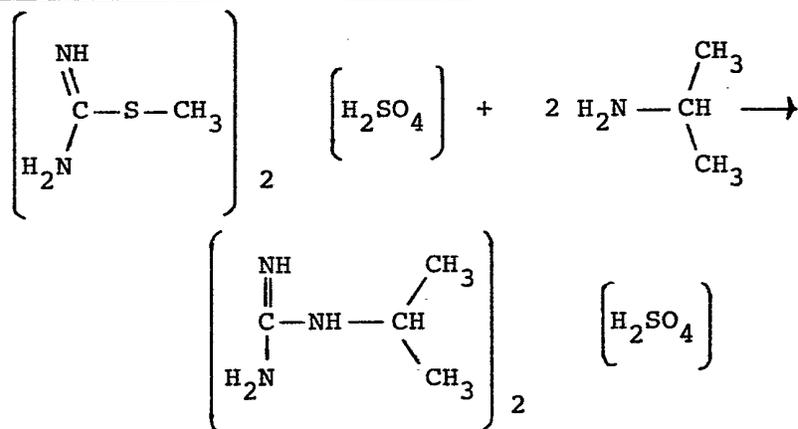
Exemple :

(1) Préparation du tétraéthoxy-1,1,3,3-propane.



Dans un réacteur d'un litre muni de moyens de chauffage, de refroidissement et d'agitation, on verse, sous circulation d'azote, 25,8 g (0,85 mole) de triéthyl orthoformiate. Le mélange est chauffé à 70°C sous agitation. On ajoute ensuite lentement (en 3 heures) 1,4 g de chlorure ferrique et 2,2 g d'anhydre acétique. A la fin de l'addition, on maintient l'agitation pendant une demi-heure et le mélange est ensuite refroidi ; on obtient une composition noire que l'on extrait en utilisant 500 ml d'éther diéthylique. Après avoir lavé et séché l'extrait, l'éther diéthylique est évaporé, donnant un produit huileux qui bout à 100-101°C sous 15 mm de Hg. Rendement 56,8 g (86%).

15 (2) Préparation du sulfate de bis (isopropylguanidine).



Dans un réacteur d'un litre muni de moyens de chauffage, de refroidissement et d'agitation, on verse 108,5 g (0,39 mole) de sulfate de bis (S-méthylisothiourée), 150 ml d'eau et 94 ml (ou 68 g, i.e. 1,15 mole) d'isopropylamine. Le mélange est porté au reflux pendant 2 heures et ensuite évaporé jusqu'à siccité. Le résidu est repris dans l'éthanol à partir

duquel on obtient, après filtration, lavage et séchage, 96 g (rendement 82%) du produit.

(3) Préparation de l'isopropylamino-2 pyrimidine.

Dans le même réacteur que dans l'étape précédente, on
5 verse 30 g (0,1 mole) de sulfate de bis (isopropylguanidine),
120 ml d'eau, 75 ml de solution d'acide chlorhydrique pur
(d. 1,18) et lentement (en 1 heure et demie), à température
ambiante, 44 g (0,2 mole) de tétraéthoxy-1,1,3,3-propane. Le
mélange est alors chauffé à 50-55°C, sous agitation pendant
10 2 heures, puis refroidi et neutralisé par un excès de solu-
tion de soude pure. On extrait le mélange en utilisant 300 ml
d'éther diéthylique. Les extraits sont lavés avec une solu-
tion saturée de chlorure de sodium, puis séchés et l'éther
diéthylique est évaporé. On obtient 25 g (rendement 91%)
15 d'une huile jaunâtre qui bout à 91-91,5°C sous 11 mm de Hg,
dont l'analyse montre une bonne correspondance avec la
formule $C_7H_{11}N_3$.

REVENDICATION

Procédé de préparation de l'isopropylamino-2 pyrimidine comprenant la réaction de sulfate de bis (isopropylguanidine) sur le tétraéthoxy-1,1,3,3-propane, dans des proportions stœchiométriques, à 40-60°C et en solution acide aqueuse.