



PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA ANEURINA "

Solicitantes: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société Anonyme,
residente en BASILEA (Suiza)

(Prioridad de la Patente solicitada en Suiza en 22 Julio 1937)

Se ha descubierto que el 2-metil-2-alcoxi-3-cloro-tetrahidrofurano, que se puede preparar facilmente haciendo reaccionar ácido sulfúrico en presencia de un alcohol alifático primario sobre la aceto-cloro-butirolactona, puede ser
5 - condensado en aneurina por medio de la 2-metil-2-amino-5-tioformil-amino-metil-pirimidina.

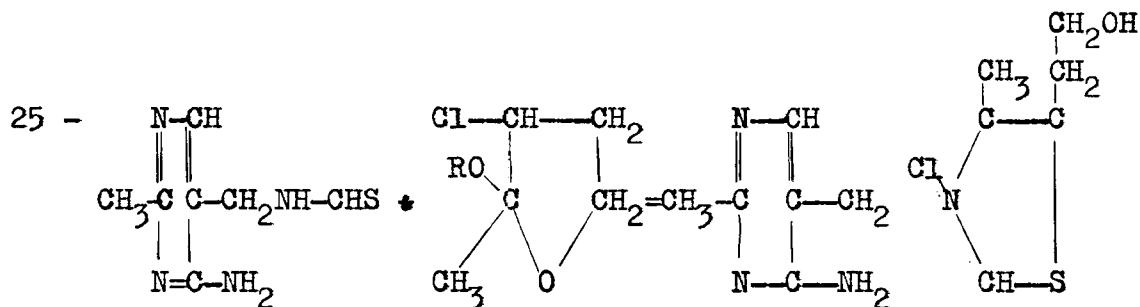
La transformación de la 2-metil-4-amino-5-tioformil-amino-metil-pirimidina en aneurina, es un hecho ya conocido (Journal of the Chemical Society, Londres (1937), página
10 - 367). Se utiliza para ello la 1-acetoxi-3-cloro-pentanona(4).



El rendimiento no ha sido indicado. Una comprobación del procedimiento ha demostrado que dicho rendimiento es muy reducido. El presente procedimiento da resultados mucho mejores.

No se podía prever que el átomo de cloro del 2-metil-2-oxi-3-cloro-tetrahidrofurano entra tan facilmente en reacción de manera que su acción sobre la 2-metil-4-amino-5-tioformil-amino-metil-pirimidina se opera en condiciones muy fáciles. Es todavía más asombroso comprobar que se obtiene el núcleo del tiazol en las mismas condiciones, lo que es posible únicamente por la dislocación de él del furano.

Se puede representar la reacción según las fórmulas siguientes:



En todo caso, es igualmente claro que otros derivados N-mono sustituidos de la tioamida pueden ser transformados en las combinaciones de 4-metil-5-oxi-etil-tiazolio.

Es ventajoso utilizar un disolvente para efectuar la reacción. Los más apropiados son: el agua en presencia de un equivalente de ácido mineral, el ácido acético y el fórmico muy concentrado. Se pueden utilizar tambien sustancias condensadoras.

E J E M P L O 1

18,2 partes en peso de 2-metil-4-amino-5-tioformil-amino-metil-pirimidina son disueltas en una mezcla de 16,5 partes en peso de 2-metil-2-etoxi-3-cloro-tetrahidrofurano y



15

35 partes en peso de ácido fórmico a 95% y calentadas durante 30 horas a 45-50°. Después de la refrigeración se recoge el todo en cien partes de ácido clorhídrico 3 n. La solución límpida obtenida por filtración es evaporada en el vacío a 45 - temperatura mediana hasta a 50-60 partes en peso. Al residuo se adicionan 400 partes en peso de alcohol absoluto, quedando la aneurina precipitada en forma de cristales. El rendimiento es aproximadamente de 15 partes en peso. Se puede purificar completamente el producto, por ejemplo, precipitando la 50 - picrata en una solución alcohólica.

E J E M P L O 2

En 40 partes de ácido acético a 80% se disuelven 11 partes en peso de bromuro de calcio (conteniendo 20% de agua) y se añaden 18,2 partes en peso de 2-metil-4-amino-5-diofor- 55 - mil-amino-metil-pirimidina. El bromohidrato de la combinación pirimidínica precipita al poco tiempo y el conjunto se solidifica. Se añaden entonces 15 partes en peso de 2-metil-2-metoxi-3-cloro-tetrahidrofurano, y se agitan 20 horas a 50°. Transcurrido este tiempo se ha formado una solución casi homogénea, 60 - de la cual se pueden obtener 18 partes en peso de aneurina, la borando tal como se ha indicado en el ejemplo 1.

R E I V I N D I C A C I O N E S

Descrita la naturaleza del invento, y la manera de realizarlo en la práctica, se hace constar que las variaciones de detalle que se introduzcan en el objeto de la patente, quedan comprendidas dentro del alcance del invento en cuanto no altere su esencialidad, siendo lo que la constituye, y por lo que se solicita como nueva y de invención propia, Patente de Invención por 20 años en España, sus Colonias y Protectora

70 - do:



1 - Procedimiento para la preparación de la aneurina consistente en hacer reaccionar el 2-metil-2-alcoxi-3-cloro-tetrahidrofurano sobre la 2-metil-4-amino-5-dioformil-amino-metil-pirimidina, o sobre sus hidrohalegenuros.

75 - 2 - "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA ANEURINA"

Según queda descrito en la presente Memoria que consta de cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Bilbao, 15 de Julio 1938. II Año Triunfal.

80 - F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société Anonyme

P.A.