



173886

4 OCT. 1946

173886

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 6 de junio de 1946, con el Nº 173.886

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamerica-
cana, establecida en 30, Rockefeller Plaza, Nueva York,
N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMBINACIONES

"N-(AROMATICO [b] PIRACILMETIL)AMINOFENI-

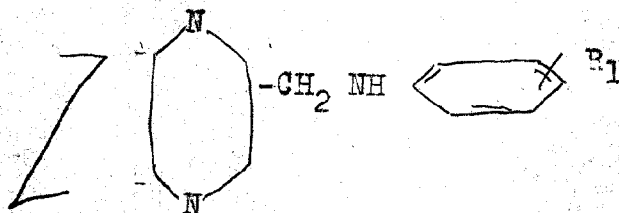
"LICAS SUSTITUIDAS".



173886

Este invento se refiere a la preparación de combinaciones N-(aromático b -piracilmetil) aminofenilicas sustituidas de la fórmula

5

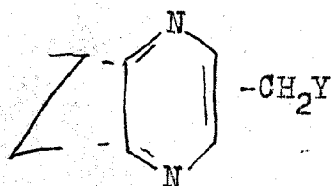


en la cual Z es el residuo de un anillo aromático y R₁ es un radical no funcional en la reacción según el invento para producir estas combinaciones.

10

El invento se refiere también a la preparación de combinaciones N-aromático [b] piracilmetilicas que son intermedios de las combinaciones N-(aromático [b] piracilmetil)aminofenilicas sustituidas y son nuevas combinaciones de la fórmula:

15



20

El residuo Z de un anillo aromático puede ser un anillo carbocíclico, tal como benceno, o un anillo heterocíclico, como piridina, pirimidina, piracina y similares. El anillo aromático puede sustituirse con una variedad de radicales, tales como alquilo, amino, hidroxilo, y otros que se citarán específicamente después.

El residuo Y de una amina terciaria o una combina



173886

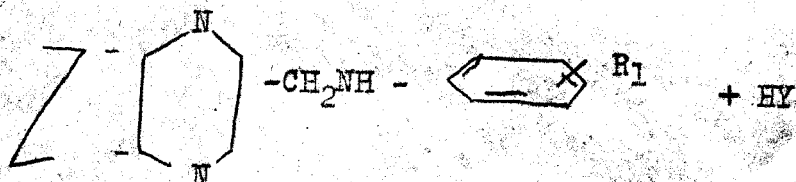
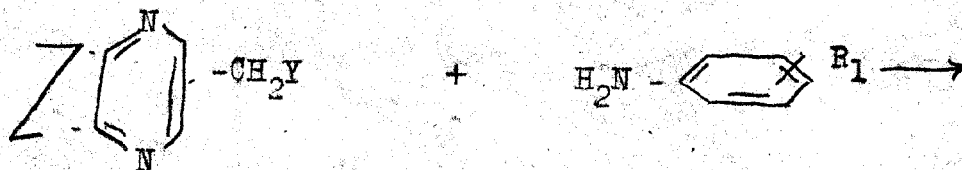
ción amónica cuaternaria puede representarse por los radicales $-NRR'$ y $-NRR'R''X$ en la cual, R, R' y R'' pueden ser radicales alifáticos o aromáticos o pueden representar juntos el residuo de una estructura anular saturada o insaturada con el átomo de nitrógeno incluido como en el caso de la piperidina o piridina. El anión monovalente representado por X es con preferencia uno de los halógenos, pero puede ser también $-OH$, $-HSO_3$, u otro anión conocido capaz de formar sales con el catión de una base cuaternaria.

Según el invento se ofrece un método de preparar estas combinaciones N-(aromático [b] piracilmetil) aminofenilicas sustituidas, que comprenden calentar una combinación N- aromático [b] piracilmetilica que tiene la fórmula anterior con una combinación de la fórmula



en la cual R_1 es un radical no funcional en la reacción.

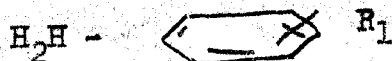
Esta reacción puede representarse por la siguiente ecuación





173886

Las combinaciones representadas por la fórmula



5 Pueden ser de gran variedad, incluyendo anilina, y en tal caso R_1 es hidrógeno o una anilina orto-meta- o para-sustituida, siendo entonces R_1 cualquier otro radical no funcional. El grupo más importante de intermedios representados por la fórmula anterior que pueden usarse en el procedimiento del presente invento son las amidas de ácido aminobenzoico, incluyendo orto-, meta- y para-aminobenzamida y otras amidas alifáticas y aromáticas que pueden
10 formarse por la reacción de un alogenuro de aminobenzoilo y una amina alifática o aromática tal como etilamina, etanolamina, dodecilamina, etilhexilamina, bencilamina, morfina, anilina y otras.

15 De las diversas amidas de ácido aminobenzoico que pueden emplearse como reactivos, las más importantes parecen ser las de amínicos-ácidos, particularmente de ácido glutámico, por ejemplo, ácido p-aminobenzoilglutámico y polipeptidos del mismo tales como ácido p-aminobenzoilglutamylglutámico, ácido p-aminobenzoilglutamylglutamylglutámico y otros que tiene una pluralidad de enlaces de peptídica
20 formados de uno o más de los varios amino-ácidos, tales como ácido p-aminobenzoilglutamylglycylglutámico. Las combinaciones N- (aromático-[b]piracilmetil) aminofenilicas sustituidas preparadas con estos reactivos tienen un gran campo de actividad biológica, particularmente como factores de
25



173886

de crecimiento para ciertos organismos y para estimular la formación de hemoglobina en los animales, y son los productos preferidos del mencionado procedimiento según el presente invento. Por supuesto, las amidas del ácido p-aminobenzoico y otros amino-ácidos, tales como glicina, ácido aspártico, leucina, alanina, isovalina, cisteína y similares son también reactivos importantes para el presente invento. Los amino-ácidos pueden también ser naturales o sintéticos, y pueden estar en cualquiera de las formas d,l o dl. Estas amidas de amino-ácidos tiene grupos carboxílicos libres, y como se verá, sus sales y ésteres pueden también emplearse.

Como la reacción parece depender de la disociación térmica del grupo Y del intermedio de picaril, es necesario calentar los reactivos a temperatura bastante alta, usualmente entre 100°C y 200°C, pero con preferencia entre 140°C y 180°C.

Es preferible conducir la reacción en un agente alcalino moderadamente fuerte, aunque no es necesario hacerla. Los mejores resultados se han obtenido usando alcoholatos de metal alcalino tales como metilato sódico, etilato sódico, metilato potásico y similares, aunque pueden usarse otras bases más débiles tales como hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos, piridina etc.

La reacción parece tener lugar con mejores rendimientos en condiciones anhidras; esto es, por simple calen-

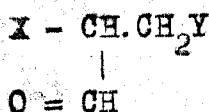
MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



173886

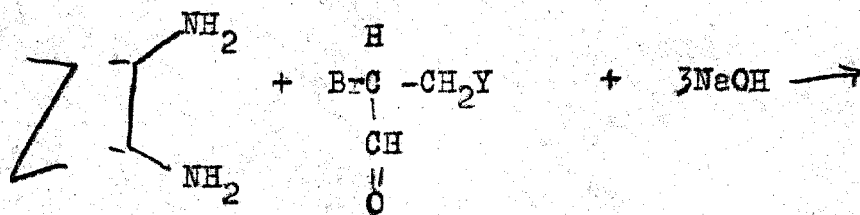
5 Tamiento de los reactivos juntos o en un disolvente no acuoso, con preferencia glicol de etileno, u otros disolventes tales como alcoholes, éteres, hidrocarburos y piridina. Esto es especialmente cierto cuando se usan como intermedios las amidas del ácido aminobenzoico. Pero la reacción tendrá lugar en presencia de agua.

10 Además, según el invento, se ofrece un método de preparar combinaciones N-aromático [b] piracilmetilicas, que comprende mezclar una diamina vecinal aromática con un aldehído halogenado de la siguiente fórmula

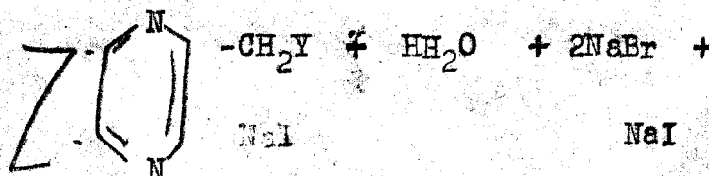


en la cual X es halogeno e Y es como se define arriba.

15 Esta reacción, que es compleja puede representarse por la ecuación siguiente:



20



Como se observará la reacción ilustrada muestra el uso de yodo. El uso de yodo en la reacción se ha comprobado útil para aumentar los rendimientos y para dar un



173886

5 producto menos soluble y más fácilmente cristizable pero no es de importancia capital, porque en su ausencia la reacción se desarrollará dando una combinación N-aromático b piracilmetilica. Parece probable que una forma dihidro del anillo de piracina sea un intermedio en la reacción, y el uso de un agente oxidante suave, tal como el yodo, es deseable para convertir este intermedio en el anillo de piracina aromática más estable. A falta de yodo esta conversión tiene lugar de todos modos bien 10 mediante alguna reacción de oxidación-reducción interna, bien mediante oxidación con el oxígeno atmosférico, o ambas. Como los rendimientos del producto deseado son más altos cuando se usa yodo, es preferible emplear éste u otro agente oxidante suave.

15 La reacción ilustrada muestra el uso de una combinación que tiene un átomo de bromo unido al átomo de carbono contiguo al grupo carbonílico, pero debe entenderse que el mismo puede ser sustituido por otros halógenos. El uso del derivado de cloro puede ser ventajoso en algunos casos por su más bajo coste. 20

Aunque el procedimiento del presente invento para producir combinaciones N-aromático [b] piracilmetilicas parece ser aplicable al uso de cualquier diamina vecinal carbocíclica o heterocíclica, el procedimiento es de importancia especial en la preparación de pirimido [4,5-b] 25 piracinas 6-sustituidas, como resultará evidente al mirar la fórmula de pirimido [4,5-b] piracina, pueden colocarse sustituyentes en la posición 6 ó 7. Ordinariamente no hay



173886

5 manera de controlar la sustitución y como resultado de esto, el producto final es una mezcla de isómeros sustituidos en las posiciones 6 y 7. Para algunos fines, sólo es de valor la pirimido [4,5-b]piracina 6-sustituida, siendo el isómero 7-sustituido una impureza que reduce el rendimiento y la calidad del producto deseado. Una de las ventajas del presente procedimiento es que prácticamente toda la sustitución ocurre en la posición 6, como se ve en la fórmula general arriba dada.

10 Como antes se ha dicho, las combinaciones N-aromático [b] piracilmetílicas son valiosas como intermedios en la preparación de combinaciones N-(aromático [b] piracilmetil) aminofenílicas sustituidas. Aquellas en que Y es el radical amónico cuaternario $-NRR'R''X$, son fuertemente cationicas y útiles como agentes de acción superficial y germicidas, fungicidas o insecticidas, según la naturaleza de los grupos constituyentes.

15 Entre las varias diaminas vecinales aromáticas que pueden emplearse en la reacción pueden mencionarse específicamente las siguientes: 1,2-diaminobenceno, 1,2-diamino-4-metilbenceno, 2,3-diaminopiracina, 4,5-diaminopirimidina, 2,3,6-triaminopiridina, 2,3-diamino-5-cloropiridina, 2-metil-4,5-diamino-6-hidroxipirimidina, 2-undecil-4,5-diamino-6-hidroxipirimidina, 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina, y otros de carácter similar.

20 Los aldehídos alogenados que se usan como reactivos pueden prepararse haciendo reaccionar un 2,3-dihalo-propionaldehído con una amina secundaria o terciaria. Cuando se usan aminas secundarias el símbolo Y resulta ser $-NRR'$, al



1960

173886

paso que el uso de aminas terciarias da por resultado la producción de intermedios que tienen el grupo $-NRR'R''X$. Aminas secundarias adecuadas incluyen la dietilamina, diisopropil-amina, dioctil-amina, morfolina, piperidina, metilfenilina y otras aminas secundarias alifáticas y aromáticas en las cuales R y R' pueden representar los mismos o diferentes radicales que pueden o no estar unidos en una estructura anular. Las aminas terciarias que pueden usarse incluyen piridina que es la especie preferida y otras tales como trimetilamina, dimetil-anilina, quinolina y similares.

Ejemplos de preparación de combinaciones N-aromático- [b] piracilmetilicas.

Se darán ahora ejemplos específicos de la preparación de las combinaciones representativas de este tipo.

Ejemplo 1.

A una solución de 64.8 g. (0.3 moles) de 2,3-dibromo-propionaldehído en 200 cm³ de éter anhídrido se añadieron 27 g. (0.3 moles) de piridina anhidra, manteniendo la temperatura de la reacción a 0°C-5°C. El lodo ligeramente amarillento se dejó en reposo durante 1 hora a 0-10°C, y luego se añadieron 100 cm³ de agua para disolver el producto, y la capa de éter se desechó.

La capa acuosa se añadió a una solución de 70 g (0.33 moles) de dihidrocloruro de 2,4,5-triaminc-6-hidroxipirimidina en 600 cm³ de agua. A esta solución se añadió el hidróxido sódico 5/n necesario para mantener la

73886



solución a un pH de 4.0 a 5.0, mientras se enfriaba en un baño de hielo para mantener la temperatura por debajo de 40°C.

5 Una vez que no se necesitó más hidróxido sódico para mantener el pH a 4.0-5.0 se añadió una solución de 25 g de yodo en 150 cm³ de agua y 50 g de yoduro potásico, que era bastante para dar una mancha de negro azulado en un papel de ensayo de yodo y fécula. El yoduro N- [(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b]piracil]metil] piridínico se dejó cristalizar y se separó por filtrado después del enfriamiento.

15 Después de recristalización por disolución en 500 cm³ de agua caliente y 25 cm³ de ácido clorhídrico 5/n, añadiendo 5 mg de carbón vegetal activado, clari- ficando, y añadiendo 50 g de yoduro potásico, los cristales de amarillo de oro se filtraron de la solución enfriada, se lavaron con agua y se secaron. El producto al analizarlo en busca de yodo y nitrógeno resultó coincidir íntimamente con los valores teóricos.

20 La oxidación del producto con solución de permanganato alcalino dió un buen rendimiento de 2-amino-4-hidroxi-6-carboxi-pirimido [4,5-b]piracina, de una pureza mejor que el 95%. Ninguna de las combinaciones 7-carboxi-isoméricas pudo descubrirse, indicando así que prácticamente toda la sustitución tuvo lugar en la posición 6 en la reacción anterior.

Ejemplo 2.

A una solución de 21.6 g (0.1 moles) de 2,3-di-



173886

5 bromo-propionaldehído en 100 cm^3 de éter anhidro se añadieron 9 g (0.1 moles) de piridina anhidra con enfriamiento en la medida necesaria para mantener la temperatura a $0-5^\circ\text{C}$. Al cabo de una hora a $5-10^\circ\text{C}$ se añadieron 30 cm^3 de agua para disolver el producto y la capa de éter se desechó.

10 La solución acuosa se añadió a una solución de 21.4 g (0.1 moles) de dihidrocloruro de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina en 200 cm^3 de agua con el pH regulado a 4.0 aproximadamente, y se añadieron 30 g de yoduro potásico. La solución resultante, después de reposar toda la noche dió yoduro de N- [(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] piracil) -metil] piridinico cristalino.

15 Esta combinación se preparó primero y se aisló como sal de bromuro. Pero más tarde se vio que el yoduro es más insoluble, especialmente en presencia de un exceso de yodo. El aislamiento de la sal, por ejemplo el yoduro, es, pues un procedimiento preferido

Ejemplo 3.

20 En el ejemplo 1, si se emplea 2,3-dicloro-propionaldehído en vez de 2,3-dibromopropionaldehído, se obtiene 20.8% de la teoría de yoduro de N- [(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] piracil)metil] -piridinico.

Ejemplo 4.

25 A una solución de 15 g (0.07 moles) de dihidrocloruro de 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina en 200 cm^3 de agua se añadió la piridina suficiente para llevar la



73886

solución a un pH de unos 5. A ésta se añadió una solución de 21.4 g (0.1 moles) de 2,3-dibromo-propionaldehído en 100 cm³ de acetona, mientras se añadía la piridina necesaria para mantener la mezcla a pH 4-5, con enfriamiento para mantener la temperatura de la solución a 30-40°C. Tan pronto como no se necesitó más piridina para mantener el pH a 4-5, se añadieron 20 g de Hyflo, y un precipitado pardo insoluble se separó por filtración y se desechó. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico a un pH de 3-4 y se añadió una solución de yodo en yoduro potásico y agua hasta que la mezcla de reacción dió una mancha azul-negra en papel de ensayo de fécula y yoduro. Hubo una precipitación inmediata del yoduro cristalino y de pardo claro de N- [(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido[4,5-b]piracil)-metil]piridinico que ascendió a 8 g o 30% de la teoría.

Ejemplo 5.

A una solución de 216 g (1 mola) de 1,2-dibromo-propionaldehído en 500 cm³ de éter anhidro enfriado a -50°C se añadió una solución a -50°C de 73 g (1 mol.) de dietilamina en 500 cm³ de éter anhidro, con enfriamiento para mantener la temperatura a -30--40°C. El lodo de sólido blanco en éter se dejó en reposo una hora, durante la cual la temperatura subió a +10°C. Se añadieron 100 cm³ de agua para disolver el producto y la capa de éter se desechó.

La solución acuosa se añadió a 100 g (0.47 moles) de dihidrocloruro de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimi-



173886

dina suspendidos en 300 cm³ de agua. Se añadió hidróxido sódico (5/n) para poner el pH a unos 3 y se añadieron 100 cm³ de solución que contenía 20 g de yodo y 40 g de potasio.

5 Se añadió ácido sulfúrico concentrado a pH de 1-2 y la solución se enfrió a 30°C. El sulfato no reaccionado de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidío se separó.

10 Al neutralizar el filtrado a pH 7 y enfriar a 5°C, se obtuvo un precipitado pardo que se separó por filtración. Esta torta de filtro se extrajo con tres porciones de 500 cm³ de ácido acético caliente al 10% y las soluciones se trataron con porciones de 50g de yoduro potásico, se enfrieron y filtraron.

25 Después de dos recristalizaciones del material de una solución de yoduro potásico al 10% se obtuvieron cristales amarillos brillantes de hidroyoduro de 2-amino-4-hidroxi-6-(diethylaminometil)pirimidio [4,5-b] piracina.

20 Una muestra de que se formó un lodo con agua y se trató con hidróxido sódico a un pH de 8-8.5 dió un producto de pardo claro, cuyo análisis estuvo de acuerdo con el de la 2-amino-4-hidroxi-6-(diethylaminometil)pirimidio [4,5-b]-piracina.

25 Estas combinaciones no muestran un punto de fusión definido, pero se descomponen a unos 300°C.

La oxidación de la 2-amino-4-hidroxi-6-(diethylaminometil)pirimidio [4,5-b]-piracina en permanganato alcalino después de separar el dióxido de manganeso y de áci-



173886

dificer de 2-amino-4-hidroxi-6-carboxipirimidina 4,5-b
piracina como revela el estudio de sus espectros de absor-
ción ultravioleta.

Ejemplo 6.

5 80 partes de peso de bromuro de γ -oxo- β -bromo-
propil-piridino se disolvieron en 125 partes de volumen
de etanol anhidro. Luego, con agitación a la temperatu-
ra ambiente se añadieron 29 partes de peso de diamina de
o-fenileno disueltas en 280 partes de volumen de alcohol
10 anhidro. Terminada la adición, al cabo de unos 30 minu-
tos, la mezcla se calentó con agitación durante 10 minu-
tos, a 60-65°C. Después de esto la mezcla se agitó a la
temperatura de la habitación durante 90 minutos.

15 Se añadieron 4 volúmenes de éter dietílico y
el líquido se decantó después de dos horas. El residuo
se friccionó con 150 partes de volumen de alcohol butili-
co y después de estar varias horas en reposo el material
sólido se filtró y lavó con éter dando 42 partes de peso
20 del producto en forma de un sólido de color rosa claro,
que se encogía a 133°C y se fundía con descomposición a
162-165°C. Un producto purificado, un hidrato de 2-qui-
noxalilmetilpiridinio-bromuro-hidrobromuro se obtiene por
recristalización de alcohol, butílico, etílico o ambos.

25 Por adición de yoduro potásico en exceso, el di-
bromuro anterior en solución acuosa concentrada puede con-
vertirse en el hidrato del biyoduro que se funde a 208-210°C
con descomposición.



173886

Ejemplos de preparación de combinaciones

N- (aromático [b] piracilmetil) aminofenilicas sustituidas.

Se darán ahora ejemplos específicos de la preparación de combinaciones representativas de este tipo.

Ejemplo 7.

A 300 g (1.12 moles) de ácido N-(aminobenzoil) glutámico- (α -16.0) ²⁵⁰ D 2% en m/10 HCl) en un litro de glicol de etileno anhidro, se añadieron 170 g (3.04 moles) de metilato sódico. A esto se añadieron 300 g (0.8 moles) de yoduro de (2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] piracil) metilpiridino que puede prepararse por el método de los ejemplos 1 a 4, y la mezcla se calentó a 120°C. Se añadió luego una solución de 10 g de metilato sódico en 50 cm³ de glicol de etileno anhidro, y la solución se calentó a 140-145°C durante 1-1/2 horas. La solución oscura se diluyó hasta 10 litros, se añadieron 100 gramos de ayuda de filtro y la solución alcalina se filtró. El filtrado se acidificó al pH 4 dió un precipitado de ácido N- [(4- [(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] piracilmetil) amino] benzoil) (1, +) glutámico.

Una muestra del material bruto, después de precipitar una vez como una sal de bario y dos veces como una sal de cinc se convirtió en la sal sódica luego precipitada como el ácido libre a pH 3.

Ejemplo 8.

A 53 g (0.2 moles) de ácido N-(p-aminobenzoil) glutámico en 150 cm³ de glicol de etileno anhidro, se añadió



173886

ron 22 g (0.4 moles) de metilato sódico. A esto se añe-
dieron 38.2 g (0.1 moles) de yoduro de (2-amino-4-hidro-
xi-6-pirimido 4,5-b piracil)metilpiridinio, y la mezcla
se calentó a 118-120°C. Durante 3 horas se añadieron 5.5
5 g. de metilato sódico en 50 cm³ de glicol de etileno y la
mezcla se calentó 13 horas más a 118-120°C. La solución
oscura se vertió en un litro de agua, se añadieron 20 g.
de ayuda de filtro diatomácea, se calentó la mezcla a 90°
y se añadió ácido clorhídrico diluido hasta un pH de 7.5
10 aproximadamente. El material insoluble se separó por fil-
tración y el filtrado se acidificó a pH 3 a 80-85°C. El
material bruto se siguió purificando y resultó ser idénti-
co al producto del ejemplo 1.

Ejemplo 9.

15 A 5 cm³ de glicol de etileno anhídrico se añadie-
ron 0.8 g (0.003 moles) de ácido p-aminobenzoilglutámico,
y el metilato sódico suficiente para dar un pH de unos 7.5
cuando una pequeña muestra se diluyó con agua.

20 A esto se añadió 1 g (0.0025 moles) de yoduro
(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] piracil)metilpiridi-
nio y 0.5 g. de acetato sódico anhídrico. La mezcla se ce-
lentó a 170-190°C durante 5 minutos. La solución muy os-
cura cuando se elaboró como en el ejemplo 2 dió 0.15 g. mos-
trando un ensayo químico de 47.1%.

Ejemplo 10.

25 Por el procedimiento del ejemplo 1, sustituyen-
do una cantidad equimolecular del ácido N-(p-aminobenzoil)
aspártico al ácido N-(p-aminobenzoil)glutámico, se obtuvo

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



73886

ácido N- [4- [(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b]piracil)metil] amino]benzoil] aspártico.

Ejemplo 11.

5 Cuando se parte de anilina, ácido N-(m-amino-
benzoil)glutámico, ácido p-aminobenzoico, N-(p-aminoben-
zoil)leucina, ácido m-aminobenzoico, metanilamida, ácido
N-(metánilil)glutámico u otras anilinas sustituidas, en
vez del ácido N-(p-aminobenzoil)glutámico de los ejemplos
1 ó 2, los productos obtenidos difieren sólo en el grupo
10 -R de la fórmula general. La cantidad de metilato sódico
debe disminuirse en 1 mol por cada grupo carboxílico li-
bre que falte en la combinación de partida en comparación
con el ácido N-p-aminobenzoil-glutámico.

15 Estas combinaciones se caracterizan por la fal-
ta de punto de fusión; se descomponen indefinidamente a
elevadas temperaturas. Tienen color amarillo a pardo y
muestran bandas de absorción características en la región
ultravioleta del espectro.

Ejemplo 12.

20 A una solución de 2.4 g (0.044 moles) de metila-
to sódico en 100 cm³ de glicol de etileno anhidro se aña-
dieron 19.2 g (0.05 moles) de yoduro de (2-amino-4-hidroxi
-6-pirimido [4,5-b]piracil)metilpiridinio y 16.1 g de N-(4-
aminobenzoil)-glutamato dietílico. La mezcla se calentó
25 a 140°C y se añadió una solución de 0.6 g (0.01 moles) de
metilato sódico en 5 cm³ de glicol de etileno.

Después de calentar a 140-145°C durante 3 horas
se vertió la mezcla en 500 cm³ de agua, se añadió hidróxido



173886

sódico para poner la solución a pH de unos 11, se añadieron 50 cm³ mas de hidróxido sódico 5/n y la solución se dejó reposar durante la noche.

Una vez que la solución oscura resultante se elaboró como en el ejemplo 8, se obtuvo ácido dietil-N-[4-[(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] - piracil) metil] -amino] -benzoil] glutámico.

Ejemplo 13.

A una solución de 1.2 g (0.0044 moles) de ácido p-amino-benzoilglutámico y 1.0 g (0.018 moles) de metilato sódico en 10 cm³ de glicol de etileno anhidro se añadieron 1.0 g (0.004 moles de 2-amino-4-hidroxi-6-(dietilaminometil) pirimidino [4,5-b] piracina. Esta solución diáfana se calentó cuatro horas a 140-160° C. Después de diluir a 100 cm³ con agua y acidificar a pH 3 con ácido clorhídrico, se obtuvo un precipitado pardo. Este precipitado se centrifugó, se lavó con agua y alcohol y se secó. El producto seco mostró una pureza de 19% cuando se ensayó por medios químicos.

Debe entenderse que pueden introducirse diversas modificaciones en los procedimientos específicos descritos sin apartarse de la finalidad del invento.

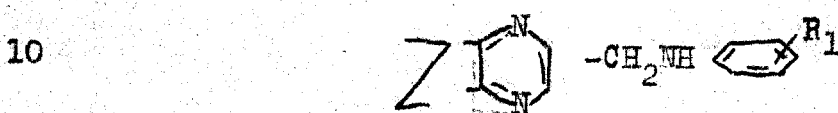


173886

-o- N O T A -o-

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

5 1º - Un procedimiento de preparar combinaciones N-(aromático [b] piracilmetil) aminofenilicas sustituidas, caracterizado por el hecho de que dichas combinaciones tienen la fórmula:



en la cual Z es el residuo de un anillo aromático y R₁ es un radical no funcional en la reacción, método que comprende calentar una combinación N-(aromático [b]-piracilmetilica que tiene la fórmula:



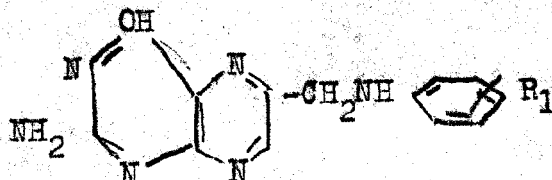
en la cual Y es el residuo de una amina terciaria o de una combinación amónica cuaternaria con una combinación que tiene la fórmula:



25 2º - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por el hecho de que las combina-



73886



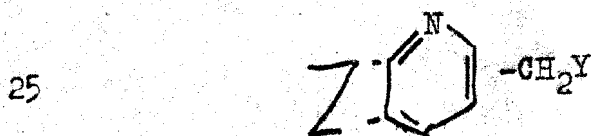
5 en la cual R_1 representa un grupo alifático unido al anillo benzénico por un enlace de amida, se preparan calentando yoduro de N -[(2-amino-4-hidroxi-6-pirimida[-4,5-b]-piracil)-metil] piridinico con una amida del ácido p-aminobenzoico.

10 3º - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º o 2º., caracterizado por el hecho de que el calentamiento se efectua a temperatura entre 100° a 200° y con preferencia entre 140°C y 180°C .

15 4º - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º, 2º o 3º., caracterizado por el hecho de que la reacción se efectua a un pH por lo menos de 8.

20 5º - Un procedimiento según se reivindica en el punto 4º., caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza en presencia de un alcoholato de metal alcalino con preferencia en un disolvente virtualmente anhidro.

6º - Un procedimiento de preparar combinaciones N -aromático [b] piracilmetilicas, caracterizado por el hecho de que dichas combinaciones tienen la fórmula:

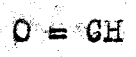
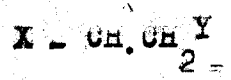


en la cual Z es el residuo de un anillo aromático e Y el residuo de una amina terciaria o una combinación amónica cuaternaria, comprendiendo dicho método mezclar una amina



173886

vecinal aromática con un aldehído halogenado que tiene la fórmula:



5 en la cual X es halógeno.

7º - Un procedimiento según se reivindica en el punto 6º., caracterizado por el hecho de que la diamina vecinal es 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina.

10 8º - Un procedimiento de preparar combinaciones N-(aromático [b] piracilmetil) aminofenilicas sustituidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Este Memoria conste de veintiuna hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 4 OCT. 1946

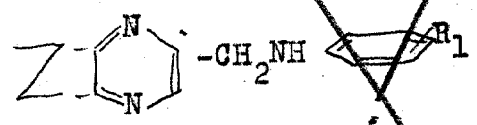
P. A. Elizaburu
Alfredo de Elizaburu
Por Padre
[Signature]

172286

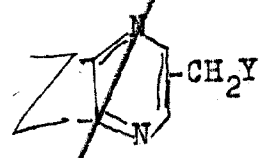
-o- N O T A -o-

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España por Veinte años, son los siguientes:

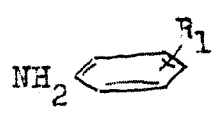
1º - Un procedimiento de preparar combinaciones N-(aromático [b] piracilmetil)aminofenilicas sustituidas, caracterizado por el hecho de que dichas combinaciones tienen la fórmula:



en la cual Z es el residuo de un anillo aromático y R₁ es un radical no funcional en la reacción, método que comprende caracterizar una combinación N-(aromático [b] -piracilmetilica) que tiene la fórmula:

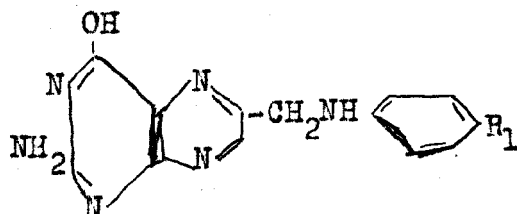


en la cual Y es el residuo de una amina terciaria o de una combinación amónica cuaternaria con una combinación que tiene la fórmula:



2º - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por el hecho de que las combinaciones

nes de la fórmula:



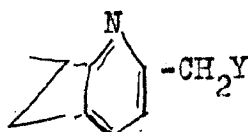
en la cual R_1 representa un grupo unido al anillo bencénico por un enlace de amida, se preparan calentando yoduro de N-[(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [-4-5 b] -piracil)metil] piridinio con una amida del ácido p-amonobenzoico.

3º - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º o 2º., caracterizado por el hecho de que el calentamiento se efectúa a temperatura entre 100º a 200º y con preferencia entre 140º C y 180º C.

4º - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º., 2º o 3º., caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa a un pH por lo menos de 8.

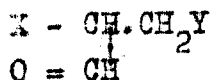
5º - Un procedimiento según se reivindica en el punto 4º., caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza en presencia de un alcoholato de metal alcalino con preferencia en un disolvente virtualmente anhidro.

6º - Un procedimiento de preparar combinaciones N-aromático [b] piracilmetilicas, caracterizado por el hecho de que dichas combinaciones tiene la fórmula:



en la cual Z es el residuo de un anillo aromático e Y el residuo de una amina terciaria o una combinación amónica cuaternaria, comprendiendo dicho método mezclar una amina

vecinal aromática con un aldehído halogenado que tiene la fórmula:



en la cual X es halógeno.

7º - Un procedimiento según se reivindica en el punto 6º., caracterizado por el hecho de que la diamina vecinal es 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina.

8º - Combinaciones N-(aromático-[b])piracilmetil)aminofenilicas sustituidas como productos nuevos siempre que se preparen por el procedimiento reivindicado en cualquiera de los puntos 1º a 5º.

9º - Combinaciones N-aromático-[b]-piracilmetilicas como productos nuevos, siempre que se preparen por el procedimiento reivindicado en los puntos 6º y 7º.

9º - Un procedimiento de preparar combinaciones N-(aromático [b] piracilmetil)aminofenilicas sustituidas.

Madrid, 6 JUN 1946

P. A.

Alberto de Lazaburu
Por Poder

