

RAW 4464/3



279404

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

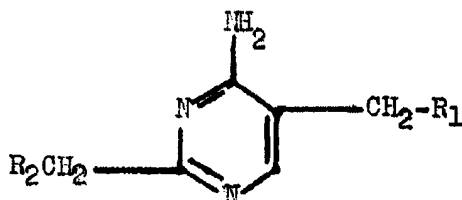
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS PIRIMIDINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos pirimidínicos de la fórmula

5.



(I)

donde



279404

R_1 es hidrógeno, alcoxi inferior, hidroxil, halógeno o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno cíclico y

5.

R_2 es alcoxi inferior, hidroxil, halógeno o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno cíclico

10. y en que uno por lo menos de los grupos R_1 y R_2 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno; el halógeno puede ser cloro, bromo o yodo, con preferencia por el cloro.

El invento se refiere también a compuestos pirimidínicos de la fórmula I y a sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y el ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido láctico, el ácido bencensulfónico, el ácido toluensulfónico, etc.

20.

Los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno cíclico son de preferencia heterocíclicos de 5 ó 6 miembros sustituidos que contienen nitrógeno cíclico, cuyo átomo de nitrógeno cíclico está ligado al grupo metilénico en las posiciones 2 y/o 5 de la fórmula I anterior. Los ejemplos de estos grupos heterocíclicos incluyen los siguientes: piridina, pirazina, piperidina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, oxazol, oxazina y tiomorfolina. Estos grupos pueden estar

25.

30.



273404

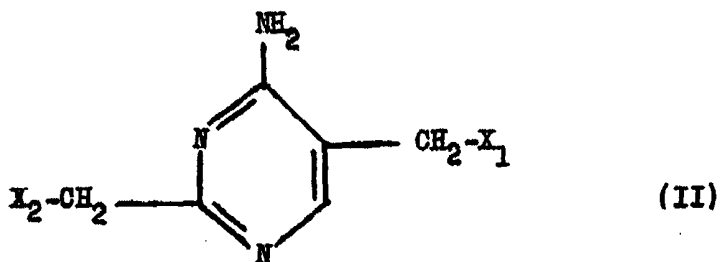
sustituidos por uno o más de los siguientes: halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, alquilo inferior, alcancilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior y sulfamilo. Compuestos preferidos son aquellos en que uno de

- 5. los grupos R_1 y R_2 representa un grupo de alcoxi inferior, de preferencia metoxi, y el otro grupo es una piridina sustituida por mono- o di-alquilo inferior, una piridina sustituida por alcancilo inferior, o un grupo quinolínic.

El procedimiento de este invento se lleva a cabo

- 10. condensando un compuesto de la fórmula

15.



20.

donde

X_1 es hidrógeno, hidroxi, alcoxi inferior o halógeno y

X_2 es hidroxi, alcoxi inferior e halógeno,

25.

y uno por lo menos de los grupos X_1 y X_2 es alcoxi o halógeno,

(o una sal de adición de ácido del mismo, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable)

30.

273404



con un compuesto heterocíclico que contenga nitrógeno cíclico, o un ácido de adición de este compuesto. Cuando el producto se obtiene como sal de adición de ácido, se le puede convertir, si se desea, en una sal de adición distinta de un ácido farmacéuticamente aceptable.

5.

Los compuestos heterocíclicos provistos de nitrógeno cíclico que pueden emplearse en el procedimiento de este invento son de preferencia compuestos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros, provistos de nitrógeno cíclico, que pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más de los grupos halógeno, hidroxil, alcoxi inferior, alquilo inferior, alcoilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior y sulfamilo. Por ejemplo, puede emplearse una piridina sustituida por mono- o di-alquilo inferior, una piridina sustituida por alcoilo inferior, una quinolina insustituida, etc.

10.

15.

Cuando X_1 y/o X_2 son halógeno en el compuesto pirimidínico de la fórmula II, el compuesto pirimidínico se condensa convenientemente, en forma de su sal halohidrato, con el compuesto heterocíclico antes mencionado, en forma de una base libre. Cuando X_1 y/o X_2 son un grupo alcoxi, la condensación se desarrolla convenientemente a través de una sal de adición de ácido del compuesto heterocíclico.

20.

El compuesto pirimidínico de la fórmula II puede prepararse, por ejemplo, mediante la condensación de una alcoxi-acetamida con un alfa-alcoxi-metilen-beta-alcoxi-propionitrilo. Las acetamidas sustituidas empleadas en esta condensación se preparan convenientemente a partir de un alcoxi-acetonitrilo, por tratamiento de éste con un alcohol en medio ácido, seguido por tratamiento con amoníaco según el

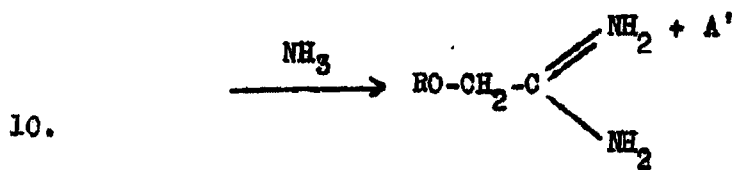
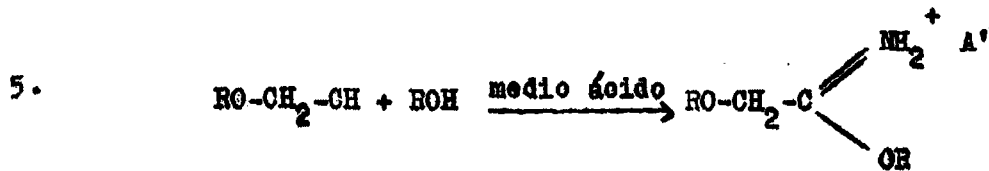
25.

30.

279404



esquema reaccional siguiente:



15. En el esquema reaccional anterior, R es un grupo alquilo y A' es un anión del medio ácido utilizado.

20. La condensación antes mencionada emana de la base alcoxí-acetamidínica, que se forma in situ como una sal según el esquema reaccional anterior. La sal de la alcoxíacetamidina se convierte en la base libre por tratamiento con un agente básico, por ejemplo con álcali acuoso o, especialmente, alcoholatos alcalinos tales como metilato, etilato o isopropilato sódicos o potásicos. El agente básico en exceso de alcohol se añade de preferencia en cantidad algo menor a la cantidad equivalente. La solución alcalina que contiene la base liberada

25. se condensa luego con un propionitrilo sustituido, a temperatura elevada, por lo general de 50° hasta la temperatura de reflujo de la mezcla, empleando cantidades aproximadamente molares de reactivos.

30. La elaboración final de la mezcla reaccional puede efectuarse según técnicas conocidas. Los materiales de partida no convertidos y los productos secundarios pueden eli-



279404

minarse por tratamiento de la mezcla reaccional con álcali acuoso caliente y extracción del producto de condensación deseado con un disolvente orgánico no miscible con el agua, por ejemplo cloruro de metileno. Puede efectuarse ulterior

5. purificación por medio de destilación, recristalización de acetato de etilo/éster de petróleo, etc., con el fin de obtener un compuesto puro de la fórmula II.

Los compuestos pirimidínicos de la fórmula II preparados según este método pueden usarse directamente para

10. el procedimiento del invento o pueden convertirse en otro material de partida de la fórmula II por cloración selectiva; seguida, si es necesario, por hidrogenación, hidrólisis o alcoholólisis.

La reacción del compuesto pirimidínico de la

15. fórmula II con el compuesto heterocíclico se efectúa de preferencia en un disolvente polar inerte, tal como el acetonitrilo, el nitrometano o, de preferencia, la dimetilformamida. En el caso en que uno de los reactivos o ambos sean líquidos, no hay necesidad de emplear disolvente. La reacción puede

20. desarrollarse también en presencia de un exceso del líquido reactivo. De conveniencia, la reacción se efectúa a temperatura elevada, en la gama de unos 20° a unos 120°C, tanto si se emplea un disolvente como si no se le emplea; aunque, desde luego, la temperatura de ebullición de la mezcla puede poner un

25. límite práctico a la gama de temperatura empleada, a menos que se utilicen presiones superiores a la atmosférica.

Según un procedimiento preferido para llevar a

30. cabo este invento, el producto de partida es un compuesto de la fórmula II en que X_1 y X_2 son alcoxi. Según las condiciones elegidas para la reacción, uno de los grupos X_1 y X_2 , o



279404

- ambos, pueden reaccionar con el compuesto heterocíclico. En condiciones suaves y empleando cantidades aproximadamente molares de los reactivos, la sustitución se produce de preferencia en posición 5. Con el fin de introducir un
5. sustituyente tanto en la posición 5 como en la 2, se emplea una cantidad doble, por lo menos del reactivo heterocíclico, en forma de su sal, y se efectúa la condensación en vacío y a temperatura de unos 100°C, con el fin de eliminar el
10. haluro de alquilo y el agua que se forman. Otro método particularmente preferido para efectuar el procedimiento de este invento consiste en tratar 2,5-di-alcoxi inferior-metil-4-amino-pirimidina por halogenación selectiva, a fin de obtener 2-alcoxi inferior-metil-4-amino-5-halometil-pirimidina, la cual permite efectuar fácilmente la condensación selectiva en la posición 5. Por una segunda reacción con
15. otro compuesto heterocíclico, el grupo alcoxi inferior-metilo en posición 2, menos reactivo, puede hacerse reaccionar para formar productos provistos de sustituyentes heterocíclicos desiguales en las posiciones 2 y 5.
20. Como alternativa, el producto anterior halogenado selectivamente puede hidrogenarse para convertir el grupo halometilo de la posición 5 en un grupo metilo. El producto resultante se condensa luego con un compuesto heterocíclico; la reacción se desarrolla en la posición 2 del compuesto
25. amino-pirimidínico. Si el producto halogenado selectivamente se trata por vía hidrolítica, se obtiene un compuesto pirimidínico que lleva un grupo hidroximetilo en la posición 5 y que es apto para condensarse con un compuesto heterocíclico en la posición 2. Si el producto halogenado selectivamente se alcoholiza con un alcohol inferior, se obtiene un
- 30.



compuesto pirimidínico que lleva un grupo de alcoxi inferior en la posición 5 y que es apto para condensarse con un compuesto heterocíclico en la posición 2.

5. Las sales de los compuestos de la fórmula I obtenidas por el procedimiento de este invento pueden convertirse en otras sales, si se desea. La conversión puede llevarse a cabo según métodos conocidos, por ejemplo por cambio de iones. Los nuevos compuestos pirimidínicos obtenidos por el
10. procedimiento de este invento tienen buena solubilidad en agua y son activos contra la coccidiosis, una enfermedad de las aves de corral muy difundida, que toma el aspecto de una infección intestinal grave y a menudo causa la muerte. Esta dolencia se debe a la infección por varios protozoos del género Eimeria, por ejemplo los Eimeria tenella. La
15. lucha contra esta enfermedad tiene gran importancia económica para los granjeros avícolas y los productores de huevos. Los nuevos compuestos pirimidínicos de la fórmula I son útiles para prevenir, controlar y curar la coccidiosis y pueden administrarse a las aves de corral, por ejemplo
20. las gallinas o los pavos, junto con materiales de vehículo inertes, en el alimento normal o el agua de bebida y en cantidades profilácticas o terapéuticas. Los nuevos compuestos pirimidínicos manifiestan también actividad favorecedora del crecimiento en las aves de corral y son por lo
25. tanto asimismo útiles como agentes favorecedores del crecimiento.

30. Para poner los nuevos compuestos pirimidínicos en forma apropiada para administrarlos a las aves de corral, uno o más de estos compuestos pueden añadirse a un alimento líquido o en polvo, un alimento mixto u otro pro-



27244

- ducto de alimentación animal en forma homogénea y finamente dividida, o bien disueltos en el agua de bebida de las aves. Como productos alimenticios pueden usarse los productos de alimentación para los animales o las aves de corral que corrientemente se hallan en el comercio. Las dosis de los nuevos compuestos pirimidínicos de este invento aptas para tratamiento profiláctico y/o curativo de la coccidiosis oscilan entre alrededor de 0,0025 y alrededor de 0,1%, en relación al peso de un alimento listo para el uso, o en relación al peso del agua de bebida u otro líquido. En algunos casos puede ser deseable usar concentraciones que sean mayores o menores que los límites antes mencionados. La distribución homogénea del compuesto piridínico activo puede lograrse con facilidad por medio de métodos usuales, por ejemplo por mezcla, molturación, agitación o pulverización de soluciones diluídas del material activo, de preferencia en agua, sobre un material de vehículo o un alimento.
5. El material, activo puede usarse también en forma de una mezcla previa, que se utiliza para mezclarla con el alimento básico. Los productos empleados como mezcla previa pueden contener el material activo en concentraciones de un 5 a un 95% en peso, y de preferencia de un 10% a un 25% en peso, con relación al peso de la mezcla previa acabada.
10. Como materiales de vehículo para estas mezclas previas pueden utilizarse, por ejemplo, granos secos, productos secundarios de la industria molinera, torta de aceite de cacahuate, residuos de destilación de la industria de fermentación y materiales minerales finamente pulverizados, tales como la bentonita, la tierra de diatomáceas, cáscaras de ostras mo-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



279464

lidas y dióxido de sílice. Para la preparación de estas mezclas previas, pueden emplearse grasas, aceites, antioxidantes y agentes tensio superficiales.

5. La cantidad de un compuesto pirimidínico de este invento que se añade al alimento o al agua de bebida para aves de corral ya infectadas, a fin de detener o curar completamente la infección y obtener al mismo tiempo un aumento de peso de las aves, es de preferencia del orden de un 0,01% a un 0,05% en peso. En el caso de aves de corral muy infectadas, el orden preferido es de un 0,01% a un 0,1% del peso del alimento o del agua de bebida.

10. Para evitar la presentación o la reaparición de la coccidiosis en las aves de corral, los nuevos compuestos pirimidínicos se emplean de preferencia en cantidades profilácticas de un 0,0025% a 0,02%, en relación al peso del alimento o del agua de bebida. Cantidades aún menores, de un 0,0025% del compuesto pirimidínico, en relación al peso del alimento, producen en las aves de corral un marcado progreso en el crecimiento. La concentración para hacer progresar el crecimiento se halla normalmente en la escala de un 0,0025% a un 0,02% del peso del alimento.

15. Junto con los nuevos compuestos pirimidínicos, pueden emplearse otros compuestos de actividad medicinal en la alimentación y en los alimentos mixtos. También se ha descubierto que los compuestos pirimidínicos de este invento manifiestan actividad potenciadora respecto a ciertas sulfonamidas como la sulfaquinoxalina. Este último compuesto (véase la patente norteamericana 2.404.199) se emplea en gran extensión para prevenir y tratar la coccidiosis cecal e intestinal en las aves y los pavos.
- 20.
- 25.
- 30.



279404

- Se ha comprobado que una dosis de sulfaquinexalina de 0,025% es necesaria para impedir fatales infecciones en las aves de corral por razas de *Eimeria tenella* que no son resistentes a la sulfaquinoxalina. Sin embargo, contra las mismas razas de *Eimeria tenella* es igualmente activa una combinación de a lo sumo un 0,03%, y de preferencia un 0,01%, de un compuesto pirimidínico de este invento y únicamente 0,06% de sulfaquinoxalina. Los animales de ensayo tratados según esta terapéutica de combinación para mantenerlos vivos, presentan menos lesiones cecales que los que se han tratado con sulfaquinoxalina a la dosis de 0,025%. Como las razas de *Eimeria tenella*, según se sabe, desarrollan resistencia a la sulfaquinoxalina, los experimentos con estas mezclas de ingredientes no se han realizado sobre varias generaciones de animales de ensayo. Sin embargo, se efectuaron varios experimentos con los compuestos pirimidínicos de este invento, sin sulfaquinoxalina, en los que se tomaron de aves que habían sido tratadas con los compuestos pirimidínicos coccidios usados como agentes causantes de la enfermedad. Estos experimentos han demostrado que las razas del parásito no desarrollan ninguna resistencia a los compuestos pirimidínicos de este invento.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Es usual añadir tiamina (clorhidrato de vitamina B₁) al alimento o los alimentos mixtos de las aves de corral, para obtener una dieta equilibrada. La experiencia ha demostrado que con frecuencia la adición de tiamina al alimento de las aves de corral reduce la actividad de los agentes coccidostáticos. Ahora se ha comprobado que la actividad profiláctica de los compuestos aquí expuestos para el tratamiento de la coccidiosis no se reduce con el uso de canti-
- 25.
- 30.



279404

dades normales de tiamina en los alimentos y los alimentos mixtos de las aves de corral.

El invento se comprenderá mejor refiriéndose a los ejemplos que siguen, los cuales se dan con fines ilustrativos y no implican limitación del invento.

5.

EJEMPLO 1

10. Se calientan durante 11 horas, a 120°C y a 15 mm de presión de mercurio, en un baño de aceite, 5 g de 2,5-bis-(metoximetil)-4-amino-pirimidina y 20,0 g de cloruro de alfa-picolíneo. La masa sólida se digiere, mientras está todavía caliente, con 60 cc de alcohol isopropílico. Los cristales que se separan después del enfriamiento, se aíslan por filtración, se lavan con una mezcla de acetato de etilo y alcohol isopropílico (1:1) y se secan en vacío. El producto
15. bruto, de color blanco grisáceo, se disuelve en 50 cc de agua y se decolora con carbón activado. La solución, límpida como agua, se concentra bajo presión reducida hasta un volumen
20. de unos 15 cc. Se añade alcohol isopropílico a la solución todavía caliente, para iniciar la cristalización. Se obtienen cristales blancos de clorhidrato del bis-cloruro de 2,5-bis-(2-metilpiridinio-metil)-4-amino-pirimidina, que, después de lavados con éter y secados en vacío, funden a 245-246°C, con descomposición.
- 25.

De manera análoga se obtiene la siguiente sal bis-cuaternaria de piridinio:

30. - clorhidrato de bis-cloruro de 2,5-bis-(3-metilpiridiniometil)-4-amino-pirimidina, de punto de fusión 238-239°C.

279404



La 2,5-bis-(metoximetil)-4-amino-pirimidina empleada como material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

5. En una solución de 50,0 g de metoxiacetonitrilo en 41 cc de etanol absoluto, se introduce una corriente anhidra de cloruro de hidrógeno gaseoso, hasta que se inicia la cristalización. El clorhidrato de éster metoxi-acetiminostilico que se precipita es separado por filtración y lavado con alcohol hasta eximirlo de HCl. El polvo cristalino,
10. blanco como nieve, funde a 110°C, con descomposición. 60,0 g de este producto se introducen en 800 cc de alcohol etílico absoluto que contiene 45 g de amonio anhidro. Se agita la mezcla reaccional durante 4 horas a temperatura ambiente y el material entra gradualmente en disolución. Después de
15. concentrar el disolvente por destilación a 40°C bajo presión reducida hasta un volumen de unos 100 cc, se interrumpe la destilación. Se separa el cloruro amónico precipitado y se concentra la mezcla reaccional, en las condiciones anteriores, hasta sequedad. El clorhidrato de metoxiacetamidina
20. oleoso que se precipita es cristalizado a -10°C de una mezcla de acetato de etilo y alcohol isopropílico (1:1). Los cristales blancos, higroscópicos, funden a 65°C después de secados en vacío.

25. En una solución de 8,0 g de sodio metálico en 300 cc de alcohol isopropílico anhidro se introducen en el curso de 15 minutos, punto por punto, 46,0 g de clorhidrato de metoxiacetamidina y 43,8 g de alfa-metoximetilen-beta-metoxi-acetonitrilo. Se calienta la mezcla reaccional en reflujo durante 2 1/2 horas y se elimina el cloruro sódico
30. que se precipita con el enfriamiento. El filtrado se concen-



- tra a una temperatura de baño de 40°C, bajo presión reducida. El producto reaccional, que se precipita en cristales, es disuelto en 175 cc de agua y la solución se calienta en reflujo durante 1 1/2 horas, después de la adición de 45,5 cc
5. de solución de hidróxido sódico al 33%. La solución enfriada se extrae a fondo con cloruro de metileno. El eluato, que se seca sobre sodio anhidro, se elimina por evaporación y el residuo cristalino se purifica por destilación bajo presión reducida. La 2,5-bis-(metoximetil)-4-amino-pirimidina
10. hierve a 140°C/0,4 mm de Hg. El producto, que se cristaliza de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo, forma prismas incoloros, de punto de fusión 86-88°C.
- E J E M P L O 2
15. 2,3 g de clorhidrato de 2-metoximetil-4-amino-5-clorometil-pirimidina y 5,0 cc de 2-metil-5-etil-pirimidina se suspenden en 30 cc de dimetilformamida anhidra y la mezcla resultante se calienta durante 3 a 5 horas a 80° C. el
20. material sólido entra en solución y la sal cuaternaria se precipita lentamente. Después de enfriar, se diluye la mezcla reaccional con 50 cc de alcohol isopropílico y la sal cuaternaria, cristalina, se separa por filtración y se lava con una mezcla de acetato de etilo y alcohol isopropílico.
25. Con fines de purificación, se disuelve el producto bruto en unos 10 cc de agua, se decolora la solución con carbón activado y se mezcla la solución, clara como agua, con alcohol isopropílico. Los cristales precipitados se lavan primeramente con alcohol, luego con éter y luego se secan en vacío. El
30. clorhidrato de cloruro de 2-metoximetil-4-amino-5-(2-metil-5-etil-piridinio-metil)-pirimidina forma cristales higroscó-



2724-14

picos, de blancura de nieve, que funden a 230-232°C con descomposición. De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos pirimidínicos:

5. - clorhidrato de cloruro de 2-metoximetil-4-amino-(4-acetilpiridinio-metil)-piridina, de punto de fusión 208-210°C
- y clorhidrato de cloruro de 2-metoximetil-4-amino-5-(quinolinio-metil)-pirimidina, de punto de fusión 222-223°C.
10. La 2-metoximetil-4-amino-5-clorometil-pirimidina empleada como material de partida puede prepararse como sigue, por cloración selectiva de 2,5-bis-(metoximetil)-4-amino-pirimidina:
15. Se introduce HCl gaseoso, seco, en una mezcla de 50,0 g de 2,5-bis-(metoximetil)-4-amino-pirimidina en 250 cc de alcohol n-butílico, calentado en baño de aceite a 100°C. Después de unas 2 horas empiezan a precipitar cristales blancos. Al cabo de 4 a 5 horas, toda la mezcla reaccional está llena de cristales. Se interrumpe el calor y se introduce HCl gaseoso durante 4 a 8 horas más. Después de formar una pasta con 250 cc de éter, los cristales precipitados se filtran y se lavan primeramente con 100 cc de alcohol isopropílico y luego con 100 cc de éter. El clorhidrato puro de 2-metoxi-metil-4-amino-5-clorometil-pirimidina forma
20. cristales blancos como nieve, de punto de fusión 201-202°C, con descomposición.
25. El rendimiento puede aumentarse introduciendo HCl gaseoso en las aguas madres y aislando de manera análoga el compuesto pirimidínico precipitado.
- 30.



272404

EJEMPLO 3

5. Otro componente de condensación es la 2-metoximetil-4-amino-5-metil-pirimidina que puede prepararse por hidrogenólisis de clorhidrato de 2-metoximetil-4-amino-5-clorometil-pirimidina de la manera siguiente:

10. Se hidrogena en presencia de un catalizador de carbón paladiado una solución de 4,5 g de clorhidrato de 2-metoximetil-4-amino-5-clorometil-pirimidina en 50 cc de agua. Después de absorbida la cantidad teórica de hidrógeno en el curso de 1 hora, se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. El producto cristalino que se precipita es cristalizado de una

15. mezcla de alcohol etílico y acetato de etilo. Para aislar la base libre, se disuelve el producto en un poco de agua y se añade hidróxido sódico hasta obtener reacción fuertemente alcalina. La base liberada se extrae con cloruro de metileno. El eluato se seca sobre sulfato sódico anhidro, se separa por evaporación el eluato y se cristaliza el residuo de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo.

20. La 2-metoximetil-4-amino-5-metil-pirimidina funde a 124-125°C.

EJEMPLO 4

25. Otro componente de condensación es la 2-metoximetil-4-amino-5-hidroximetil-pirimidina, que se prepara por hidrólisis de clorhidrato de 2-metoximetil-4-amino-5-clorometil-pirimidina de la manera siguiente:



279404

5. 5,0 g de clorhidrato de 2-metoximetil-4-amino-5-clorometil-pirimidina en 10 cc de agua se calientan durante 5 horas en baño de vapor, luego se alcaliniza fuertemente la solución fría y se extrae la base libre con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico anhidro, se elimina el cloruro de metileno por evaporación y se recrystaliza la base residual en acetato de etilo. Se obtienen agujas largas, blancas, de punto de fusión 128-130°C.

10.

EJEMPLO 5

15. Otro componente de condensación es la 2-metoximetil-4-amino-5-aleoximetil-pirimidina, que puede prepararse por alcoholisis de 2-metoximetil-4-amino-5-clorometil-pirimidina de la manera siguiente:

20. Se calienta durante 4 horas en reflujo una solución de 2,0 g de 2-metoximetil-4-amino-5-clorometil-pirimidina en 40 cc de alcohol etílico absoluto, se elimina el disolvente por destilación bajo presión reducida y se recoge en agua el residuo oleoso. La solución acuosa se alcaliniza fuertemente con solución concentrada de hidróxido sódico y se la extrae a fondo con cloruro de metileno. El eluato se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por destilación. La 2-metoximetil-4-amino-5-aleoximetil-pirimidina hierve a 180°C/0,3 mm de Hg. La base se recrystaliza de acetato de etilo en éter de petróleo y funde a 63-65°C.

25.

30. De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos de 5-aleoximetil-pirimidina:



275404

- la 2-metoximetil-4-amino-5-isopropoximetil-pirimidina,
de punto de fusión 69-70°C.
- y la 2-metoximetil-4-amino-5-n-propoximetil-pirimidina,
de punto de fusión 47-48°C.

= . =

070404



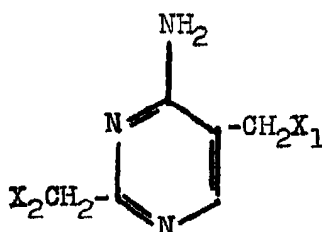
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 8612/61 del 21 de Julio de 1961, comprende las siguientes reivindicaciones:

5.

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos pirimidínicos, caracterizado por el hecho de que comprende el condensar un compuesto de la fórmula general

10.



15.

donde

X_1 se elige en el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior y halógeno y

X_2 se elige en el grupo constituido por alcoxi inferior, hidroxilo y halógeno

20.

y en que de X_1 y X_2 uno de los símbolos, por lo menos, es alcoxi o halógeno,

o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, con un compuesto heterocíclico provisto de nitrógeno o una sal

25.

de adición de ácido del mismo y, si se desea, el transformar la sal obtenida en otra sal.

275404



5. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la condensación se efectúa en un disolvente polar inerte, tal como el nitrometano, el acetonitrilo y, de preferencia, la dimetilformamida.
10. 3. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que la condensación se efectúa a temperatura del orden de unos 20° a unos 120°C.
15. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el compuesto pirimidínico es la 2,5-bis-(metoximetil)-4-amino-pirimidina o una sal de adición de ácido de ésta.
20. 5. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el compuesto pirimidínico es la 2,5-bis-(halometil)-4-amino-pirimidina o una sal de adición de ácido de ésta.
25. 6. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el compuesto pirimidínico es la 2-metoximetil-4-amino-5-halometil-pirimidina o una sal de adición de ácido de ésta.
30. 7. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el compuesto pirimidínico es la 2-metoximetil-4-amino-5-metil-pirimidina o una sal de adición de ácido de ésta.

279404



8. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el compuesto pirimidínico es la 5-hidroximetil-4-amino-5-metil-pirimidina o una sal de adición de ácido de ésta.

5.

9. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el compuesto pirimidínico es la 2-metoximetil-4-amino-5-alcoxi inferior-metil-pirimidina o una sal de adición de ácido de ésta.

10.

10. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por el hecho de que el compuesto heterocíclico provisto de nitrógeno se elige en el grupo constituido por la 2-metil-piridina, la 3-metil-piridina, la 4-metil-piridina, la 4-acetil-piridina, la 2-metil-5-etil-piridina, la quinolina y las sales de adición de ácido de éstas.

15.

20.

11. Un procedimiento para la preparación de compuestos pirimidínicos de la fórmula general II

25.



en la que

X₁ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o halógeno y

30.

X₂ representa hidroxilo, alcoxi o halógeno



273404

y en la que uno, por lo menos, de los radicales X_1 y X_2 representa alcoxi o halógeno,

y sus sales, que se caracteriza porque comprende el condensar una alcoxi-acetamidina con un alfa-alcoximetilen-beta-

5. alcoxi-propionitrilo y, si se desea el someter la 2,5-bis-(alcoxi-metil)-4-amino-pirimidina obtenida a halogenólisis y, si se desea, consecutivamente a hidrólisis, alcoholólisis o hidrogenólisis, después de lo cual el derivado pirimidínico así obtenido puede ser transformado en una sal.

10.

12. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que comprende el condensar metoxi-acetamidina con alfa-metoximetilen-beta-metoxi-propionitrilo.

15.

13. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 11 y 12, caracterizado por el hecho de que comprende el efectuar la condensación en presencia de un alcohol alifático inferior.

20.

14. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que el alcohol alifático inferior es el metanol, el etanol o el isopropanol.

25.

15. Un procedimiento para la preparación de compuestos pirimidínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintitrés páginas foliadas y escritas a máquina

30.



27-404

por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de julio de 1.962.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

p. a.

JAIIME ISERN MIRALLIS

P.P.