



319475

PATENTE
DE
INVENCION

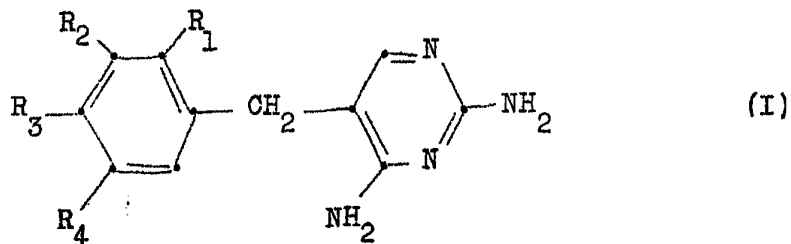
319475

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCILPIRIMIDINAS"
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).-

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento
para la preparación de bencilpirimidinas y a intermediarios
para ellas. Más particularmente, se refiere a un procedi-
miento y a intermediarios para preparar bencilpirimidinas
5. de la fórmula general I



11 NOV



319475

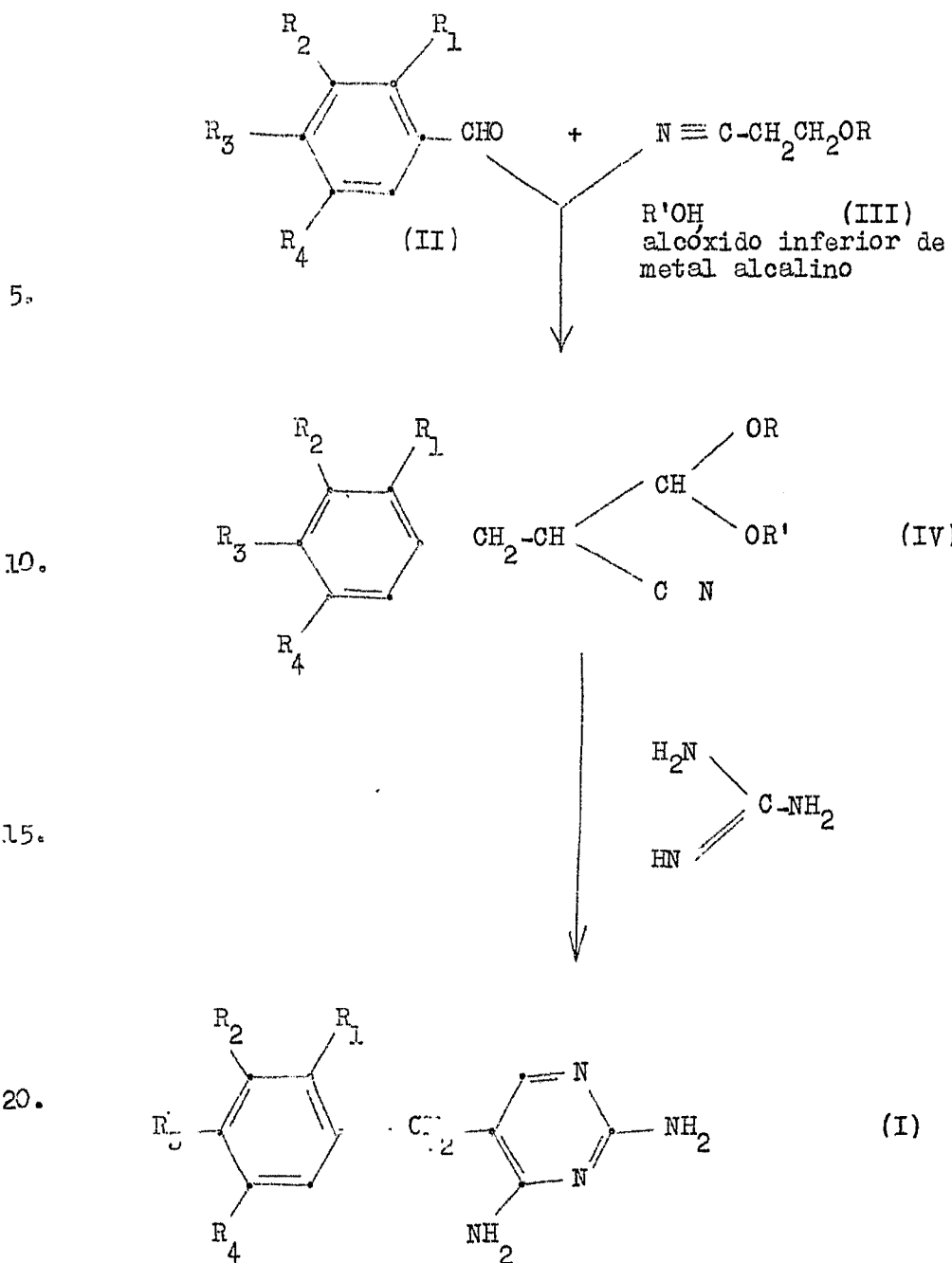
donde R_1 es cloro, metoxi o, de preferencia, hidrógeno o metilo; R_2 es hidrógeno, cloro o metoxi; y R_3 y R_4 son cada uno halógeno (cloro, bromo o flúor), metilo o alcoxi inferior.

5. Los compuestos de la fórmula I preparados por el procedimiento de este invento son útiles como agentes antibacterianos, particularmente para aplicaciones tópicas. También son útiles como agentes antibacterianos en combinación con las sulfonamidas antibacterianas, por ejemplo sulfisoxazol, sulfametoxazol, sulfadimetoxina, sulfaquinoxalina, etc. Por ejemplo, una dosis típica para adultos de una combinación de sulfisoxazol y un compuesto de la fórmula I para administración oral es 0,0 g de sulfisoxazol y 100 mg de un compuesto de la fórmula I es una forma de dosificación unitaria, por ejemplo pastilla, cápsula, suspensión acuosa, trocisco, etc., compuesta con los excipientes farmacéuticos usuales.

El procedimiento aquí expuesto se efectúa según el esquema reaccional siguiente:



319475



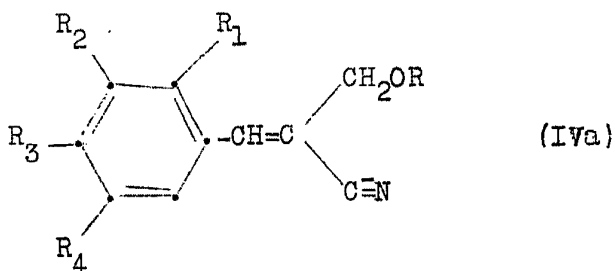


319475

En el esquema reaccional anterior R_1 a R_4 tienen el significado expuesto en la fórmula I; mientras que R y R' son grupos de alkilo inferior, de preferencia metilo.

La reacción anterior se lleva a cabo haciendo reaccionar

5. primeramente un aldehído de la fórmula II con un beta-alcoxi inferior-propionitrilo de la fórmula III, en presencia de un alcóxido inferior de metal alcalino, como metóxido sódico, etóxido potásico, etc., y un alcohol inferior de la fórmula R'OH, por ejemplo metanol, etanol, propanol, etc.. La temperatura de reacción no es crítica, pero se halla generalmente en la escala de 60 aproximadamente a 140°C aproximadamente. El producto obtenido de la reacción es un compuesto de la fórmula IV. En algunos casos se forma primeramente un intermediario de la fórmula IVa
- 10.
- 15.



20. el cual, sin embargo, se convierte con facilidad en un compuesto de la fórmula IV por tratamiento con R'OH en presencia



319475

de. un alcóxido inferior de metal alcalino, en condiciones prácticamente anhidras. La temperatura de reacción tampoco es crítica para esta etapa, y también aquí son aptas las temperaturas entre unos 60 y 140°C. El compuesto de la fórmula IV se hace reaccionar luego con guanidina en rendimiento casi cuantitativo, para formar un compuesto de la fórmula I.

Los aldehidos de la fórmula II son en su mayoría compuestos conocidos. Los compuestos que pueden ser nuevos pueden prepararse fácilmente por técnicas conocidas, por ejemplo mediante la reacción de Vilsmeier (Methoden der Organischen Chemie, Houben Weyl, 1954, volumen: Sauerstoffverbindungen II, parte I, pág. 29) o mediante el método de Rosenmund (Organic Synthesis, I.C., pág. 1332), etc. El procedimiento anterior tiene la ventaja significativa de permitir la preparación de los compuestos de la fórmula I con un rendimiento sorprendentemente más elevado que el de los procedimientos que se conocen para preparar los compuestos abarcados por la fórmula I, por ejemplo los procedimientos expuestos en la patente norteamericana nº 3.049.544.

La expresión "alkilo inferior" y la porción alquílica inferior de la expresión "alcoxi inferior", que aquí se emplean, debe entenderse que se refiere a grupos alquílicos de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo, heptilo, etc.



319475

El invento se comprenderá mejor a base de los ejemplos que siguen, los cuales se exponen con fines ilustrativos únicamente y no implican limitación para el invento.

E J E M P L O 1

5. Preparación de 2,4-dicimino-5-(2',4',5'-trimetoxibencil)-
-pirimidina

- En un matraz de tres tubuladuras y 2 litros de capacidad, equipado con agitador, termómetro y baño refrigerante, se depositaron 485 g (450 cc) de anhídrido acético. Se añadieron 32 g de ácido sulfúrico concentrado y se ajustó la temperatura a 35-40°. Luego se agregaron en pequeñas porciones y en un período de 45 a 60 minutos, 162 g de benzoquinona, a temperatura de 40-50°. De vez en cuando fue necesario enfriar el recipiente con agua fría. Cuando se hubo añadido toda la benzoquinona, se agitó la mezcla durante 30 a 45 minutos a 40-50° y luego se la dejó enfriar hasta 25° aproximadamente. Se vertió el contenido del matraz en 2,2 litros de agua helada, agitando; se filtró por succión, a 10°C, el precipitado blanco y se le lavó sobre el filtro, cada vez, con 300 cc de agua, a temperatura de 5 a 10°C.

Entretanto, se depositaron en un matraz de tres tubuladuras y 5 litros de capacidad, equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo, embudo de goteo y baño refri-



319475

- gerante, 600 cc de metanol y se añadió a este disolvente la torta triacetoxibencénica del filtro. Se añadieron a la mezcla 1420 g (1055 cc) de sulfato de dimetilo y se obtuvo una solución límpida y homogénea. Agitando y refrigerando
5. con agua helada, se instiló despacio en la mezcla una solución de 900 g de hidróxido sódico en 900 cc de agua. La temperatura se mantuvo a 38-44° por medio de refrigeración con agua helada y regulando la rapidez de adición del álcali. La operación requirió 2 1/2 horas aproximadamente. Cuando se hubo
10. añadido todo el álcali, se prosiguió la agitación a 40-45° durante 30 minutos y se reemplazo la refirgeración por un calentador de serpentín de vidrio. Se calentó entonces la mezcla y en agitación durante 30 minutos. Se formó en el matraz un precipitado blancuzco y denso de sales sódicas. Se dejó reposar la mezcla durante la noche y luego se la virtió en 3
15. litros de agua helada. Las sales se disolvieron y se extrajo la solución a fondo por cuatro veces con 500 cc de benceno cada vez y agitando bien. Las capas bencénicas combinadas se lavaron dos veces con 200 cc de agua, se secaron sobre sulfato sódico y se destilaron en vacío y en baño de agua para eliminar el benceno. El residuo destiló en vacío a 122-124° y 8-10
20. mm (128° a 12 mm) en forma de un aceite límpido e incoloro,
- En un matraz de tres tubuladuras y 1 litro de capacidad, equipado con agitador, condensador de reflujo, termómetro
25. embudo de goteo y sumergido en un baño de agua helada, se depo-

11 NOV



319475

- sitaron 101 g (0,6 moles) de 1,2,4-trimetoxibenceno y 55 g (0,65 moles) de dimetilformamida. Se instilaron en la mezcla, a 20°, agitando bien y ^{en} un período de 30 a 45 minutos, 115 g (0,75 moles) de oxiclорuro fosforoso. Terminada la adición
5. del oxiclорuro fosforoso, se apartó el baño refrigerante y se reemplazó por un serpentín calefactor. La temperatura subió espontáneamente hasta 50-55° y, cuando hubo remitido la reacción espontánea, se calentó la mezcla a 95° durante 2 1/2 horas. Luego se dejó enfriar la solución hasta 25° y se la vertió en
10. 300 g de hielo más 200 g de agua en un vaso de precipitado de 2 litros. Agitando, se agregaron 200 g de acetato sódico (hidrato triple) en porciones, hasta obtener un pH de 5. Se prosiguió la agitación, refrigerando con agua helada, durante 2 horas, con lo que se originó una cristalización gruesa de
15. un blanco cremoso. Se filtró por succión la masa cristalina, se la exprimió sobre el filtro y se la lavó sobre el filtro, por dos veces, con 100 cc de agua enfriada con hielo. El 2,4,5-trimetoxibenzaldehído bruto así obtenido se secó en vacío sobre CaCl₂ a la temperatura ambiente. El producto, que
20. funde a 109-111°, es suficiente puro para la etapa siguiente. Una muestra pura recristalizada en agua funde a 112-114°.

- En un matraz de tres tubuladuras, equipado con agitador, condensador de reflujo y camisa calefactora se disolvieron
- 5,2 g de sodio en 260 cc de metanol. Se agregaron 42 g
25. (0,425 moles) de beta-etoxipropionitrilo y 42 g (0,0214 moles)



319475

- de 2,4,5-trimetoxibenzaldehído y se sometió la mezcla a reflujo por 12 a 15 horas (durante la noche). Después de dejar que la mezcla se enfriara un poco, se agregaron 80 cc de una solución metanólica al 40-50% de guanidina (solución preparada agitando 61 g de clorhidrato de guanidina en una solución de 14,5 g de sodio en 200 cc de metanol, filtrando por succión para apartar el cloruro sódico precipitado, lavando el precipitado por dos veces con 50 cc de metanol y evaporando el filtrado en vacío, hasta 80 cc, con exclusión del anhídrido carbónico).
5. Luego se sometió la mezcla a reflujo y agitación durante 4 horas, se agregaron cristales de siembra del producto y se prosiguieron el reflujo y la agitación durante 12 horas, La cristalización se completó dejando reposar la mezcla a 0-5° durante 24 horas, con exclusión del anhídrido carbónico. Se filtraron los cristales por succión, se suspendieron con 40 cc de metanol frío y se volvieron a filtrar por succión, Luego se lavaron sobre el filtro, consecutivamente, con 20 cc de agua, 10 cc de metanol y 40 cc de éter. El material presentó un punto de fusión de 208-210° y resultó de color amarillento.
- 10.
- 15.
- 20.

- Para purificarlo, se suspendieron 27,5 g del material bruto, a 80-90°, en 200 cc de agua y se añadieron 10 cc de ácido acético. Se enfrió la solución amarilla hasta 10-15° y se agregaron 35 cc de ácido acético más. Se produjo rápidamente una cristalización blanca y densa del acetato.
- 25.



319475

- Se filtraron por succión los cristales, se exprimieron a fondo sobre el filtro y se lavaron por dos veces sobre el filtro con 20 cc cada vez de ácido acético acuoso al 15%, enfriado con hielo. Se disolvió la torta del filtro en
5. 150 cc de agua caliente, se trató la solución con carbón y se precipitó del filtrado el producto por adición gradual de 50 cc de solución de hidróxido sódico al 30%. El producto se depositó en forma de un polvo cristalino blanco y arenoso. Después de enfriamiento, se filtraron los cristales por suc-
10. ción, se lavaron con agua hasta eximirlos de álcali y se secaron; punto de fusión, 212-213°.

- El producto bruto se recuperó además de las aguas madres del acetato por evaporación en vacío, disolviendo el residuo en 50 cc de agua caliente y precipitando con 25 cc de
15. solución acuosa al 30% de hidróxido sódico.

E J E M P L O 2.

Preparación de 2,4-diamino-5-(2,4,5-triclorobencil)pirimidina

- A una mezcla de metilato sódico (a base de 6,9 g = 0,3 equivalentes de sodio en metanol) y 51 g (0,6 moles) de
20. beta-metoxipropionitrilo se añadieron 62,85 g (0,3 moles) de 2,4,5-triclorobenzaldehído y se sometió la solución a reflujó durante 5 horas. Después de añadir 60 cc de agua para cristalizar el producto, se enfrió la solución y se la dejó en reposo a 0-5° durante la noche. Se filtraron los



319475

- cristales por succión, se exprimieron y se lavaron sobre el filtro por dos veces con 50 cc cada vez de metanol al 80%, frío. Se obtuvieron así 55 g (10% de la teoría) de dimetil-acetal bruto de 2,4,5-tricloro-2'-ciano-2',3'-
5. -dihidro-cinamaldehído. Después de recristalización en 150 cc de metanol, se obtuvieron 46 g (50%) de agujas blancas de dimetil-acetal de 2,4,5-tricloro-2'-ciano-2',3'-dihidro-cinamaldehído, fundentes a 77-78°;
10. 30,85 g (0,1 mol) de dimetil-acetal de 2,4,5-tricloro-2'-ciano-2',3'-dihidrocinamaldehído se sometieron a reflujo con 200 cc de solución metanólica 1-n de guanidina, por 2 horas y agitando. Se destiló por completo el metanol, al final en un baño de aceite a 110-120°. El residuo cristalino, ligeramente decolorado, se suspendió en agua, se filtró por
15. succión y se lavó sobre el filtro con un poco de alcohol y éter. Se disolvió el residuo cristalino en una solución hirviente de 120 cc de ácido acético y 350 cc de agua y se trató la solución con carbón en caliente. El filtrado incoloro depositó, con el enfriamiento, un acetato cristalizado.
20. Sin recuperar este último, se alcalinizó el filtrado con una solución de 100 g de hidróxido sódico en 300 cc de agua, se filtró el producto por succión, se le lavó con agua y se le secó. Se obtuvieron 30,5 g (95% de la teoría) de 2,4-diamino-5-(2,4,5-triclorobencil)-pirimidina, de punto de fusión
25. 248°.



319475

EJEMPLO 3

Preparación de 2,4-diamino-5-(3,4,5-triclorobencil)-pirimidina

- Se mezclaron y sometieron a reflujo y agitación durante 4 horas 40 g (0,191 moles) de 3,4,5-triclorobenzaldehído, 34 g (0,4 moles) de beta-metoxipropionaldehído y una solución de sodio en metanol (4,4 g de sodio = 0,19 átomos en 100 cc de metanol). La solución pardusca se diluye con 200 cc de agua y se extraja con éter el aceite precipitado. Después de evaporar el éter, se fracciona el residuo en vacío. A 155-170°/11 mm se destilaron 10 g (25%) de alcohol 3,4,5-triclorobencílico, que se solidificó en el colector. Una muestra recristalizada en heptano fundió a 111-112°. A 195-208°/11 mm siguieron 20 g (35%) de dimetil-acetal de 3,4,5-tricloro-2'-ciano-2'-3'-dihidrocinaldehído, que cristalizó con el reposo. Una muestra recristalizada en metanol fundió a 85-86°.

- 15 g (0,05 moles) de dimetil-acetal bruto de 3,4,5-tricloro-2'-ciano-2',3'-dihidrocinaldehído se sometieron a reflujo con 100 cc de solución metanólica 1-molar de guanidina, durante 2 horas, y luego se destiló el disolvente por completo en el curso de 2 horas. El residuo sólido, cristalino, se suspendió con agua y se filtró por succión. Para purificarlo, se le transformó en el acetato bien cristalizado por suspensión con 100 cc de ácido acético acuoso al 20%, caliente enfriamiento y filtración por succión. La base libre, 2,4-diamino-5-



319475

- (3,4,5-triclorobencil)-pirimidina. liberada del acetato con un exceso de solución de hidróxido sódico, fundió a 285-286° El rendimiento ascendió a 13,5 g, lo que corresponde al 86% del teórico. Una muestra secada a 80° se reveló en el análisis
5. como un monohidrato.

E J E M P L O 4

Preparación de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)pirimidina

- Con reflujo y agitación, se disolvieron 6 g (0,26 átomos) de sodio en 300 cc de metanol. Se añadieron 47,5 g (0,55 moles) de beta-metoxipropionitrilo y 98 g (0,5 moles) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído y se sometió la mezcla a reflujo suave durante 4 horas. Luego se enfrió la mezcla y se añadieron 150 cc de agua. El producto cristalizó rápidamente. Se dejó proseguir la cristalización a 5-10°, agitando, durante 1 hora. Se filtró el producto por succión y se le lavó sobre el filtro con 200 cc de metanol al 60%, enfriado con hielo, Se secó al aire el material bruto y se le utilizó, sin purificación, para las etapas ulteriores. Fundió a 78-80°. Una muestra pura, recristalizada en metanol, fundió a 82°. El rendimiento de 3,4,5-trimetoxi-2'-metoximetiloinamonitrilo fue de 92 g, lo que corresponde al 70% del teórico.
- 10.
- 15.
- 20.

Se disolvieron 19 g (0,83 átomos) de sodio en 300 cc de metanol, se agregaron 106 g de 3,4,5-trimetoxi-2'-metoxi-



319475

- metilcinnamitrilo y se sometió la mezcla a reflujo suave durante 24 horas. Se vertió la solución, que se había suelto de color pardo, en 1 litro de agua y el aceite precipitado se extraja repetidamente con benceno. Las capas bencénicas combinadas (500 a 700 cc) se lavaron por tres veces con 500 cc de agua. Luego se eliminó el benceno por evaporación en vacío y en baño de agua y se destiló en vacío el aceite residual, de color pardo y punto de ebullición 215-225°/11 mm. Este aceite, límpido y viscoso, que era el dimetil-acetal de
5. 3,4,5-trimetoxi-2'-ciano-dihidrocinamaldehído, pesó 83 g (71% de la teoría) y manifestó un $n_D^{23} = 1,5230$. Se solidificó con el reposo. Una muestra recristalizada en metanol fundió a 69-70° y manifestó una fuerte depresión del punto de fusión con el material de partida; $n_D^{25} = 1,5190$.
10. 31.5 g (0,107 moles) de dimetil-acetal de 3,4,5-trimetoxi-2'-ciano-dihidrocinamaldehído se sometieron a reflujo con 200 cc de solución metanólica de guanidina (que contenía 0,25 moles de guanidina) durante 2 horas. Se destiló por completo el metanol con agitación, al final en un baño de
15. 110-120°, hasta que el residuo se solidificó por completo formando una masa cristalina amarillenta. Después de dejarla enfriar, se la suspendió con 100 cc de agua, se la recogió por filtración en vacío y se la secó. El rendimiento de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)pirimidina ascendió a 28 g
20. (91% del teórico). El material presentó el punto de fusión correcto de 199-200° y resultó, sin embargo, decolorado en
- 25.



319475

forma amarillenta.

- A 60° y agitando, se añadieron 20 g del producto anterior a 30 cc de ácido sulfúrico 3-n. Se templó la solución, agitando, hasta 5-10°. Se recogió, por filtración en vacío, el sulfato cristalino y se le lavó dos veces sobre el filtro con 10 cc cada vez de ácido sulfúrico acuoso 3-n, frío. Del filtrado se recuperaron 1,3 g (6,5%) de material decolorado, fundente a 195-196° y que puede añadirse a las partidas de purificación siguientes. Se disolvió el sulfato del filtro en 200 cc de agua caliente, se trató la solución, en caliente, con carbón y se precipitó el producto, por adición gradual de una solución de 20 g de hidróxido sódico en 40 cc de agua y enfriando, del filtrado incoloro y limpio. Se filtró el precipitado por succión y se le lavó a fondo con agua sobre el filtro. El material blanco (17,5 g = 88%) mostró el punto de fusión correcto de 200-201°.

E J E M P L O 5

Preparación de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)pirimidina

- Se sometieron a reflujo y agitación durante 4 horas 166 g (1 mol) de aldehído verátrico, 95 g (1,1 mol) de metoxipropionitrilo y solución metanólica de metilato sódico (11 g de sodio disueltos en 400 cc de metanol absoluto). La solución cristalizó con el enfriamiento hasta 0° y la siembra.



319475

Se filtraron los cristales por succión y se lavaron sobre el filtro con 200 cc de metanol al 60%, enfriado con hielo. El material secado al aire, 3,4-dimetoxi-2'-metoximetil-cinam-

5. nitriilo, pesó 147 g. Diluyendo el filtrado con agua, extrayendo con benceno y destilando en vacío (punto de ebullición = 190-208°) se recuperó una segunda cosecha de 35 g, lo que elevó el rendimiento al 77,5%. Una muestra recristalizada en metanol para identificación y análisis fundió a 75°; $n_D^{25} = 1,5862$.

10. Se sometieron a reflujo y agitación durante 24 horas 180 g (0,775 moles) de 3,4-dimetoxi-2'-metoximetil-cinamonitrilo y solución metanólica de metilato sódico (37 g = 1,6 átomos de sodio disueltos en 600 cc de metanol absoluto). Se diluyó la solución, de color pardo, con

15. 1,5 litros de agua y se extrajo con 500 cc de benceno el aceite precipitado. Se lavó la capa bencenica repetidamente con agua que contenía pequeñas cantidades de ácido acético y se evaporó el benceno en vacío. El residuo, dimetil-acetal de 3,4-dimetoxi-2'-cinmodihidrocinnalدهido, destiló a

20. 205-210° en forma de un aceite incoloro, que se solidificó en el colector con el reposo. El rendimiento de 152 g correspondió al 74,5% del teórico. Para caracterización del compuesto y análisis se recristalizó una muestra en metanol; $n_D^{25} = 1,5235$; punto de fusión, 50-51°.

25. 26,5 g (0,1 mol) de dimetil-acetal de 3,4-dimetoxi-



319475

5. -2'-cianodihidrocinamaldehído se sometieron a reflujo con 250 cc de una solución metanólica 1-n de guanidina durante 2 horas, y luego se destiló el disolvente por completo en el curso de 2 horas. El residuo cristalino se suspendió con 100 cc de agua y se lavó sobre el filtro con un poco de alcohol y éter. El rendimiento de 24,5 g correspondió al 95,5% del teórico. El producto, 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-bencil)pirimidina, mostró el punto de fusión correcto de 233 °.

10. E J E M P L O 6

Preparación de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-2-metilbencil)-
-pirimidina

15. Se sometieron a reflujo y agitación, durante 4 horas, 90 g (0,5 moles) de 4,5-dimetoxi-2-metilbenzaldehído, 50 g (0,59 moles) de metoxipropionitrilo y una solución metanólica de metilato sódico (5,5 g de sodio disueltos en 150 cc de metanol). Se vertió la solución en 1 litro de agua y se extrajo con benceno. Se lavó con agua la capa bencénica, se evaporó el disolvente en vacío, en baño de agua, y se destiló el residuo a 200-208°. El producto, 4,5-dimetoxi-2-metil-2'-
20. -metoximetilcinamonitrilo, aceite amarillento, se solidificó con el reposo. El rendimiento de 103 g correspondió al 83% del teórico. Una muestra recristalizada en metanol fundió a 68-69°; $n_D^{25} = 1,5823$.



319475

283 g (1,145 moles) de 4,5-dimetoxi-2-metil-2-metoxi-metilcinamonitrilo se sometieron a reflujo con una solución metanólica de metilato sódico (53 g = 2,29 átomos de sodio disueltos en 800 cc de metanol absoluto) durante 24 horas. Se

5. virtió la solución, de color pardo, en 1,5 litros de agua y se extrajo con benceno el aceite precipitado. Se lavó la capa bencénica repetidamente con agua que contenía un poco de ácido acético. Se evaporó el benceno en vacío, en baño de agua, y se destiló el residuo a 205-210°. El destilado incoloro se
10. solidificó con el reposo. El rendimiento de 250 g de dimetil-acetal de 4,5-dimetoxi-2-metil-2'-cianodihidrocinamaldehido correspondió al 78% del teórico. Una muestra recristalizada en metanol fundió a 60-61°; $n_D^{24} = 1,5228$.

15. 55,8 g (0,2 moles) de dimetil-acetal de 4,5-dimetoxi-2-metil-2'-cianocinamaldehido se sometieron a reflujo con 250 cc de una solución metanólica de guanidina 1-molar durante 2 horas, y luego se destiló por completo el disolvente. El residuo cristalino, 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-2-metilbencil)pirimidina, se suspendió con 100 cc de agua, se filtró por succión
20. y se lavó con un poco de alcohol enfriado con hielo y con éter. El rendimiento de 47 g correspondió al 86% del teórico. El material fundió a 233°. Después de recristalización en alcohol (1 g en 30 cc), el punto de fusión se mantuvo invariable.



319475

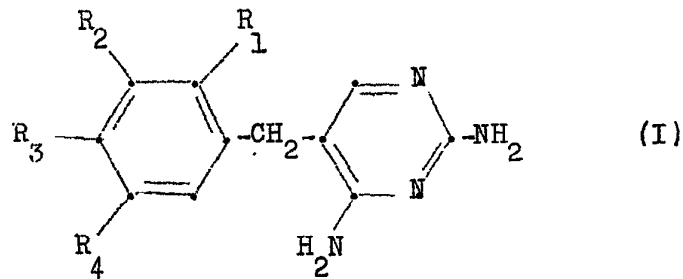
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses núms. 410.710 del 12.11.64, 454.168 del 7.5.65 y 470.917 del 9.7.65, existiendo en ellas unidad de invención.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de bencilpirimidinas de la fórmula general

10.



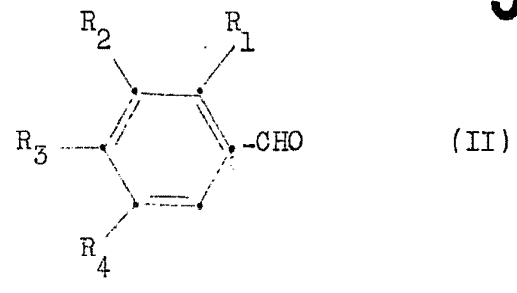
15.

donde R_1 es hidrógeno, metilo, cloro o metoxi;
 R_2 es hidrógeno, cloro o metoxi y R_3 y R_4 son cada uno halógeno, metilo o alcoxi inferior, caracterizado porque comprende las etapas de:

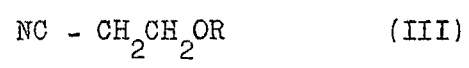
(a) hacer reaccionar un aldehido de la fórmula general



319475

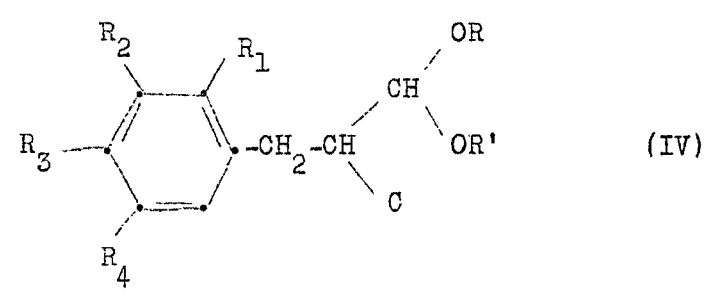


con un compuesto de la fórmula general



10. en presencia de un alcóxido inferior de metal alcalino y un alcohol inferior de la fórmula R'OH, para formar un compuesto de la fórmula

15.





319475

y (b) hacer reaccionar dicho compuesto de la fórmula IV con guanidina, para obtener un compuesto de la fórmula I,

siendo en las fórmulas anterior el significado

5. de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 el mismo que se ha expuesto para el compuesto de la fórmula I, mientras que R y R' son alkilo inferior.

10. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula II es el 2,4,5-trimetoxi-benzaldehído o el 2,4,5-triclorobenzaldehído.

15. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula II es el 3,4,5-triclorobenzaldehído, el 3,4,5-trimetoxibenzaladehído, el 3,4-dimetoxibenzaldehído o el 4,5-dimetoxi-2-metilbenzaldehído.

20. 4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el alcóxido inferior de metal alcalino es el metilato sódico y el alcohol inferior es el metanol.



319475

5. Un procedimiento para la preparación de bencilpirimidinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de veintidos hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a 11 de Noviembre de 1965

p.a.

JAIME ISERN