



336945

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

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

formulada el 17 de Febrero de 1967, con el nº 336.945

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra,

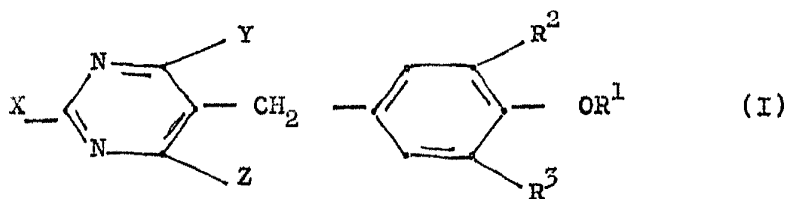
por:

" UN METODO DE PREPARAR 5-BENCIL-PIRIMIDINAS "

La presente invención se refiere a un nuevo método para preparar 5-bencilpirimidinas.

Según la presente invención, se proporciona un método para preparar una 2,4-diamino-5-bencilpirimidina de fórmula (I):

5

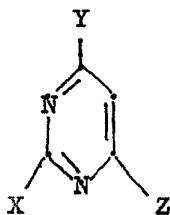


10



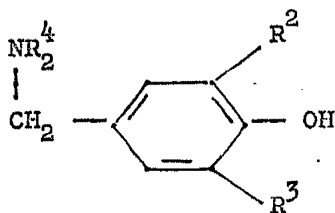
donde X e Y son iguales o diferentes, y cada una es un grupo amino o un grupo hidroxilo; Z es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que contiene no más de 4 átomos de carbono, un grupo hidróxilo, o un grupo amino sustituido o no sustituido, incluyéndose en dicho grupo amino sustituido los grupos amino cíclicos, tales como grupos piperidino o grupos morfolino; R¹ es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno; y R² y R³ son iguales o diferentes, y cada una es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alcoholo o un grupo alcoxí, conteniendo cada uno de dichos grupos alcoholo y alcoxí no más de 4 átomos de carbono; el cual método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

15



(IV)

20 donde X, Y y Z son según se ha definido antes, con una base de Mannich, de fórmula (II):

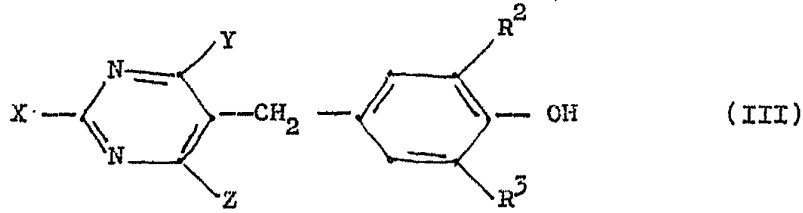


(II)

25

donde R² y R³ son según se han definido antes, y NR₂⁴ es un grupo dialcoholamino o un grupo amino cíclico, para producir un compuesto de fórmula (III):

336945



5

donde X, Y, Z, R² y R³ son según se han definido antes, compuesto que, opcionalmente, se puede hacer reaccionar con un compuesto R¹Q, donde Q es un átomo o grupo reactivo, por ejemplo halógeno, bajo condiciones básicas, para producir un compuesto de fórmula (I).

10

Los compuestos de fórmula (I) son particularmente valiosos por su marcada acción antibacteriana. Por ejemplo, la 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'- trimetoxiben- cil)-pirimidina, que también es conocida como Trimethoprim, es muy activa como compuesto antibacteriano, y ha presentado valor práctico. Este tipo de compuesto, y otros métodos de preparación, están descritos en las memorias descriptivas de las patentes nos. 734.801, 875,562, 920.412 y 957.797. Así, el método anterior se prefiere cuando X e Y son, cada una, grupos amino primarios, Z es un átomo de hidrógeno, R¹ es un grupo metilo, y R² y R³ son, cada una, grupos metoxi.

15

20

Un subgrupo importante de los compuestos de fórmula (I) es aquel en el que X e Y son, cada una, grupos amino primarios, Z es un átomo de hidrógeno, R¹ es un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado, que contiene no más de 4 átomos de carbono, y R² y R³ son según se han definido antes.

25

Los compuestos de la anterior fórmula (III) son nuevos, y se ha hallado que poseen gran actividad anti

30



bacteriana. Así, la presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (III).

La 2,4-diamino-5-(3', 5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-pirimidina es un compuesto preferido de fórmula (III), y se ha hallado, en ensayos de laboratorio, que posee una actividad antibacteriana similar a la del Trimethoprim. Se ha hallado que este compuesto de fórmula (III) es poco absorbido en el conducto digestivo, y por tanto es particularmente útil en el tratamiento de infecciones bacterianas del conducto digestivo, tal como disenterías bacterianas, y en aplicación tópica a infecciones superficiales.

La reacción entre el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (II) requiere usualmente una temperatura moderadamente elevada, por ejemplo de al menos 130°C. Por encima de 200°C puede haber una descomposición excesiva, y, por tanto, el intervalo de temperaturas preferido para esta reacción es de 130 a 200°C. Además, esta reacción tiene lugar preferiblemente en presencia de al menos un equivalente de una base tal como ión metóxido. También es deseable un disolvente para esta reacción, y el disolvente elegido debe cumplir con los siguientes requisitos, en el caso ideal: (1) el disolvente debe tener un punto de ebullición por encima o dentro del intervalo de temperaturas preferido, de 130 a 200°C, para que se pueda evitar el uso de aparatos a presión; (2) el disolvente debe ser capaz de disolver a los reaccionantes; y (3) el disolvente no debe reaccionar químicamente con los reaccionantes.

Los glicoles cumplen con los anteriores requisitos, y el etilénglicol, propilénglicol, trimetilénglicol

336945



28

y glicerina son adecuados, todos ellos. El etilénglicol (p.eb. de 198 a 200°C) es barato, y se prefiere en la práctica. Esta reacción se puede efectuar en atmósfera inerte, por ejemplo de nitrógeno, aunque esto no es condición esencial. La atmósfera inerte sirve para arrastrar y eliminar el compuesto NR_2^H , donde NR_2^H es según se ha definido antes, que se forma durante la reacción y es eliminado. Por tanto, la naturaleza exacta del grupo NR_2^H no es crítica, aunque lo más frecuente es que sea dimetilamino, por razones de conveniencia.

Un compuesto de fórmula (III) se puede presentar, para su uso como antibacteriano, en asociación con un vehículo farmacéuticamente adecuado. El compuesto se puede presentar ventajosamente en unidades discretas, tal como tabletas, cápsulas, sellos, ampollas o supositorios, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto. El compuesto se puede presentar también como polvo o gránulos, como solución o suspensión en un líquido acuoso, no acuoso o emulsificado, o como ungüento. Para su uso parenteral, las formulaciones de la invención se pueden hacer por cualquiera de los métodos de farmacia, y se pueden incluir uno o más de los siguientes ingredientes accesorios: diluyentes, solutos, tampones, productos para dar sabor, aglutinantes, dispersantes, tensoactivos, espesantes, lubricantes y materiales de revestimiento, conservadores, antioxidantes, bacteriostatos, bases de supositorio y de ungüento, y cualquier otro excipiente aceptable.

Según la presente invención se proporciona:

(a) un método para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende la reacción aquí definida; (b) un compuesto



de fórmula (III), según se define aquí; (c) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III), como ingrediente activo, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable; (d) un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende la mezcla de un compuesto de fórmula (III) con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención es ilustrada por los siguientes ejemplos.

10 EJEMPLO I

Preparación de 2,6-dimetoxi-4-(N,N-dimetilaminometil)-fenol

Se añadió lentamente 2,6-dimetoxifenol (92 g) a una mezcla de ácido clorhídrico 2N (315 ml), dimetil amina acuosa al 25% (150 ml) y solución acuosa de formaldehído al 37% (81 g). Tuvo lugar una reacción exotérmica, y la mezcla se hizo de color púrpura. Se añadió dimetilamina acuosa al 25% (50 ml) adicional, y se dejó reposar la solución durante la noche. Se aisló el producto por evaporación del disolvente. El sólido color canela resultante se lavó bien con éter, seguido por recristalización con etanol. Esto produjo clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-(N,N-dimetilaminometil)-fenol, en forma de cristales blancos que fundían a de 224 a 224,2°C (desc.).

25

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

Una mezcla de 2,4-diaminopirimidina (3,3 g), clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-(N,N-dimetilaminometil)-fenol (7,43 g), metóxido sódico (1,62 g) y glicol (40 ml) se

30



calentó bajo nitrógeno en un baño de aceite a 150°C durante 4 horas, durante el cual tiempo se desprendió dimetilamina. Se eliminó el disolvente, y el material residual se recrystalizó luego 2 veces con dimetilformamida, lo que produjo 2,4-diamino-5-(3', 5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-
5 pirimidina en forma de cristales blancos que se descomponían a de 265 a 270°C.

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

Se añadió yoduro de metilo (1,42 g) a una solución de 2,4-diamino-5-(3', 5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-
pirimidina (2,76 g) en metanol acuoso al 40% (35 ml) más una solución metanólica 3,2 N de hidróxido potásico (4, 5
15 ml). Se dejó reposar la mezcla en un frasco tapado, a temperatura ambiente, durante 72 horas, tras lo cual se eliminó el disolvente y se sometió el residuo a extracción con agua, para eliminar impurezas. La recrystalización con
etanol produjo cristales de 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-tri-
20 metoxibencil)-pirimidina, que fundía a de 197 a 199°C, y que era idéntica en todos los sentidos con el producto preparado por otras vías de síntesis (B. Roth, E.A. Falco, G.H. Hitchings y S.R.M. Bushby, J. Med. Pharm. Chem., 5, 1103, 1962).

25 EJEMPLO 2

Preparación de 2-amino-4-hidroxi-5-(3', 5'-
-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-pirimidina

Una mezcla de isocitosina (12,1 g), clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-dimetilaminometilfenol (27 g), metilato sódico (5,9 g) y etilénglicol (110 ml) se calentó
30



a 150°C durante 2 horas. Se hizo pasar nitrógeno a través de la solución, y la dimetilamina que se desprendió se recogió en ácido. La reacción fué interrumpida cuando se había recogido aproximadamente el 90% de la cantidad teórica de dimetilamina. La mezcla fué enfriada y vertida en agua. El precipitado resultante se aisló y lavó bien con agua, tras lo cual se secó. Se extrajo el sólido varias veces, con etanol caliente. Al entrar a baja temperatura, los extractos depositaron precipitados cristalinos que fueron combinados. Este material se sometió a extracción con ácido clorhídrico diluido. La neutralización de la solución ácida produjo un sólido gris claro que fué recristalizado varias veces con etanol que contenía un poco de metilcellosolve, seguido por cristalización con una mezcla de acetona y agua (60:40). Así se produjo 2-amino-4-hidroxi-5-(3', 5'-dimetóxi-4'-hidroxibencil)-pirimidina en forma de hidrato, que se sinterizó y se hizo espumoso a 150°C. Este compuesto fué metilado luego con yoduro de metilo, usando el método del Ejemplo I, produciendo 2-amino-4-hidroxi-5-(3', 4', 5'-trimetoxibencil)-pirimidina, que luego fué clorada y aminada según el método descrito por B. Roth, E.A. Falco, G.H. Hitchings y S.R.M. Bushby (J. Med. Pharm. Chem., 5, 1103, 1962), produciendo 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxibencil)-pirimidina. Este producto fundió a de 197 a 199°C, y por lo demás fué idéntico al producto del Ejemplo I.

EJEMPLO 3

Preparación de 5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-uracilo

Una mezcla de uracilo (22,4 g), clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-dimetilaminometilfenol (49,5 g), metilato



sódico (11,9 g) y etilén-glicol (300 ml) se calentó a 150°C durante 4 horas, bajo nitrógeno. La mayor parte del disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se recogió en etanol, se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado, y se
5 vertió en un exceso de éter. El precipitado blancuzco resultante se aisló y purificó por recristalización con metilcellosolve. Así se obtuvo 5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-uracilo, que fundió a de 241 a 242°C (desc.).

EJEMPLO 4

10 Preparación de 2,4,6-triamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-pirimidina

Una mezcla de 2,4,6-triaminopirimidina (2,5 g), clorhidrato de 2,6-dimetoxi-4-dimetilaminometilfenol (4,95 g), metilato sódico (1,1 g) y etilén-glicol (70 ml)
15 se calentó durante 2 horas bajo nitrógeno, en un baño de aceite a 150°C. Durante este tiempo se desprendió más del 92% de la cantidad teórica de dimetilamina. Se formó en la solución un precipitado blanco. Después de enfriar a baja temperatura se aisló el precipitado, y se lavó bien con a-
20 gua. Luego se recristalizó con dimetilformamida, seguido por conversión al clorhidrato, por adición de una cantidad equivalente de ácido clorhídrico concentrado, a una solución en etanol, seguido por adición de un poco de éter. Después de recristalizar con una mezcla de etilcellosolve
25 y éter, el producto blanco, clorhidrato de 2,4,6-triamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-pirimidina, se descompuso entre 287 y 289°C.

EJEMPLO 5

30 Preparación de 2,4-diamino-6-piperidino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-pirimidina



Se trató 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina de la forma descrita en el Ejemplo 4, produciendo 2,4-diamino-6-piperidino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-pirimidina.

5 EJEMPLO 6

Preparación de 5-(3', 5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-6-metiluracilo

Se trató 6-metiluracilo de la forma descrita en el Ejemplo 3, produciendo 5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-6-metiluracilo.

10 EJEMPLO 7

Preparación de 2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-6-hidroxipirimidina

Se trató 2,4-diamino-6-hidroxipirimidina de la forma descrita en el Ejemplo 4, produciendo 2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-6-hidroxipirimidina.

15 EJEMPLO 8

Tabletas

Por un procedimiento de granulación en húmedo y de compresión, se formó una tableta con una mezcla de 2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-pirimidina (50 mg), lactosa B.P. (100 mg), almidón B.P. (20 mg), polivinilpirrolidona (2 mg) y estearato de magnesio B.P. (5 mg).

20 EJEMPLO 9

Preparación tópica

Se incorporó 2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil)-pirimidina en una parafina blanca blanda, de forma que aquella constituía el 2% de la mezcla. Una preparación estéril de esta fórmula es adecuada para uso

oftálmico.



Ejemplo 10

5 Se disolvió una mezcla de 2,4-diamino-5- /3,5'-
dimetoxi-4'-hidroxibenzil/- pirimidina (2,76 g.), bromuro
de alilo(1,21g), e hidróxido potásico (0,6 g.) en una mez-
cla de metanol (30 ml.) y agua (10 ml.) por calentamiento en
un baño de vapor de agua durante 30 minutos, Se dejó repo-
sar la mezcla en un matraz taponado, a temperatura ambien-
10 te, durante tres días. Apareció un precipitado blanco, que
se aisló y recristalizó a partir de una mezcla de etanol y
agua. Se obtuvo así 2,4-diamino-5- / 3', 5'-dimetoxi-4'-
aliloxibenzil / pirimidina, con punto de fusión a 193-194°C.

Ejemplo 11

15 Se trató 2,4-diamino5- /3', 5'-dimetoxi-4'-hidro-
xibencil / pirimidina con bromuro de benzilo en la manera
descrita en el ejemplo, 1 para producir 2,4-diamino-5-
/3', 5'-dimetoxi-4'-benziloxibenzil/ pirimidina, que fundió
20 a 162-164°C después de recristalización a partir de etanol
diluido.

Ejemplo 12

25 La reacción de 2,4-diamino-5- /3',5'-dimetoxi-
4'-hidroxibenzil/ pirimidina con 1-bromo-2-cloroetano se rea-
lizó en esencialmente la misma manera que se describe en el
ejemplo 2. Se produjo así 2,4-diamino-5- / 3', 5'-dimetoxi-
4-(beta-cloroetoxi) benzil / pirimidina. Cuando se recris-
talizó a partir de etanol diluido, se fundió a 177-178°C.

30

336945



Ejemplo 13

5 Se obtuvo, dejando en reposo el bromuro de hexi-
lo con 2,4-diamino-5- /3', 5'-dimetoxi-4'-hidroxibencil/
pirimidina durante 7 días en la manera descrita en el ejem-
plo 1 seguido por calentamiento en el baño de vapor de agua
durante un corto período de tiempo, 2,4-diamino-5- /3',
5'-dimetoxi-4'-hexiloxibenzil / pirimidina. Esta fundió
a 158-159°C después de recristalización a partir de eta-
nol diluido.

10

Ejemplo 14

En una reacción similar a la descrita en el ejem-
plo 2, se empleó bromuro de octilo como agente de alcohili-
lación, y se produjo 2,4-diamino-5- /3', 5'-diamino-4'-
octiloxibenzil / pirimidina. Esta sustancia fundió a
163°C después de recristalización a partir de etanol.

10

Ejemplo 15

20 Se calentó una mezcla de 2,4-diamino-5- /3', 5'-
dimetoxi-4'-hidroxibenzil / pirimidina (2,76 g.), de 1-
bromo-3-cloropropano (1,73 g.) e hidróxido potásico (0,6 g.)
bajo un reflujo con metanol(40 ml)y agua (10 ml) durante
un período de dos horas. La mezcla se filtró para eliminar
las trazas de material insoluble y se eliminó el disolven-
te. Se lavó el residuo con agua fría y se recristalizó a
partir de metanol diluido, proporcionando 2,4-diamino-5-
25 /3', 5'-dimetoxi-4'- (gamma-cloropropiloxi) benzil / pi-
rimidina pura, con punto de fusión entre 179 y 180°C.

25

30

336945



Ejemplo 16

5

Se realizó la alcoholación de 2,4-diamino-5-
[3',5p-dimetoxi-4'-hidroxibenzil] pirimidina con cloru-
ro de 3,4,5-trimetoxibenzil de una manera similar a la des-
crita en el ejemplo 6, y se produjo así 2,4-diamino-5-
[3', 5'-dimetoxi-4'-(3", 4", 5"-trimetoxibenziloxi) ben-
zil] pirimidina. Esta fundió a 164-165°C después de re-
cristalización a partir del etanol.

10

Ejemplo 17

Se preparó 2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-
butoxibenzil) pirimidina (punto de fusión 163-164°C) de
una manera similar a los ejemplos anteriores.

15

Ejemplo 18

20

Se disolvió 3,4-diamino-6-metil-5-(3', 5'-dime-
toxi-4'-hidroxibenzil) pirimidina (1,90 g) en una mezcla
dl 2:1 de metanol en agua (90 ml.) que contenía hidróxido
potásico (0,6 g.) y se añadió ioduro de metilo(1,5 g.) Se
dejó en reposo la mezcla en un matraz taponado a 40°C duran-
te 96 horas. Se eliminó entonces una parte del disolvente.
Por enfriamiento del residuo se cristalizó el producto.
Este se extrajo con un álcali para eliminar cualquier mate-
rial de partida, después de lo cual se recrystalizó a par-
tir de etanol. El producto, 2,4-diamino6-metil-5-(3', 4',
5'-trimetoxibenzil) pirimidina, fundió a 190-192°C.

25

Ejemplo 19

30

Se calentó una mezcla de 2,4-diamino-6-metilpiri-
midina (8,5 g). hidrocioruro de 2,6-dimetoxi-4-dimetilaminome

336945



5 tilfenol (16,8 g.) y metóxido sódico (4,05 g.) en etileno
 glicol (70 ml.) a 140° durante 4 ½ bajo una atmosfera de
 nitrógeno. Después del enfriamiento, se formo un precipi-
 tado blanco. Este se aisló, se disolvió en un álcali, y
 se volvió a precipitar, después de lo cual fue recristali-
 zado a partir de dimetilformamida. Se obtuvo asi 2,4-dia-
 mino-6-metil-5-(3', 5'-dimetoxi-4'-hidroxibenzil) pirimidi-
 na en la forma de cristales blanco mate que se descompusie-
 ron gradualmente por encima de 250°. La sustancia exhibió
 10 una radiación ultravioleta máxima a 204,5, 225 (sh) y 275
 milimicras en ácido clorhídrico 0,001 N y a 218,5, 250 (sh)
 y 287-288 milimicras en hidróxido sódico 0,1 N.

Ejemplo 20

15 Se mezcló 2,5-di-terciario-butil-4-dimetilaminome-
 tilfenol (12,7 gl) con 2,4,6-triaminopirimidina (5,6g.),
 metóxido sódico (0,25 g.) y etileno glicol, (80 ml.) y la
 mezcla se calentó a 140° durante 5 horas. Después del en-
 friamiento, se vertió la solución de agua, y se hizo ácida
 20 a un pH de 1 con ácido hidroc্লórico. Se extrajo el material
 insoluble en el ácido y se neutralizó el punto filtrado con
 hidróxido amónico. El precipitado resultante se aisló y
 volvió a cristalizar a partir de una mezcla de metanol y
 benzeno para proporcionar un monohidrato de hidroc্লoruro de
 25 2,4,6-triamino-5-(3', 5'-terciariobutil-4'-hidroxibenzil)-
 pirimidina en forma de cristales blancos que se descompusie-
 ron gradualmente por encima de 240°. La sustancia exhibió
 un máximo de rayos ultravioleta a 199,214(sh) y 280 milimi-
 cras en ácido clorhídrico 0,001 N y a 218, 250-260(sh),
 30 272 y 300 (sh) milimicras en hidróxido sódico 0,1 N.

336945

31.1.68



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 19 de Febrero de 1966, bajo el número 7376/66 prov., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

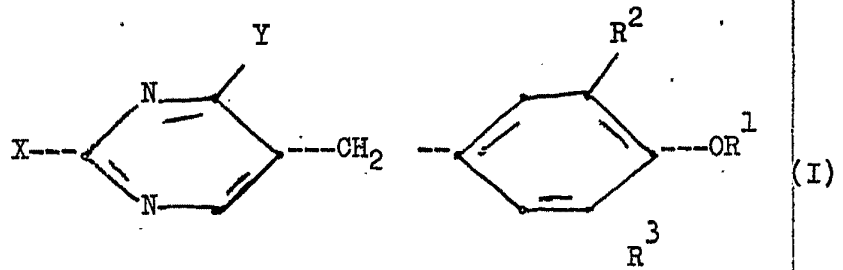
N O T A

10

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:

15

1.- Un método de preparar 5-bencil-pirimidinas de fórmula (I):



20

donde X e Y son iguales o diferentes, y cada una es un grupo amino o un grupo hidróxilo; Z es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol que contiene no más de 4 átomos de carbono, un grupo hidróxilo, o un grupo amino sustituido o no sustituido, incluyéndose en dicho grupo amino sustituido un grupo amino cíclico, tal como un grupo piperidino o un grupo morfolino; R¹ es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado saturado e insaturado, que puede estar opcionalmente sustituido con alógeno; y R² y R³ son iguales o diferentes, y cada una es un átomo de hidrógeno

25

30

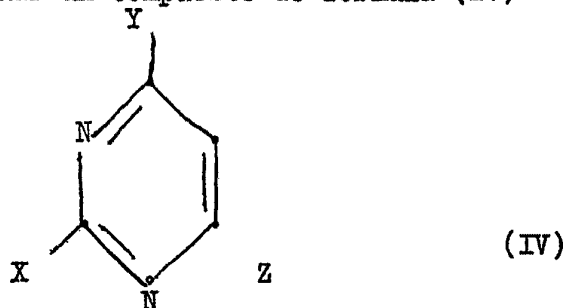
336945



E 1 F 31

o un átomo de halógeno o un grupo alcoholo o un grupo alcoxi, conteniéndolo cada uno de dichos grupos alcoholo y alcoxi no más de 4 átomos de carbono; el cual método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

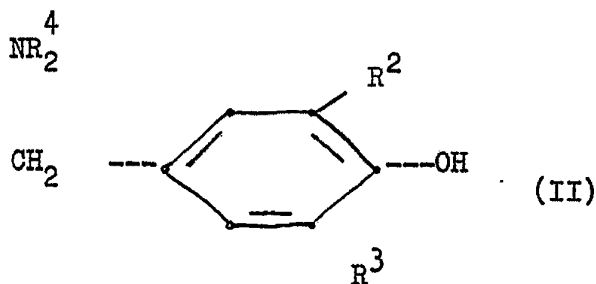
5



10

donde X, Y y Z son según se han definido antes, con una base de Mannich de fórmula (II):

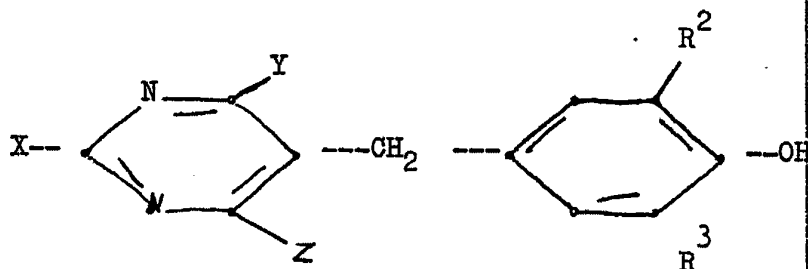
15



20

donde R^2 y R^3 son según se han definido antes, y NR^4 es un grupo dialcoholamino o un grupo amino cíclico, para producir un compuesto de fórmula (III):

25



(III)

30

336945



compuesto que, opcionalmente, se puede hacer reaccionar con un compuesto R^1Q , donde Q es un átomo o grupo reactivo, y R^1 es según se ha definido antes, bajo condiciones básicas.

5 2.- Método según la reivindicación 1, donde X e Y son, cada una, grupos amino primarios, Z es un átomo de hidrógeno, y R^1 es un radical hidrocarbonado saturado e insaturado, que contiene no más de 4 átomos de carbono.

10 3.- Método según la reivindicación 1, donde Z es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo metilo, y R^2 y R^3 son, cada una, grupos metoxi.

15 4.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde X e Y son, cada una, grupos amino primarios, Z es un átomo de hidrógeno, R^1 es un grupo metilo, y R^2 y R^3 son, cada una, grupos metoxi.

5.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la reacción entre el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (II) tiene lugar a una temperatura comprendida entre 130 y 200°C.

20 6.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la reacción entre el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (II) tiene lugar en un disolvente.

25 7.- Método según la reivindicación 6, donde el disolvente es un glicol.

8.- Método según la reivindicación 7, donde el glicol se elige de entre etilénglicol, propilénglicol trimetilénglicol y glicerina.

30 9.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la reacción entre el compuesto

336945



de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (II) tiene lugar en una atmósfera inerte.

10.- Método según la reivindicación 9, donde la atmósfera inerte es de nitrógeno.

5 11.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la reacción entre el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (II) tiene lugar en presencia de al menos un equivalente de una base.

10 12.- Método según la reivindicación 11, donde la base es ión metóxido.

13.- Un método para obtener una preparación farmacéutica, que comprenda la mezcla de un ingrediente activo, que es el producto del método de las reivindicaciones 1 a 12, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 14.- " UN METODO DE PREPARAR 5-BENCIL-PIRIMIDINAS"

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

20 Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

1 FEB 1968

Madrid,

P.A.

Alberto de Elorza
[Handwritten signature]

336945

31.1.68

VHM.