

346336

23 OCT



346336

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

LISAG S.A.

entidad de nacionalidad española, domici-
liada en San Fausto de Capcentellas (Bar-
celona), calle Rosario, s/n. relativa a:

"MEJORAS EN EL PROCEDIMIENTO DE OBTENCION
DE PIRIMIDIN COMPUESTOS DE TIAZOLONIO Y
PIRIDINIO".

=====

Inventor: D. Antonio-Luis Palomo Coll

**POOR
QUALITY**

346336

23 00



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente Patente de Invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a unas mejoras en el procedimiento de obtención de pirimidin compuestos de tiazolonio y piridinio. - - - - -

5. Conocida es la importancia de los compuestos de tiazolonio y piridinio concretamente las 2-alquil-4-amino-5 pirimidilmetil-tiazolonio con propiedades de vitamina B₁ y los compuestos de 2-alquil-4-amino-5-pirimidilmetil-alquilpiridinio, de utilización en medicina y veterinaria. - - - - -

10. Relacionado con la preparación y propiedades vitamínicas, bactericidas y bacteriostáticas de las sustancias comprendidas en los anteriores grupos, de los numerosos trabajos y patentes publicados merecen ser mencionadas a título de ejemplo los de Elderfield y colaboradores que en: Science, 92,180-

15. 191 (1940); J. Org. Chem., 4,365-75 (1939) y CA: 34,431 (1940) describen la preparación de (2-metil-4-amino-5-pirimidilmetil)-alquilpiridínios; Matsukawa y Jurugi que en: J. Vitamol, 1

20. 27-38 (1954) describen la obtención de 2-metil-4-amino-5-pirimidilmetil-piridinio; Wyss en J. Bact., 46-483 (1943); Woolley y colaboradores en J. Exptl. Med., 78-489 (1943); y Haumyn Schmiedebergs en Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 228 68-89 (1956), que destacan la acción antimetabolito y el factor de inhibición del crecimiento de bacterias incapaces de utilizar

346336

23 OCT.



la molécula como nutriente esencial, comunicando Becker en Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 42, 598-7 (1939) y 46, 494-5 (1941) y CA: 39,4070, las propiedades de inhibición del desarrollo de la coccidiosis del N-(2-metil-4-amino-5-pirimidilmetil), 4-metil-5-betahidroxietil tiazol. - - - - -

5.

Dada la importancia de estos y otros productos que integran las familias de los compuestos de tiazolonio y piridinio de las pirimidinas; se desarrolla en la presente memoria, un procedimiento de aplicación al conocido método general de preparación basado en hacer reaccionar una 5-halogenometil-pirimidina con una piridina, tiazol o alquilpiridina para obtener el correspondiente compuesto deseado. Los métodos descritos utilizan como disolventes hidrocarburos aromáticos alcoholes, éter de petróleo, exceso de piridinas, dioxano, bromoformo, nitrilos, nitrometano, etc., siendo los rendimientos conseguidos bajos, aun procediendo con exceso de uno de los reactivos y posteriores purificaciones, transformándolo en un proceso costoso. A título de orientación, Williams y Ronzio, en J. Am. Chem. Soc., 2409(1952), exponen razones de la imposibilidad en conseguir rendimientos superiores del 45 al 54%, y constatan los puntos de fusión bajos descritos en numerosos trabajos, en la revisión por ellos efectuada; independientemente Rubtsov y colaboradores en CA: 51-7355 confirman el máximo rendimiento citado anteriormente, presentando otras justificaciones a la dificultad en ser superadas. - - - - -

10.

15.

20.

25.

El objeto de la invención se basa en realizar la reacción de una halogenometil-pirimidina con un tiazol, piridina o

346336

23 OCT



alquilpiridina en dimetil sulfóxido a temperaturas de 40-135°C por un período de tiempo comprendido entre media a tres horas, según sea el margen de temperatura, luego se procede a la adición de un ácido arilsulfónico como el p-toluensulfónico y la masa de reacción se vierte sobre isopropanol, después de enfriar es aislado el compuesto deseado con excelente pureza y rendimiento del 85 al 95%. Por este procedimiento son preparados fácilmente los N (pirimidilmetil)-tiazoles de Schultz (Z. Physiol. Chem, 265, 113-28 (1940), CA: 35-1839) y los correspondiente compuestos de piridinio y alquilpiridinio citados al principio de la memoria. - - - - -

Una alternativa económica del proceso, se funda en el consabido hecho de que los compuestos bromados son más activos que los halogenados, así resulta posible con una técnica sencilla el poder transformar en el mismo dimetilsulfóxido, sin necesidad de aislar el 2-alquil-4-amino-5-clorometilpirimidina, en el 2-alquil-4-amino-5-bromometilpirimidina, mediante el bromuro sódico, o potásico, y proseguir el proceso con la adición del tiazol, o la alquilpiridina, o bien utilizar inicialmente adicionados todos los componentes de la reacción en el dimetilsulfóxido con el bromuro sódico. - - - - -

Son sorprendentes los resultados conseguidos con este disolvente, ya que es conocido que el dimetilsulfóxido se combina con compuestos halogenometil activos destruyéndolos - Bloch en Amm. Chim. T.10, 422 (1965) circunstancia que debería ser desfavorable para la consecución de la reacción; por

346336

23 OCT



el contrario, no solamente es obtenido el producto deseado, sino también su pureza es elevada, al ser eliminadas reacciones secundarias que originan otras sustancias retenidas como impurezas. Las materias primas que intervienen para el objeto de la presente invención, son además del dimetilsulfóxido, las 2-alquil-4-amino-5-halogenometil-pirimidinas, el 4-metil-beta-hidroxietiltiazol, alquiltiazoles, piridina, alquilpiridinas, todos ellos fácilmente asequibles en los mercados, o preparados por alguno de los numerosos procedimientos descritos en la literatura. Los ácidos sulfónicos en general son productos también de fácil adquisición, pudiendo ser utilizados puros, o la mezcla de sus isómeros, siendo de uso común los toluensulfónicos; la misma circunstancia se da con las metilpiridinas, como alquilpiridinas más frecuentes y usuales. - - - - -

15. Para facilitar la comprensión de cuanto se ha expuesto, se describe seguidamente unos ejemplos de realización de la invención, haciéndose constar que los mismos se exponen con fin meramente ilustrativo, debiendo ser considerados como desprovistos de todo carácter limitativo respecto a la protección legal que se solicita. - - - - -

EJEMPLO I

25. A una solución de 140 g. de 2-metil-4-amino-5-clorometilpirimidina en 350 ml. de dimetilsulfóxido, se añaden 130 g. de 4-metil-5-beta-hidroxietiltiazol y se calienta a 120°C durante una hora; se adicionan 250 g de ácido p-toluensulfónico y la solución resultante se vierte sobre 750 ml. de isopropanol, se filtra y lava aislando el p-toluensulfonato de la vitamina B₁,

23 OCT.



346336

un punto de fusión con F = 208-12°C (d) con un peso total de 395,8 g. - - - - -

EJEMPLO II

5. A una solución de 155 g. de 2-etil-4-amino-5-clorometilpirimidina en 350 ml. de dimetilsulfóxido se añaden 120 g. de 2-metilpiridina y 120 g. de bromuro potásico, calentando a 100°C durante dos horas; a continuación se vierten 250 g. de ácido p-toluensulfónico y la masa se calienta unos minutos a reflujo una vez añadidos 1,5 l. de isopropanol; se enfría y filtra ais-

10. lando 320,2 g. de p-toluensulfonato de 2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil-2-metilpiridinio bromuro con punto de fusión F=215-20°C. Por el mismo procedimiento se obtiene el p-toluensulfonato de (2-etil-4-amino-5-pirimidilmetil)2-metil-3-hidroxietilpiridinio, utilizando 2-metil-3-betahidroxietilpiridina. - - - - -

15. EJEMPLO III

20. A una solución de 168 g. de 2-propil-4-amino-5-clorometilpirimidina en 500 g. de dimetilsulfóxido se añaden 120 g. de 2-metilpiridina y se calienta dos horas a 135°C; se adicionan 250 g. de ácido p-toluensulfónico y la mezcla resultante se vierte sobre 3 litros de isopropanol; se calienta a reflujo unos minutos y filtra obteniendo 410,6 g. de p-toluensulfonato de 2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil-2-metilpiridinio cloruro de punto de fusión F = 220-3°C. Por el mismo procedimiento se obtiene el p-toluensulfonato de (2-propil-4-amino-5-pirimidilmetil)-2-metil-3-hidroxietil piridinio, utilizando 2-metil-betahidroxietilpiridina. - - - - -

25.

346336

23 00



5. Descriptas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrán introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta en las reivindicaciones que siguen: - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes:

10.

REIVINDICACIONES

15. 1.- Mejoras en el procedimiento de obtención de pirimidin compuestos de tiazolonio y piridinio, caracterizado por calentar a temperaturas de 100-135° en dimetilsulfóxido una 2-alkuil-4-amino-5-clorometil-pirimidina con un tiazol o una piridina, adicionando a la mezcla un ácido arilsulfónico como el ácido p-toluensulfónico y la masa resultante diluída en un alcohol de uno a cuatro átomos de carbono, para obtener p-toluensulfonatos de (2-alkuil-4-amino-5-pirimidilmetil)-tiazolonio o piridinio. - - - - -

20.

2.- Mejoras en el procedimiento de obtención de pirimidin compuestos de tiazolonio y piridinio, según la reivindicación anterior, caracterizado por adicionar a la solución de la 2-alkuil-4-amino-5-clorometilpirimidina en dimetilsulfóxido,

346336

23 OCT.



un bromuro alcalino, procediendo a continuación con la adición de un tiazol, o piridina, y ácido arilsulfónico. - - - - -

3.- Mejoras en el procedimiento de obtención de pirimidin compuestos de tiazolonio y piridinio, según la reivindicación 1, caracterizados por utilizar piridinas del grupo que comprende las alquilpiridinas, metilpiridinas, etilpiridinas y metil-etilpiridinas. - - - - -

4.- "MEJORAS EN EL PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE PIRIMIDIN COMPUESTOS DE TIAZOLONIO Y PIRIDINIO". - - - - -

Todo ello según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras .

MADRID 23 OCT. 1967
F. A. M. CURELL SUÑER
[Signature]