

4 0 7 4 7 9



P.- 52.199

Case A 374

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 183-193, Euston Road, Londres, N.W.1,  
Inglaterra.

por: "UN METODO PARA PREPARAR UNA 2,4-DIAMINO-5-  
-BENCILPIRIMIDINA"

5.11.72

- 1 -

407479



Esta invención se refiere a un método para la preparación de 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas.

Las relevantes propiedades antimicrobianas de las 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas son bien conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Falco, E.A. et al., J. Am. Chem. Soc., 1.951, 73, 3758). Recientemente se ha descubierto que ciertos derivados de esta clase, que tie-  
5 nen sustituciones dialcohólicas y alcoxídicas en el anillo fenílico, por ejemplo el derivado 3,5-dietil-4-meto-  
10 xi sustituido, tienen propiedades antimaláricas y antibac-  
terianas particularmente buenas (consúltense la Solicitud de patente española nº 396.219 y la solicitud británica Nº 9638/71).

Uno de los grandes problemas asociados con la  
15 investigación de potenciales terapéuticos de los nuevos  
compuestos de la serie de la 2,4-diamino-5-bencilpirimi-  
dina ha sido la gran dificultad en obtener materiales de  
partida apropiadamente sustituidos en la clásica síntesis  
descrita, por ejemplo, en las Memorias descriptivas de las  
20 Patentes Británicas Nos. 957.797 y 1.142.654.

Ha sido necesaria durante mucho tiempo una ru-  
ta sintética que sea relativamente rápida y que pueda

---

407479<sup>7</sup>



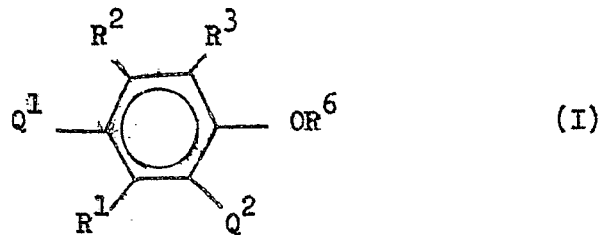
5 proporcionar con relativa facilidad una variedad de com-  
puestos sin la necesidad de un trabajo de desarrollo cos-  
toso y consumidor de tiempo para la adaptación de proce-  
dimientos conocidos, a fin de que cantidades adecuadas  
de estos materiales puedan hacerse asequibles con una bue-  
na calidad y en un tiempo relativamente corto para ensa-  
yes biológicos, experimentos en el campo y, más tarde, pa-  
ra la comercialización.

10 Se ha encontrado ahora que ciertas metilpirimi-  
dinas 2,4-diamino-5-sustituídas reaccionan bien incluso  
con fenoles muy sustituidos, aunque, en algunos casos, la  
baja solubilidad de tales compuestos puede hacer necesaria  
el uso de medios específicos.

15 Además, uno de los derivados pirimidínicos de  
partida, a saber, la 2,4-diamino-5-hidroxi metilpirimidi-  
na, hasta ahora no asequible fácilmente, puede prepararse  
se ventajosamente por un método mejorado, que aumenta la  
susceptibilidad de aplicación industrial de toda la ruta  
sintética.

20 En un aspecto de la presente invención se pro-  
porciona un método para preparar una 2,4-diamino-5-bencil  
pirimidina de fórmula (I):

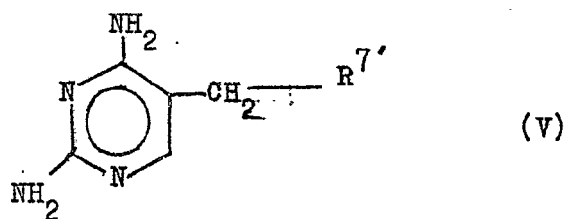
407479



5

en donde uno de los grupos  $Q^1$  y  $Q^2$  es un grupo 2,4-diamino-pirimidin-5-il-metilo, cada uno de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y el otro grupo  $Q$  es o bien un átomo de hidrógeno o de halógeno, o bien un grupo alcohol o alcoxi que tiene de uno a cuatro, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono, con la condición de que  $Q^2$  sea el citado grupo pirimidinilmetilo solamente cuando  $Q^1$  no sea un átomo de hidrógeno, y  $R^6$  es o un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

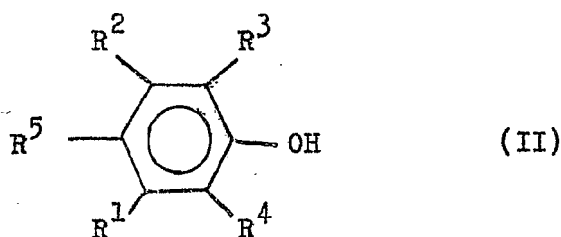
15



20

en donde  $R^7$  representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno tal como bromo o cloro, o representa el resto aniónico de un ácido carboxílico o sulfónico, con el fenol adecuadamente sustituido de fórmula (II)

25



5

en un disolvente polar, no fenólico, capaz de disolver a ambos reactivos,

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente y por lo menos uno de los grupos  $R^4$  y  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcohilo o alcoxi como se ha especificado para Q,

10

15

y, cuando  $R^6$  es un grupo alcohilo, alcohilar el producto con un agente alcohilante  $R^6Z$ , en donde Z es un átomo o grupo reactivo.

20

$R^5$  y/o  $R^1$  y  $R^2$  pueden ser átomos de hidrógeno, en cuyo caso la reacción proporciona compuestos de interés farmacológico especial. En particular, se prefiere que  $R^3$  y  $R^4$  sean grupos alcohilo, de modo que los productos finales de la reacción sean derivados 3,5-dialcohol-4-alcoxi sustituidos en bencilo, que tengan, por ejemplo, una sustitución de 3,5-dietilo.

25

Para obtener los rendimientos más elevados y los mejores resultados, es preferible que se incorpore al medio de reacción un catalizador ácido fuerte. El ca-

407479



talizador ácido puede ser un ácido mineral fuerte, tal como el ácido clorhídrico, ya sea en agua como disolvente o en un ácido carboxílico, tal como un ácido graso inferior que tenga hasta cuatro átomos de carbono, por ejemplo el ácido acético, o un ácido sulfónico, por ejemplo el ácido toluen-4-sulfónico, como un disolvente polar alternativo. La cantidad del catalizador ácido puede variar entre amplios límites, pero son satisfactorias al respecto cantidades de 0,2 a 4 N, convenientemente alrededor de 0,3 N, en un medio acuoso o de ácido acético, o de 3 N en ácido p-toluensulfónico. El uso de los disolventes orgánicos especificados es particularmente conveniente con fenoles que contienen sustituyentes más voluminosos, puesto que estos medios proporcionan concentraciones más elevadas para la reacción sin precipitar el reactivo pirimidínico.

Por ejemplo, la reacción del 2,6-dietil-fenol con 5-hidroximetilpirimidina da por resultado la preparación de 2,4-diamino-5-(3,5-dietil-4-hidroxibencil)pirimidina.

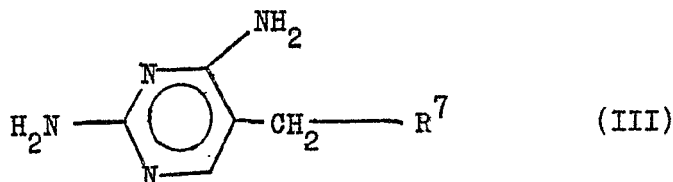
La influencia estérica de los grupos en las posiciones orto relativas al grupo hidróxi de los compuestos de fórmula (II) es un factor importante en la reacción anterior. Cuanto mayores son estos grupos, tanto mayor es la tendencia a que el grupo hidróxi sea desplaza-



do fuera del plano del anillo fenilico, con la consiguien  
 te disminución de su influencia activadora sobre el ani-  
 llo. Por lo tanto, como debe esperarse, los rendimientos  
 utilizando el procedimiento de la invención con un com-  
 5 puesto de fórmula (II) que tiene grupos t-butilos en las  
 posiciones orto relativas al grupo hidroxí son sustancial  
 mente más bajos que con otros sustituyentes menos volumi  
 nosos, a causa del gran efecto estérico de estos grupos.

Siempre que la reacción de condensación entre  
 10 los reactivos pirimidínico y fenólico tenga lugar en un  
 medio de ácido carboxílico o sulfónico orgánico, emplean  
 do una 2,4-diamino-5-hidroximetilpirimidina como material  
 de partida, se forma un nuevo compuesto intermedio de  
 fórmula (III)

15



20

en donde  $R^7$  es el resto aniónico del ácido carboxílico o  
 ácido sulfónico apropiado. Se han detectado y aislado com-  
 puestos de fórmula (III), por ejemplo el intermedio ace-  
 tílico, y se ha encontrado que reaccionan con fenoles de  
 25 fórmula (II) proporcionando compuestos de fórmula (I). Ta

407479



les compuestos de fórmula (III) pueden prepararse también a partir de la 2,4-diamino-5-bromometilpirimidina por reacción con la sal sódica apropiada, por ejemplo acetato sódico.

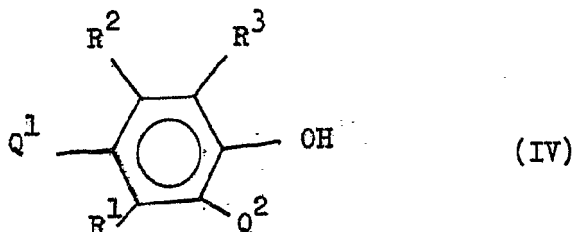
5                    En otro aspecto, por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III).

10                    Si se desea, el grupo 2'- ó 4'-hidroxi del compuesto de fórmula (I) puede convertirse en un grupo alcoholi haciendo reaccionar el compuesto con un agente alcoholante de fórmula  $R^6Z$ , en donde  $R^6$  es un grupo alcoholi y Z es un átomo reactivo, por ejemplo, un átomo de halógeno, o un grupo reactivo, por ejemplo, un grupo sulfato.

15                    En las condiciones prácticas,  $R^6$  representa ordinariamente un grupo alcoholi o alcoholi sustituido que tiene hasta 12, preferentemente de 1 a 8, muy preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

20                    La reacción del grupo hidroxilo con  $R^6Z$  puede llevarse a cabo en presencia de una base suficientemente fuerte para formar el anión fenato, por ejemplo, una base tal como el hidróxido sódico o el butóxido potásico terciario.

25                    De acuerdo con la presente invención, en otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) siempre que sea preparado por el procedimiento definido anteriormente, y un nuevo compuesto de fórmula (IV)



b

en donde los sustituyentes son como se definieron anterior-  
 mente con respecto a la fórmula (I), con la condición de  
 que, siempre que  $Q^1$  sea un grupo 2,4-diaminopirimidin-5-  
 -il-metilo y siempre que por lo menos uno de los grupos  
 10  $R^3$  y  $Q^2$  sea un grupo alcoholilo o alcoxi, entonces uno por  
 lo menos de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  es un sustituyente diferen-  
 te de un átomo de hidrógeno. Además de compuestos de fór-  
 mula (IV), también se proporcionan de acuerdo con la pre-  
 sente invención compuestos intermedios adicionales según  
 15 la fórmula (I) con  $R^6$  como un átomo de hidrógeno que lle-  
 va solamente sustitución por 3,5-dialcoholilo en el grupo  
 4-hidroxifenilo, en donde cada uno de los grupos alcoholi-  
 lo se selecciona a partir de la clase de grupos metilo,  
 etilo o propilo, por ejemplo compuestos sustituidos por  
 20 3,5-dimetilo, 3,5-dietilo o 3,5-diisopropilo.

25

Los fenoles de acuerdo con la fórmula (II) pue-  
 den proporcionarse convenientemente por métodos químicos  
 bien conocidos, tal como por condensaciones de Friedel-  
 -Crafts con fenoles o la diazotización e hidrólisis de los  
 derivados de anilina apropiados.

407479



Hasta ahora, la 2,4-diamino-5-hidroximetilpirimidina, material de partida de la invención, ha sido preparada por un procedimiento de dos etapas que constaba primeramente de una hidrogenación hidrolítica, catalítica, de la 2,4-diamino-5-cianopirimidina para formar 2,4-diamino-5-formilpirimidina, seguida de una reducción con borohidruro de sodio para formar la 2,4-diamino-5-hidroximetilpirimidina (véase Journal of Medicinal Chemistry, 1.968, 11, 1238). Sin embargo, este procedimiento daba rendimientos bastante desalentadores.

Se ha descubierto ahora que la hidrogenación hidrolítica de 2,4-diamino-5-cianopirimidina a 2,4-diamino-5-formilpirimidina puede llevarse a cabo ventajosamente con níquel Raney o con aleación de níquel y aluminio como catalizador en presencia de un ácido. A este respecto, debe advertirse que el ácido fórmico es el ácido de elección, en vista de los rendimientos, muy elevados, obtenidos. No obstante, también puede usarse ácido clorhídrico estanólico. Se obtiene una considerable mejora en el rendimiento, y el producto es adecuado en sumo grado para el proceso posterior que da lugar a la 2,4-diamino-5-hidroximetilpirimidina por reducción selectiva adicional, por ejemplo con hidruro de boro, según se describe en la bibliografía.

La aplicación del procedimiento descrito aquí

407479

10



5 para los compuestos de fórmula (I), en donde Q es el grupo 2,4-diamino-pirimidin-5-il-metile, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son átomos de hidrógeno, y R<sup>3</sup> y Q<sup>2</sup> son grupos alcohilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, está descrita también en la memoria descriptiva de la Solicitud copendiente de Patente Británica 47491/71.

10 Ha de observarse que los compuestos: 2,4-diamino-5-(3,5-dimetil-4-metoxibencil)pirimidina; 2,4-diamino-5(2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencil)pirimidina; 2,4-diamino-5-(2,3,4-trimetoxibencil)pirimidina; 2,4-diamino-5-(2-metoxi-3,5-dimetilbencil)pirimidina y 2,4-diamino-5-(2,3,5,6-tetrametil-4-etoxibencil)pirimidina son nuevos y tienen actividad antibacteriana y/o antimalárica.

15 Los compuestos de fórmula (V) en donde R<sup>7'</sup> representa un átomo de bromo pueden prepararse por bromación del correspondiente compuesto hidróxido de fórmula (V).

20 La invención se describirá ahora con nuevos detalles, a título de ilustración solamente, con referencia a los siguientes ejemplos.

#### EJEMPLO 1

25 Se disolvió 2,4-diamino-5-cianopirimidina (1 g), preparada según el método descrito por Huber, W., Journal of the American Chemical Society, 1.943, 65, 2223, en aci

407479

10



do fórmico al 75 % (15 ml) y se añadió aleación Ni-Al de  
50:50 (1 g). La suspensión se calentó a reflujo durante  
1 hora, se filtró mientras estaba caliente, y luego se  
evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El re  
5 siduo se diluyó con agua y se hizo alcalino con disolución  
de hidróxido sódico. El precipitado fue separado por fil-  
tración y purificado por recristalización en agua (100 ml)  
o por disolución en ácido acético al 50% y neutralización  
con una base (es decir, disoluciones de hidróxido sódico o  
10 de hidróxido amónico). Se obtuvieron agujas incolores a  
partir de la recristalización en agua, P.F. 273- 275 °C  
(descomp.). Rendimiento, 66 % del teórico.

El análisis elemental, los espectros ultravio-  
15 letas, los espectros infrarrojos, los espectros de reso-  
nancia magnética nuclear, los espectros de masas, los da-  
tos de cromatografía en capa delgada, los datos de crom-  
atografía en fase de vapor, todos demostraron que el pro-  
ducto era 2,4-diamino-5-formilpirimidina.

2,4-Diamino-5-hidroximetilpirimidina

20 Esta se preparó por reducción a partir de la 2,4-  
-diamino-5-formilpirimidina sintetizada anteriormente, em-  
pleándose las condiciones descritas en el Journal of Medi-  
cinal Chemistry, 1.968, 11, 1238.

2,4-Diamino-5-(3,5-dietyl-4-hidroxibencil)pirimidina

25 Se calentó en un baño de vapor una mezcla de

407479



2,4-diamino-5-hidroximetil-pirimidina (1,4 g, 0,01 mol) y de 2,6-dietilfenol (1,6 g, 0,01 mol) en ácido acético glacial (100 ml) que contenía ácido clorhídrico concentrado (3 ml). El precipitado inicial se disolvió lentamente. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se trató con acetona (50 ml) y se trituró para dar un sólido granular.

El sólido se filtró y se recristalizó en agua para dar el producto en forma de clorhidrato, P.F. 277-279 °C.

Alternativamente, el sólido bruto o clorhidrato se disolvió en agua caliente y se neutralizó con disolución de bicarbonato sódico para dar la base libre. La recristalización en etanol acuoso dió agujas incoloras de 2,4-diamino-5-(3,5-dietil-4-hidroxibencil)pirimidina, P.F. 204-205 °C. Rendimiento, 66 % del teórico.

#### EJEMPLO 2

Se calentó en un baño de vapor durante 6 horas una mezcla de 2,4-diamino-5-hidroximetilpirimidina (1,4 g), preparada como en el Ejemplo 1, y de 2,6-dietilfenol (1,6 g) en ácido toluen-4-sulfónico (10 g) que contenía ácido clorhídrico concentrado (3 ml). La disolución se en

407479



frió, se diluyó con éter y el éter se decantó. El resi-  
duo se trató con una disolución de bicarbonato sódico y  
se separó el sólido por filtración. La recristalización  
en etanol acuoso dió agujas incoloras de 2,4-diamino-5-  
5 -(3,5-dietil-4-hidroxibencil)pirimidina, P.F. 200-202 °C.

### EJEMPLO 3

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 con  
10 2,6-diisopropilfenol como reactivo. Se produjo 2,4-diamino-5-  
-(3,5-diisopropil-4-hidroxibencil)pirimidina con un ren-  
dimiento del 40 % (el punto de fusión de la base libre es  
de 244 a 246 °C).

15

### EJEMPLO 4

Las 4-hidroxibencilpirimidinas preparadas con-  
forme a los procedimientos definidos en los Ejemplo pre-  
vios se convirtieron en los correspondientes derivados  
20 4-metoxi empleando el siguiente procedimiento.

La 5-(4-hidroxibencil)pirimidina apropiada  
(0,005 moles) se disolvió en dimetilsulfóxido anhidro  
(10 ml), y se añadió el alcóxido sódico (ligeramente en  
exceso de 0,005 moles). Se añadió yoduro de metilo (lige-  
25 ramente en exceso de 0,005 moles), y el matraz de reac-

407479



ción tapado se dejó en la oscuridad durante 3-4 días.

Luego se vertió la disolución en agua, y el producto se separó por filtración o por extracción con acetato de etilo y evaporación. La recristalización se efectuó en etanol acuoso.

Se encontró que tuvo lugar una metilación satisfactoria en ambas hidroxibencilpirimidinas, proporcionando 2,4-diamino-5-(3,5-diethyl-4-metoxi)pirimidina y 2,4-diamino-5-(3,5-diisopropil-4-metoxi)pirimidina.

EJEMPLO 5

2,4-Diamino-5-hidroximetilpirimidina (1,4 g), preparada como en el Ejemplo 1, y 2,6-dimetilfenol (1,1 g) se calentaron a reflujo en agua (30 ml), que contenía ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y un poco de acetona para facilitar la disolución del fenol. Después de 5 horas de reflujo, se enfrió la mezcla de reacción y se filtró el producto. La recristalización en agua dió el producto en forma de clorhidrate, P.F. 280 °C (lenta descomposición). La base libre se obtuvo por los medios usuales, P.F. 242-244 °C.

407479



EJEMPLO 6

5 Se repitió el procedimiento conforme al Ejemplo  
2 con 2,6-dimetilfenol, 2,3,5,6-tetrametilfenol y 2,6-  
dimetoxifenol para obtener las 2,4-diamino-5-bencilpiri-  
midinas apropiadamente sustituidas, es decir, la 2,4-  
-diamino-5-(3,5-dimetil-4-hidroxibencil)pirimidina, la  
2,4-diamino-5-(2,3,5,6-tetrametil-4-hidroxibencil)pirimi-  
dina, y una mezcla de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-hidro-  
10 xibencil)pirimidina y de 2,4-diamino-5-(2,4-dimetoxi-3-  
-hidroxibencil)pirimidina.

EJEMPLO 7

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pe-  
ro se reemplazó el 2,6-dietilfenol por 2,6-dimetilfe-  
nol.

20 Se produjo 2,4-diamino-5-(3,5-dimetil-4-hidro-  
xibencil)pirimidina con un rendimiento del 58 %. El pun-  
to de fusión del clorhidrato es 280 °C (lenta descompo-  
sición).

EJEMPLO 8

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 uti-

407479



lizando fenol en lugar del 2,6-dietilfenol. Se aisló  
2,4-diamino-5-(4-hidroxibencil)pirimidina con un rendi-  
miento satisfactorio.

5

EJEMPLO 9

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 uti-  
lizando 2,4-dimetilfenol en lugar del 2,6-dietilfenol.  
Se obtuvo 2,4-diamino-5-(2-hidroxi-3,5-dimetilbencil)pi-  
10 rimidina con un rendimiento satisfactorio. Se encontró  
que el punto de fusión del clorhidrato es 279-281 °C (des-  
comp.).

15

EJEMPLO 10

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, uti-  
lizando 2,3,5,6-tetrametilfenol en lugar del 2,6-dietil-  
fenol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(2,3,5,6-tetrametil-4-  
-hidroxibencil)pirimidina con un rendimiento del 60 % (pun-  
20 to de fusión del clorhidrato, superior a 330 °C).

EJEMPLO 11

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 uti-  
25 lizando 2,6-dimetoxifenol en lugar del 2,6-dietilfenol.

407479



5 Se obtuvo un buen rendimiento de una mezcla de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-hidroxibencil)pirimidina y 2,4-diamino-5-(2,4-dimetoxi-3-hidroxibencil)pirimidina. Estos componentes de la mezcla pudieron separarse por cristalización fraccionada. El último funde entre 246 y 248 °C (base libre).

EJEMPLO 12

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2-metoxifenol en lugar del 2,6-dietilfenol. El producto, la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4-hidroxibencil)pirimidina, se aisló en forma de la sal clorhidrato. El punto de fusión fue de 263-265 °C.

15

EJEMPLO 13

20 Se repitió el procedimiento de metilación descrito en el Ejemplo 4 con los productos especificados en los Ejemplo 11 y 12, para obtener las correspondientes 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas que tienen las siguientes sustituciones sobre el anillo bencílico:

25                   2,3,4-trimetoxi,  
                    3,4,5-trimetoxi,  
                    3,4-dimetoxi.

407479



EJEMPLO 14

5 Se repitió el procedimiento de metilación descrito en el Ejemplo 4 con los productos especificados en los Ejemplos 5,6,8,9,11 y 12, para obtener las correspondientes 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas que tienen las siguientes sustituciones sobre el anillo bencílico:

10 3',5'-dimetil-4-metoxi,  
2,3,5,6-tetrametil-4-metoxi,  
2,3,4-trimetoxi,  
4-metoxi,  
3,5-dimetil-2-metoxi, y  
3,4-dimetoxi.

15

EJEMPLO 15

Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 3, y 5 a 12 se etilaron con yoduro de etilo, sustancialmente como se describió en el Ejemplo 4, para obtener, por ejemplo, 2,4-diamino-5-(2,3,5,6-tetrametil-4-etoxiben-  
20 cil)pirimidina.

EJEMPLO 16

25

Se añadió acetato sódico anhidro (3,2 g) a una

407479



disolución de bromhidrato de 2,4-diamino-5-bromometilpirimidina (3 g) en ácido acético (50 ml). La mezcla se calentó durante 15 minutos en un baño de vapor, se filtró y se enfrió.

5 Se separó el sólido blanco por filtración y se recristalizó en ácido acético. Rendimiento, 2,3 g. P.F. 292-295 °C (descomp.).

La cromatografía en capa delgada demostró que el producto daba una sola mancha y con el mismo Rf que el producto intermedio formado in situ a partir de la 2,4-diamino-5-hidroximetilpirimidina. Se demostró que este compuesto era la 2,4-diamino-5-(acetoximetil)pirimidina. Empleando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 1, se convirtió el derivado acetoximetílico en 2,4-diamino-5-(3,5-dietil-4-hidroxibencil)pirimidina (P.F. 204-205 °C).

#### EJEMPLO 17

20 Se disolvió 2,4-diamino-5-hidroximetilpirimidina (1,4 g) en ácido 4-toluen-sulfónico (10 g) a 120 °C, y se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml). El precipitado inicial se disolvió de nuevo al agitar a 25 120 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante dos horas,

407479



y luego se vertió en 50 ml de acetona. Se separaron por filtración placas incoloras de 2,4-diamino-5-(4-toluensulfoniloximetil)pirimidina (P.F. 176-178 °C).

5 Luego se hizo reaccionar este compuesto con 2,6-dietilfenol, como se describió en el Ejemplo 1, para producir 2,4-diamino-5-(3,5-dietil-4-hidroxibencil)pirimidina (P.F. 204-205 °C).

EJEMPLO 18

10

Se hizo reaccionar 2,4-diamino-5-bromoetilpirimidina con 2,6-dietilfenol empleando las condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 1. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(3,5-dietil-4-hidroxibencil)pirimidina con un  
15 rendimiento de aproximadamente 65%.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 12 de Octubre de 1971, bajo el Nº 47492/71 y el 10 de Diciembre de 1971, bajo el Nº 57512/71, se acoge a los beneficios del Artículo 51  
20 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

407479



REIVINDICACIONES

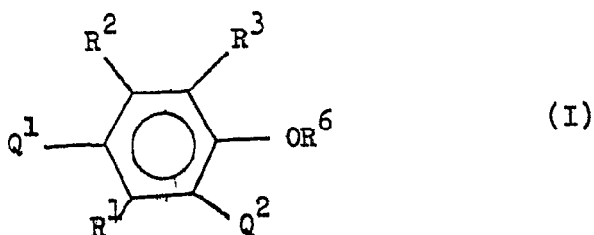
5

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

10

1.- Un método para preparar una 2,4-diamino-5-bencilpirimidina de fórmula (I)

15



20

en donde uno de los grupos  $Q^1$  y  $Q^2$  es un grupo 2,4-diamino-pirimidin-5-il-metilo, cada uno de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y el otro grupo  $Q$  es o bien un átomo de hidrógeno o halógeno, o bien un grupo alcohol o alcoxi que tiene de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3, átomos de carbono, con la condición de que  $Q^2$  sea el citado grupo pirimidinilo

25

solamente cuando  $Q^1$  no sea un átomo de hidrógeno, y  $R^6$

5.11.72

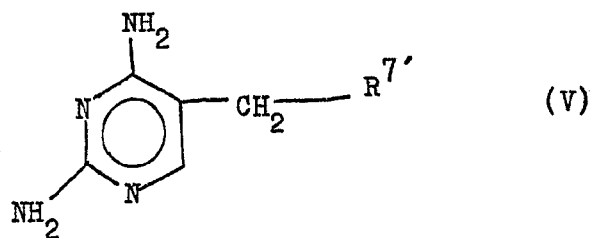
*Rey*

407479



es o un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo; haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):

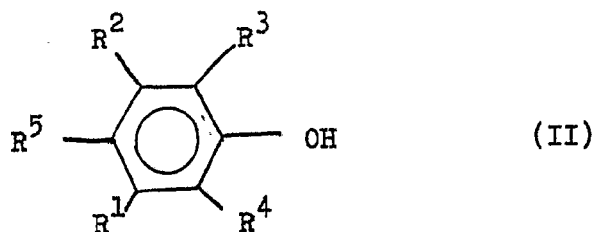
5



10

en donde  $R^{7'}$  representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno tal como bromo o cloro, o representa el resto aniónico de un ácido carboxílico o sulfónico, con un fenol sustituido de fórmula (II):

15



20

en un disolvente polar, no fenólico, capaz de disolver a ambos reactivos, en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron antes, y por lo menos uno de los grupos  $R^4$  y  $R^5$  es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcohilo o alcoxi que contiene

25

5.11.72

407479

10



de 1 a 4 átomos de carbono, como se especificó para Q; y, cuando  $R^6$  es un grupo alcohol, alcoholando el producto con un agente alcoholante  $R^6Z$ , en donde Z es un átomo o grupo reactivo, y  $R^6$  es un grupo alcohol.

5                   2.- Un método conforme a la reivindicación 1, en donde  $R^{7'}$  representa un grupo hidroxilo.

10                   3.- Un método conforme a la reivindicación 1 o 2, en donde cada uno de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Q^1$  y  $Q^2$  representa un grupo o átomo diferente de un átomo de halógeno.

4.- Un método conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la reacción del compuesto de fórmula (V) con el fenol se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte como catalizador.

15                   5.- Un método conforme a la reivindicación 4, en donde el ácido fuerte es un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico.

20                   6.- Un método conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reacción entre la pirimidina y el fenol se lleva a cabo en presencia de un ácido carboxílico como disolvente.

25                   7.- Un método conforme a la reivindicación 6, en donde el ácido carboxílico es un ácido graso inferior que tiene hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, el ácido acético.

5.11.72

*Re*

407479<sup>29</sup>



8.- Un método conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 5, en donde la reacción entre la pirimidina y el fenol se lleva a cabo en presencia de un ácido sulfónico como disolvente, por ejemplo, el ácido p-toluen-sulfónico.

9.- Un método para preparar una 2,4-diamino-5-bencilpirimidina.

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

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

Madrid,

P.A.

29 ABR. 1975

Alberto de Elizaburu

Por Poder

15

26-4-75

lfg.

-25-