

20 JU



407527

P.- 52.252

Case K 111  
Rehecha I

407527

Int. Cl.: C07D//A61K
----------------------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de HAMISH CHRISTOPHER SWAN WOOD Y THOMAS PATERSON

de nacionalidad británica

residentes en 26 Albert Drive, Bearsden, Glasgow, Escocia y 29 Frobisher Way, Gravesend, Kent, Inglaterra

por: "UN METODO DE PREPARAR UNA PIRIDO  $\left[ \begin{smallmatrix} 2,3-d \\ \text{PIRIMIDINA} \end{smallmatrix} \right]$ "  
(Clase Internacional C07d, A61k)

407527

20 JUN 1964



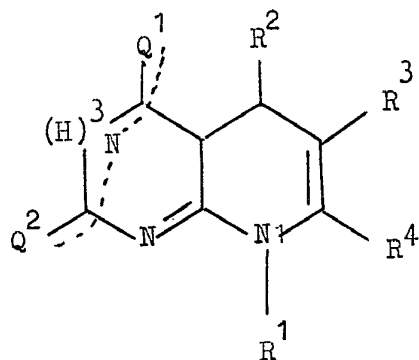
Esta invención se refiere a pirido[2,3-d]pi-  
rimidinas sustituidas en posición 8, a métodos para pre-  
parar las mismas y a nuevos compuestos intermedios for-  
mados durante el proceso.

5 En la bibliografía se han descrito pirido[2,3-d]  
pirimidinas sin el sustituyente en posición 8. Por ejem-  
plo, la memoria descriptiva de la patente británica N<sup>o</sup>  
1.129.084 describe un gran número de 2,4,7-triamino-pi-  
rido[2,3-d]pirimidinas que tienen actividad antibacteriana  
10 y diurética.

Las pirido[2,3-d]pirimidinas sustituidas en po-  
sición 8 de la invención son análogos estructurales pró-  
ximos del precursor de la pteridina, indicado por la fór-  
mula (1) en la página 33, que está involucrado en la  
15 biosíntesis de riboflavina.

Según la presente invención, se proporciona una  
pirido[2,3-d]pirimidina de fórmula (A):

20



(A)

25

8.6.74

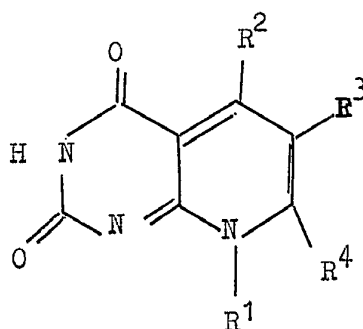
407527



20 JUN

en la cual la línea de puntos indica la presencia de dos enlaces adicionales en el resto  $Q^2 - C(2) - N(3) - C(4) - Q^1$ , en donde  $Q^1$  y  $Q^2$  son idénticos o diferentes, llevando el átomo N(3) un átomo de hidrógeno como sustituyente, y son seleccionados de la clase que consta de átomos de oxígeno y de azufre y del grupo imino, o uno solamente de los sustituyentes  $Q^1$  y  $Q^2$  es como se acaba de definir, siendo el otro un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo tiol o un grupo alcohilitio;  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R^1$  representa un grupo D-ribitilo, o una de sus sales.

Cuando  $Q^1$  y  $Q^2$  representan átomos de oxígeno, la pirido[2,3-d]pirimidina se representa normalmente en su forma ceto (B):



(B)

407527

20 JUN 1954



Tales compuestos de fórmula (B), o sus sales aceptables farmacéuticamente, en donde  $R^1$  es como se ha definido antes, son activos contra microorganismos que utilizan de novo síntesis de riboflavina. Tales microorganismos pueden ser bacterias, por ejemplo el E. coli, protozoos u hongos. Puesto que los mamíferos y las aves necesitan riboflavina sintetizada previamente, los compuestos de fórmula (B) poseen la ventaja adicional de que tienen baja toxicidad para el individuo infectado.

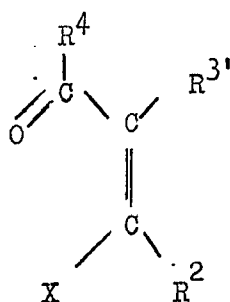
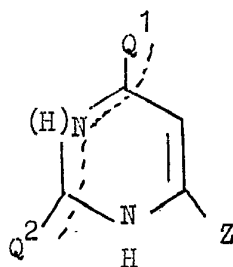
Cuando  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan grupos alcohilo, se prefiere que éstos sean grupos metilo. A este respecto, es interesante hacer observar que se ha encontrado que el compuesto 2,3,4,8-tetrahidro-6,7-dimetil-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido/2,3-d7pirimidina es substancialmente más activo que la 2,3,4,8-tetrahidro-5,6-dimetil-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido/2,3-d7pirimidina. También se ha encontrado que es activo el compuesto 2,3,4,8-tetrahidro-2,4-dioxo-D-ribitilpirido/2,3-d7pirimidina.

Conforme a un aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (A) que comprende:

(a) hacer reaccionar un derivado pirimidínico de fórmula (C) con un compuesto de fórmula (D) o con la sal



sódica, o un acetal, o un cetal del mismo



en donde  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son como se definieron anteriormente,  $R^{3'}$  puede ser un grupo  $R^3$  y Z representa:

15 el grupo  $NHR^1$ , siendo  $R^1$  como se definió anteriormente, en cuyo caso o bien

(i) X es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcoxi, acetiloxi, hidroxilo, alcohilito, o amino opcionalmente sustituido, o bien

20 (ii) X, tomado juntamente con  $R^{3'}$ , representa un enlace adicional cuando  $R^3$  en el compuesto de fórmula (A) representa hidrógeno;

25 (b) cuando X es hidrógeno, eliminar dos átomos de hidró-

407527

20



geno lábiles superfluos del producto intermedio formado; y

(c) convertir opcionalmente dicho grupo  $Q^1$  y/o dicho grupo  $Q^2$ , cuando son sustituyentes diferentes del átomo de oxígeno o del grupo hidroxilo, en un grupo hidroxilo o en un átomo de oxígeno. La sustitución del grupo tiol o alcoholítico o del átomo de azufre por el grupo hidroxílico o el átomo de oxígeno puede llevarse a cabo calentando con ácido clorhídrico, bromhídrico o cloroacético, en disolución acuosa. (Véase, por ejemplo, la página 171 del libro "The Pyrimidines Supplement 1", de D.J. Brown, publicado por Wiley-Interscience en 1.970).

El grupo amino puede convertirse en el derivado hidroxílico empleando una hidrólisis ácida o alcalina, o, en algunos casos, un tratamiento con ácido nitroso. Los agentes que han sido utilizados para efectuar la hidrólisis ácida son ácido clorhídrico concentrado y ácido sulfúrico (véanse las páginas 167 y siguientes del libro anterior, de D.J. Brown).

El átomo de halógeno puede convertirse directamente en un grupo hidroxilo empleando una hidrólisis ácida o alcalina. Puede utilizarse una hidrólisis ácida con ácido clorhídrico a reflujo, pero se prefiere que la hidrólisis sea llevada a cabo en medios alcalinos,

407527

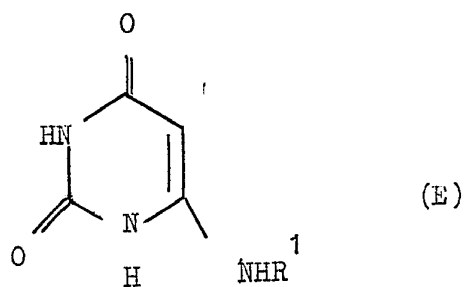
20 JUN. 1964



por ejemplo, empleando hidróxido sódico acuoso. Como alternativa a la hidrólisis directa del átomo de halógeno, el átomo de halógeno puede convertirse en primer lugar en el grupo alcoxi o alcoholtilio, y este grupo hidrolizarse utilizando medios ácidos o alcalinos.

En una realización preferida de la invención se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (B) que comprende hacer reaccionar un aminouracilo sustituido en posición 4 de fórmula (E)

10



15

en donde R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (D), en donde X es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y, cuando X es un átomo de hidrógeno, eliminar dos átomos de hidrógeno lábiles superfluos del producto intermedio formado.

20

Cuando X es un átomo de hidrógeno, la reacción se desarrolla a través de un compuesto intermedio que es probablemente un compuesto tricíclico. Este pro-

25

407527

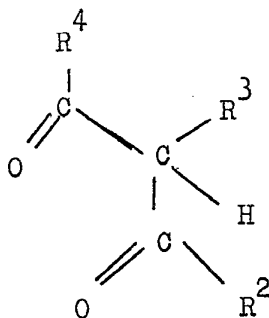
20



ducto intermedio puede ser convertido en la pirido  
[2,3-d]pirimidina sustituida en posición 8 por un  
proceso térmico, por ejemplo, por calentamiento en  
éter difenílico o, en algunos casos, dejándolo simple-  
5 mente que repose en una disolución ácida durante unos  
cuantos días.

Cuando X es un grupo hidroxilo, el compuesto  
de fórmula (D) puede estar igualmente bien representa-  
do por su forma ceto:

10



15

"En vista de la substancial simetría del an-  
terior compuesto, y de la identidad de los grupos fun-  
20 cionales que actúan r cprocamente, es posible que los  
sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> est n intercambiados en el pro  
ducto final. También se ha sugerido que otros compues-  
tos de fórmula (D) pueden reaccionar de manera similar,  
en ciertas circunstancias, para producir una piridopi-  
25 rimidina de fórmula (A) o (B) en que los sustituyentes

8.6.74

407527

20 JUN 1974

$R^2$  y  $R^4$  están intercambiados. En otras palabras, el grupo X de la molécula D, en vez del sustituyente  $COR^4$  de esta molécula, puede actuar recíprocamente sobre el sustituyente Z de la molécula de fórmula (C)".

5 Los reactivos carbonílicos de fórmula (D) en donde X es un grupo hidroxílico se usan como tales o, preferentemente, en forma de su sal sódica o de su acetal o cetal.

10 Una ventaja del proceso anterior, cuando  $Q^1$  y  $Q^2$  representan átomos de oxígeno y Z es el grupo  $NHR^1$ , es que los aminouracilos sustituidos en posición 4 de partida son fácilmente asequibles a partir de la reacción del 4-clorouracilo con la amina apropiada. Las piridinas adecuadamente sustituidas serían difíciles de obtener si se hubiera de considerar el partir de precursores pirimidínicos.

15 Los compuestos de fórmula (A) en donde uno o ambos de los sustituyentes  $Q^1$  y  $Q^2$  representan un grupo diferente a un grupo hidroxilo o un átomo diferente al oxígeno son productos intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula (B). Por lo tanto, em un aspecto más de la invención, se proporcionan tales compuestos.

25 Para el tratamiento de infecciones bacterianas, protozoicas o fungicas de mamíferos y aves, un

407527



compuesto de fórmula (B), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, puede presentarse, con un excipiente aceptable para ello, como un preparado farmacéutico. Las sales de sodio y de potasio son sales aceptables

5 farmacéuticamente adecuadas. El excipiente debe ser, desde luego, "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes del preparado y no ser perjudicial para el receptor del preparado, teniendo en cuenta la vía por la cual se pretende que sea administrado el preparado. El excipiente puede ser un sólido o un líquido, y se formula con un compuesto de fórmula (B) preferentemente en forma de una composición de dosis unitaria, por ejemplo una tableta. Los compuestos de fórmula (B) pueden ser incorporados en los

10 preparados ya sea en forma de una base, ya sea en la de una sal por adición de ácido de ésta, y el preparado puede formularse por una cualquiera de las bien conocidas técnicas de farmacia que consisten básicamente en mezclar los componentes del preparado.

20 Para la administración oral, los polvos finos o gránulos de los compuestos pueden contener diluyentes y agentes dispersantes y tensioactivos y pueden estar presentados en una poción en agua o en un jarabe; en cápsulas o sellos en estado seco o en una suspensión

25 acuosa o no acuosa, cuando puede estar incluido también



un agente de suspensión; en tabletas, hechas preferente-  
mente a partir de gránulos del ingrediente activo son  
un diluyente, por compresión con aglutinantes y lubri-  
cantes; o en una suspensión en agua, o en un jarabe, o  
5 en un aceite, o en una emulsión de agua y aceite, cuan-  
do pueden estar incluídos también agentes saporíferos,  
de conservación, de suspensión, espesantes y emulsio-  
nantes. Los gránulos o las tabletas pueden estar recu-  
biertos, y las tabletas pueden estar provistos de enta-  
10 lladuras. Una tableta adecuada puede contener de 0,35  
a 3,5 gramos de material activo.

Para la administración parenteral, los com-  
puestos pueden estar contenidos en recipientes de una  
dosis unitaria o de múltiples dosis, en disoluciones  
15 inyectables acuosas o no acuosas que pueden contener  
antioxidantes, tampones, productos bacteriostáticos y  
solutos que hacen que los compuestos sean isotónicos  
con la sangre; o en suspensiones acuosas o no acuosas  
cuando pueden estar también incluídos agentes de suspen-  
20 sión y agentes espesantes; pueden hacerse disoluciones  
o suspensiones para la inyección extemporánea a partir  
de polvos, gránulos o tabletas estériles, que pueden  
contener diluyentes, agentes dispersantes y agentes ten-  
sioactivos, aglutinantes y lubricantes.

25 Para la administración rectal, los compuestos

407527

20 JUN.



5 pueden estar presentados en asociación con un material de base de bajo punto de fusión, capaz de liberar el compuesto para que realice su función farmacológica, material de base que, cuando está configurado adecuadamente, forma un supositorio.

10 Si bien las vías de administración anteriormente enumeradas representan aquellas que han de emplearse más probablemente, no agotan necesariamente las posibilidades, que pueden incluir la administración tópica o local.

15 La presente invención proporciona también un método para preparar una composición farmacéutica que comprende asociar un compuesto de fórmula (B), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, con un excipiente aceptable farmacéuticamente para el mismo.

20 Los compuestos de fórmula (B) han de ser administrados al individuo infectado en un margen de dosificación de 3 a 100, preferentemente de 5 a 50, lo más preferentemente de 10 a 30 miligramos por kilogramo de peso corporal, y han de administrarse tres veces al día.

A continuación se esboza brevemente algo de la química involucrada en la presente invención.

25 El 4-D-ribitilaminouracilo (2) fue condensado con aldehído tíglico (3) en ácido. Se obtuvo un pro-

407527

20 JUN. 1974



ducto intermedio que no podía cristalizarse. Este exhibía, sin embargo, una absorción de U.V. similar a la del compuesto intermedio acuoso en que el grupo D-ribitilo fue reemplazado por un grupo hidroxietílico. No se podría aplicar en este caso el tratamiento en éter difenílico, ya que el producto era insoluble en el disolvente. El calentamiento del producto en 2-etoxietanol, o en agua, durante unas cuantas horas, dió una mezcla de productos. La 5,6-dimetil-8-D-ribitilpiridopirimidina (6) se obtuvo eventualmente manteniendo el producto bruto a su punto de fusión durante unos cuantos minutos. La estructura se asignó sobre la base del espectro ultravioleta, que era casi idéntico al de un compuesto análogo en el que el grupo D-ribitilo está reemplazado con un grupo hidroxietilo, pero diferente de otro compuesto análogo en el que el grupo D-ribitilo está reemplazado con un grupo hidroxietilo y la sustitución con metilo ocurre solamente en las posiciones 6 y 7, preparado por un método alternativo.

Robins e Hitchings, en J. Amer. Chem. Soc., 1.958, 80, 3449, han indicado que la condensación de 4-aminouracilo con  $\beta$ -dicetonas o  $\beta$ -cetoaldehidos en ácido fosfórico, a 100°C, produce 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidinas. Esta reacción puede aplicarse a la síntesis de piridopirimidinas sustituidas

407527

20 JUN



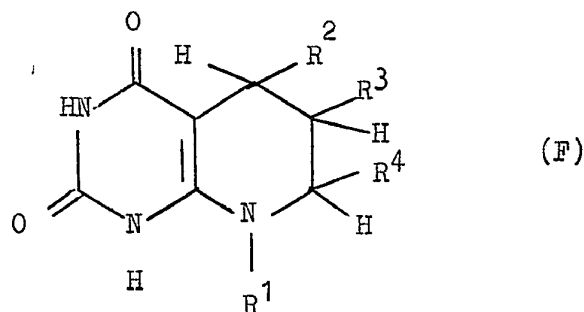
en posición 8 a partir de aminouracilos sustituidos en  
 posición 4. Por ejemplo, la condensación del ribitil-  
 -aminouracil (2) con el cetoaldehido (4) y el acetal  
 (5) dió las pirido[2,3-d]pirimidinas (7) y (8) respecti-  
 vamente.

5

Las pirido[2,3-d]pirimidinas de fórmula (A)  
 o los compuestos intermedios tricíclicos que conducen a  
 ellas pueden por su parte ser reducidos. Así, la hidro-  
 genación catalítica produce los correspondientes compues-  
 tos reducidos tales como los de fórmula (D):

10

15



20

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definieron ante-  
 riormente.

La invención está ilustrada por los siguientes  
 Ejemplos.

25

#### EJEMPLOS

8.6.74

407527

20 JUN



Los espectros ultravioletas se determinaron empleando un espectrofotómetro Unicam (Modelo SP 800 A), sobre disoluciones acuosas de pH normalizado. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron empleando o bien un espectrómetro Perkin-Elmer R10 (60 MHz), o bien un instrumento Varian HA-100 (100 MHz); las desviaciones químicas se expresan en unidades  $\tau$  relativas al tetrametilsilano ( $\tau$  10). Los espectros infrarrojos se efectuaron en un espectrofotómetro de red Perkin-Elmer (Modelo 257), ya en forma de películas líquidas, ya en forma discos prensados en KCl. Los espectros de masas se efectuaron en un instrumento A.E.I. MS902.

Se desarrollaron cromatogramas sobre papel, por la técnica ascendente, utilizando papel Whatman N<sup>o</sup> 1, con (A) butan-1-ol - ácido acético 5N (7:3), (B) propan-1-ol - amoníaco acuoso al 1% (2:1), y (C) cloruro amónico al 3%, como disolventes. Las manchas se localizaron mediante luz ultravioleta filtrada (254 y 365 nm), y los derivados D-ribitílicos se identificaron adicionalmente empleando una pulverización con peryodato.

Reacción entre 4-D-ribitilaminouracilo y aldehído tíglico.- Se añadió aldehído tíglico (0,4 ml) a una disolución de 4-D-ribitilaminouracilo (0,4 g, 1,53 mili moles) en ácido clorhídrico al 20%, y la mezcla se

407527

20 JUN 1954



dejó durante la noche a temperatura ambiente. Las aguas  
madres se evaporaron a sequedad en vacío para dar una  
goma. El producto se obtuvo en forma de un sólido amor-  
fo (0,21 g) disolviéndolo en etanol caliente y precipi-  
5 tándolo por adición de éter. El producto se hizo "pega-  
joso" al dejarse en reposo, y no se pudo cristalizar,  
aunque se presentaba como homogéneo por cromatografía  
sobre papel en sistemas A, B y C.

El material bruto se calentó a reflujo en éter  
10 difemílico, pero se comprobó que era insoluble y tubo  
lugar una extensa carbonización.

El calentamiento en 2-etoxietanol sobre baño  
de vapor durante 2 horas dió como resultado la transfor-  
mación completa del producto en dos productos con fluo-  
rescencia azul y varios productos en vestigios. La for-  
15 mación más rápida de los dos productos con fluorescen-  
cia azul se obtuvo manteniendo el producto bruto a su  
punto de fusión durante un periodo corto. La masa fundi-  
da se trituró en éter y se filtró. Se intentó la purifi-  
20 cación por disolución en etanol acuoso y precipitación  
con éter, y se obtuvo una goma, la cual solidificó len-  
tamente al permanecer en reposo durante varios días,  
dando 2,3,4,8-tetrahidro-5,6-dimetil-2,4-dioxo-8-D-ribi-  
tilpirido/2,3-d7pirimidina (6) como un sólido color tos-  
25 tado, P.F. 220-222° 246-247°C (con descomposición). La

407527

20 JUN.



medida de masa a elevada resolución del ion padre en el espectro de masas dió un valor  $M$  325,12707. Calculado para  $C_{14}H_{19}N_3O_6$  :  $M$  325,12737.

5 2,3,4,8-Tetrahidro-6,7-dimetil-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido/2,3-d/pirimidina (7).- Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla de 4-D-ribitilamino-uracilo (2,6 g, 0,01 moles) y de sal sódica de 2-metilbutan-3-on-1-al (85% de pureza; 1,22 g, 0,01 moles) en ácido clorhídrico 0,5 N (40 ml). La disolución se fil-  
10 tró y se concentró en vacío hasta unos 5 ml. Se añadió etanol hasta que empezó la precipitación, y se refrigeró la mezcla. El producto se recogió y se recristalizó en etanol acuoso para dar la piridopirimidina (0,65 g, 20 %) en forma de agujas incoloras, P.F. 247-249°C  
15 (descomp.). (Hallado: C, 51,52 %; H, 6,66 %; N, 11,53 %. Calculado para  $C_{14}H_{19}N_3O_6 \cdot CH_3CH_2OH$  : C, 51,75 %; H, 6,74 %; N, 11,32 %).

Las aguas madres de la reacción se concentraron de nuevo en vacío y se trataron con etanol como anteriormente. El precipitado contenía diversas impurezas,  
20 y la recristalización en etanol acuoso dió un gel que, al mantenerse en reposo, formó cristales lentamente. La recristalización repetida dió una tanda adicional del producto puro (0,41 g, 12,6 %) en forma de agujas inco-  
25 loras.

407527

20 JUN. 1974



2,3,4,8-Tetrahidro-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido/2,3-d/pirimidina (8).- Se calentó a reflujo durante 1 hora una mezcla de 4-D -ribitilaminouracilo (2,61 g, 0,01 moles) y de tetraetilacetal de malondialdehído (2,2 g, 0,01 moles) en ácido clorhídrico 0,1 N (10 ml). La disolución roja, se trató con carbón vegetal decolorante, se filtró y se concentró en vacío hasta unos 3 ml. Se añadió etanol para efectuar la precipitación. El precipitado se recristalizó en etanol acuoso (con carbón vegetal) para dar la ribitilpiridopirimidina (1,22 g, 41 %) en forma de cristales de color blancuzco, P.F. 228-230°C (descomp.). (Hallado: C, 48,48 %; H, 5,21 %; N, 14,12 %. Calculado para  $C_{12}H_{15}N_3O_6$  : C, 48,49 %; H, 5,05 %; N, 14,14 %).

15

Ejemplo 2

Se preparó una tableta a partir de los siguientes ingredientes:

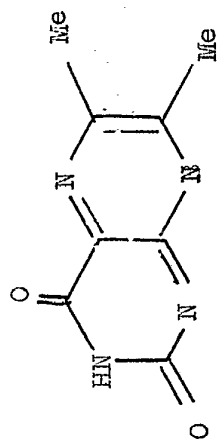
- 20
- |   |        |
|---|--------|
| (i) 2,3,4,8-Tetrahidro-6,7-dimetil-2,4-dioxo-8-D-ribitilpirido/2,3-d/ | 350 mg |
| pirimidina  |        |
| (ii) Almidón B.P.   | 75 mg  |
| (iii) Gelatina B.P.   | 7 mg   |
| (iv) Estearato de magnesio  | 10 mg  |

25

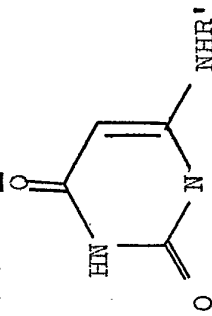
Los componentes (i) e (ii) fueron mezclados entre sí y granulados con una disolución al 10 % del



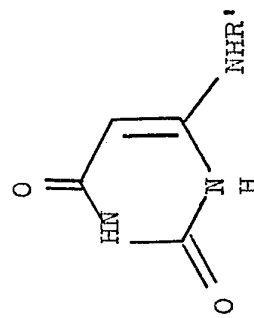
407527



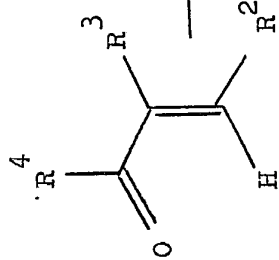
(1) R' = D-Ribitilo



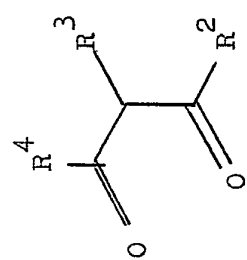
(2) R' = D-Ribitilo



(2) R' = D-Ribitilo

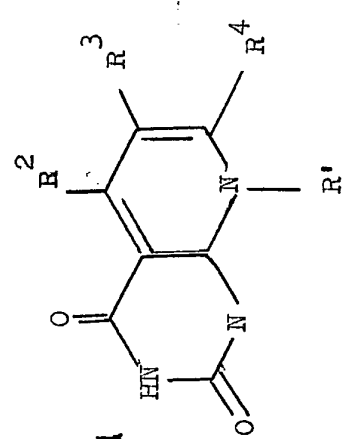


(3) R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = H



(4) R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me

Pródecto intermedio



(6) R' = D-Ribitilo, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = H

(7) R' = D-Ribitilo, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me

(8) R' = D-Ribitilo, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H

407527



La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en Gran Bretaña, con fecha 12 de Octubre  
de 1.971, bajo el número 47490/71, se acoge a los bene-  
ficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-  
piedad Industrial.

10

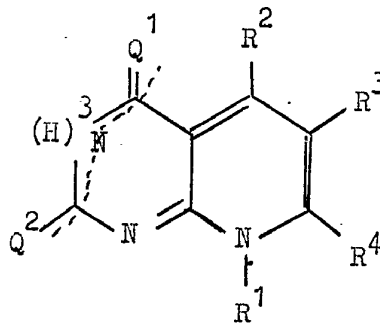
- REIVINDICACIONES -

15

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

1ª.- Un método de preparar una pirido[2,3-d] pirimidina de fórmula (A):

20



(A)

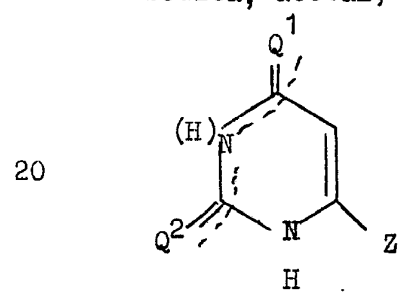
25

8.6.74

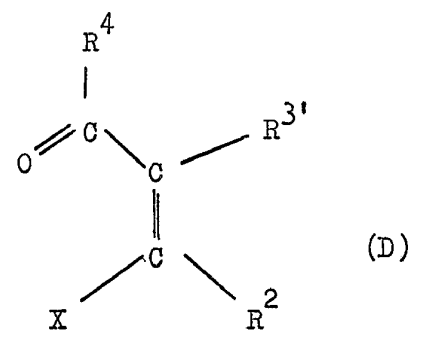
407527



en la cual la línea de puntos indica la presencia de los enlaces adicionales en el resto  $Q^2 - C(2) - N(3) - C(4) - Q^1$ , en donde  $Q^1$  y  $Q^2$  son idénticos o diferentes, llevando el átomo N(3) un átomo de hidrógeno como sustituyente, y son seleccionados de la clase que consta de átomos de oxígeno y de azufre y del grupo imino; o uno solamente de los sustituyentes  $Q^1$  y  $Q^2$  es como se acaba de definir, siendo el otro un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo tiol o un grupo alcohilico;  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R^1$  representa un grupo D-ribitilo o una de sus sales; el cual método comprende: (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (C) con un compuesto de fórmula (D) o con la sal sódica, acetal, o cetal del mismo.



(C)



(D)

8.6.74

407527



20 JUN 1974

5 en donde  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son como se definieron anteriormente,  $R^{3'}$  puede ser el grupo  $R^3$  y Z representa: el grupo  $NHR^1$ , siendo  $R^1$  como se definió anteriormente, en cuyo caso o bien (i) X es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcoxi, acetiloxi, alcoholtilio o amino opcionalmente sustituido, o bien  
10 (ii) X, tomado juntamente con  $R^{3'}$ , representa un enlace adicional cuando  $R^3$  en el compuesto de fórmula (A) representa hidrógeno; y (b) cuando X es hidrógeno, eliminar dos átomos de hidrógeno lábiles superfluos del producto intermedio formado; y (c) convertir opcionalmente dicho grupo  $Q^1$  y/o dicho grupo  $Q^2$ , cuando uno o ambos son diferentes del átomo de oxígeno o del grupo hidroxilo, en un grupo hidroxilo o en un  
15 átomo de oxígeno.

2ª.- Un método conforme a la reivindicación 1ª, en donde la conversión opcional de dicho grupo  $Q^1$  y/o dicho grupo  $Q^2$  se lleva a cabo por hidrólisis.

20 3ª.- Un método conforme a la reivindicación 1ª. o 2ª, en donde X representa un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno.

25 4ª.- Un método conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1ª a 3ª, en donde uno o más de los grupos  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan gru-

8.6.74

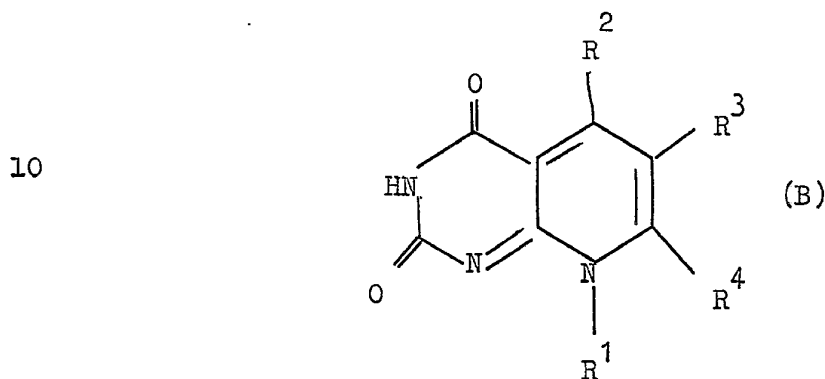
407527



pos metilo.

5<sup>a</sup>.— Un método conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> representan, ambos, átomos de oxígeno.

5 6<sup>a</sup>.— Un método para preparar una pirido[2,3-d]pirimidina de fórmula (B):



15

en donde R<sup>1</sup> es un grupo alcohilo o hidroxialcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo de fórmula -CH<sub>2</sub> (CHOH)<sub>n</sub>H, en donde n es un número entero de 1 a 4, y en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son idénticos o diferentes, y cada uno puede representar hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente un grupo metilo, que comprende hacer reaccionar, preferentemente en condiciones ácidas, un aminouracilo sustituido en

25

8.6.74

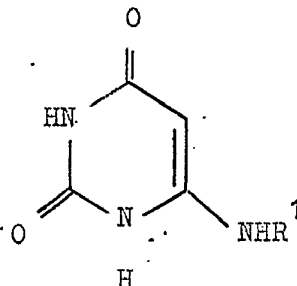
407527

20 JUN 1964



posición 4 de fórmula

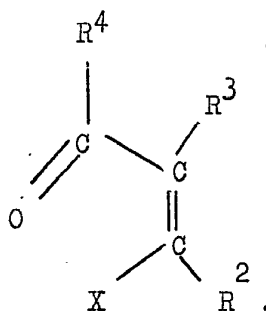
5



10

en donde  $R^1$  es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (E) o con un acetal, cetal, o una sal sódica del mismo:

15



(G)

20

en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definieron anteriormente y en donde X es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y eliminar dos átomos de hidrógeno lábiles del producto intermedio cuando X es un átomo de hidrógeno

25

en el reactivo.

8.6.74

407527



7ª.- Un método de preparar una pirido

2,3-dpirimidina.

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

5 Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

20 JUN. 1974

P.A.

Alberto de Lizaburo  
For Fodas

8.6.74/RTA.-