



415740

415740

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de J. URIACH Y CIA, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Calle Bruch, 49, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN PIPIMIDINA SUBSTITUIDA DE INTERES FARMACEUTICO".

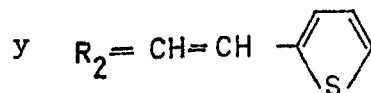
IN. CL: <i>CO7D//A61K</i>

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la obtención del compuesto de fórmula general:

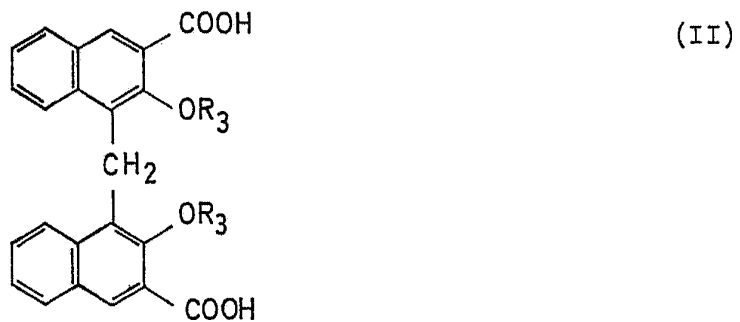


donde $\text{R}_1 = \text{CH}_3$





y su aislamiento en forma de sal de adición con los ácidos de fórmula general:



donde $R_3 = H$ o CH_3

5. La preparación de dicha pirimidina substituida tiene lugar condensando directamente el 2-formiltiofeno de fórmula:



con la 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina de fórmula:



bajo las condiciones adecuadas que permitan separar eficazmente el agua formada como subproducto de la reacción.

10. Hay muchos métodos propuestos para eliminar el agua formada en el medio de reacción, aunque es condición ne-

415740

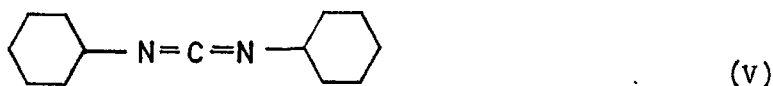
30



cesaria, para obtener buenos rendimientos, conseguir su sustracción a la misma velocidad de su formación. De no ser así, cuando los reactivos intervienen en cantidades apreciables, el agua acumulada hidroliza el producto de condensación disminuyendo el rendimiento.

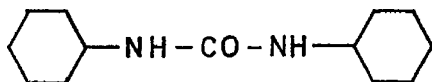
5.

Se ha comprobado que de entre los captadores de agua más eficaces, que responden a las necesidades anteriormente mencionadas, se encuentra la dicitclohexilcarbodiimida de fórmula:



10.

Este compuesto tiene la ventaja de captar el agua del medio con gran avidez dando la N,N'-dicitclohexilurea



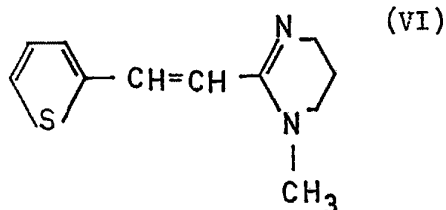
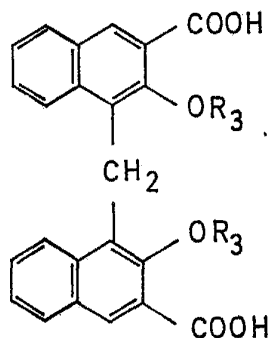
La reacción generalmente se lleva a cabo en el seno de un disolvente inerte tal como el benceno o tolueno.

15.

Así pues el camino seguido será la condensación del 2-formiltiofeno con la 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina en el seno de tolueno o benceno en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

20.

El producto de condensación, se aísla en forma de sal con los ácidos mencionados, obteniendo compuestos de fórmula general:



(ácido pamoico para $R_3 = H$ y ácido dimetoxipamoico para $R_3 = CH_3$)

5. Los ejemplos siguientes muestran, a título meramente indicativo y no limitativo del alcance de la presente invención, una forma preferida de técnica operativa para llevar a la práctica la misma.

E J E M P L O 1.

10. A una solución de 17 g de dicitclohexilcarbodiimida en 80 ml de tolueno, se añaden gota a gota 7,7 g de 2-formiltiofeno y 11,6 g de 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina y se refluje durante dos días. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se pasa a través de una columna de alúmina neutra eluyéndose con benceno.

15. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en dimetilsulfóxido que lleva en solución la cantidad estequiométrica de ácido pamoico.

Se hace gotear la solución de dimetilsulfóxido sobre agua con fuerte agitación; de esta forma se separa el pro-

415740



ducto deseado: 4,4'-metilenbis (3-hidroxi-2-naftoato) de 1-
-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-[2-(2-tienil)vinil] pirimidina.

Se filtra se lava con abundante agua y se seca.

Se obtienen 30,6 g.

5. Análisis elemental:

Calculado: C= 68,66% H= 5,09% N= 4,71% S= 5,39%.

Encontrado: C= 68,84% H= 5,02% N= 4,64% S= 5,30%.

E J E M P L O 2.

10. A una solución de 17 g de dicitclohexilcarbodiimida en 80 ml de tolueno, se añaden gota a gota 7,7 g de 2-formil-tiofeno y 11,6 g de 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropiridina y se refluje durante dos días. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se pasa a través de una columna de alumina neutra eluyéndose con benceno.

15. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en dimetilsulfóxido que lleva en solución la cantidad estequiométrica de ácido dimetoxipamoico.

20. Se hace gotear la solución de dimetilsulfóxido sobre agua con fuerte agitación; de esta forma se separa el producto deseado: 4,4-metilenbis (3-metoxi-2-naftoato) de 1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-[2-(2-tienil)vinil] pirimidina.

Se filtra, se lava con abundante agua y se seca.

Se obtienen 32,3 g.

Análisis elemental:

25. Calculado: C= 69,42% H= 5,51% N= 4,50% S= 5,15%

Encontrado : C= 69,21% H= 5,50% N= 4,62% S= 5,18%

Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características

415740



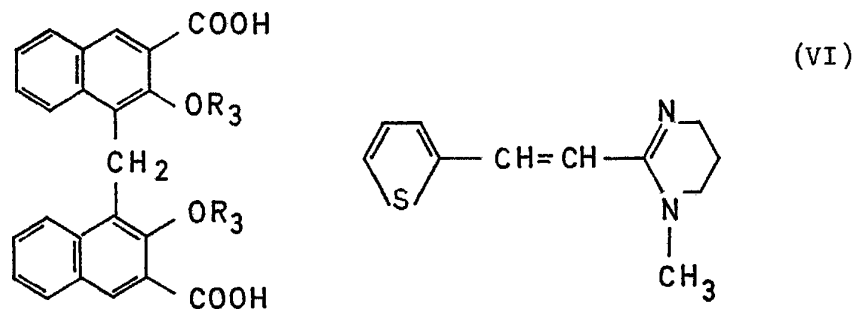
no esenciales, empleadas en la puesta en práctica de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

5. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de una pirimidina substituida de interés farmacéutico, de fórmula general:



10. en la que R₃ es hidrógeno o metilo, caracterizado esencialmente por el hecho de condensar el 2-formiltiofeno de fórmula:

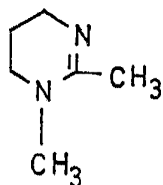


con la 1,2-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina de fórmula:

ME

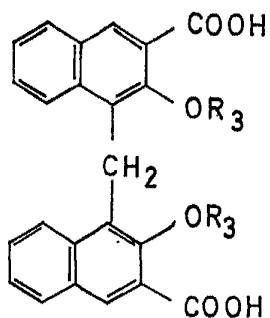
30 MAY 1953

415740



(IV)

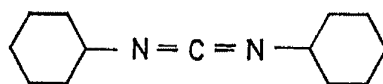
en presencia de un agente captador de agua que la combina a la misma velocidad de su formación en la reacción, y posterior salificación con ácidos de fórmula general:



(II)

donde R₃ es hidrógeno o metilo.

5. 2. Procedimiento para la obtención de una pirimidina substituida de interés farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que el agente captador de agua en la dicitclohexilcarbodiimida de fórmula:



(V)

10=

mC

3. Procedimiento para la obtención de una pirimidina substituida de interés farmacéutico, de acuerdo con la

41574030



reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que la reacción de condensación es llevada a cabo en el seno de un disolvente inerte tal como benceno o tolueno.

4. Procedimiento para la obtención de una pirimidina substituida de interés farmacéutico.
- 5.

La presente memoria descriptiva consta de ocho hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 30 de mayo de 1973

J. UPIACH Y CIA, S.A.

p.a.

ME