

424480

PATENTE DE INVENCION

Case 130-3737

3700/RA/HP

Int. Cl.: CO7F

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES FOSFORICOS
DE PIRIMIDINILO.

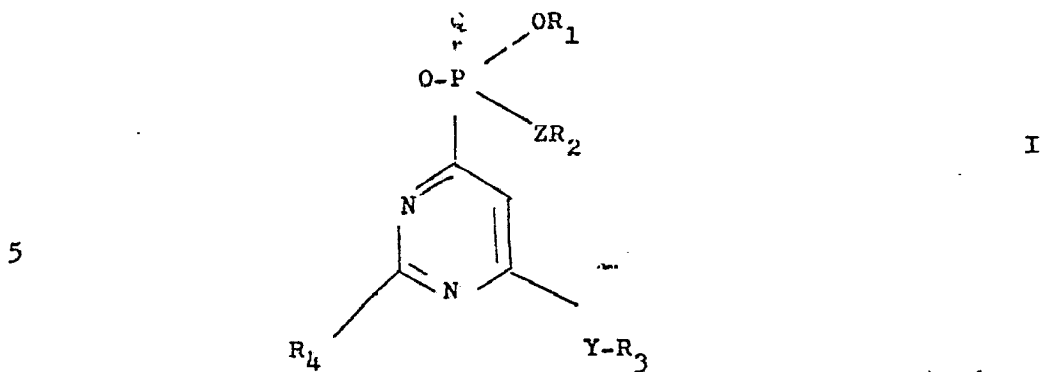
=====

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

La presente invención se relaciona
con un procedimiento para preparar ésteres fosfóricos
de pirimidinilo.

La presente invención proporciona com-
puestos de la fórmula I,



en donde cada una de R_1 y R_2 significa, independientemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

10 R_3 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido por 1 a 3 miembros del grupo cloro, bromo y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

15 R_4 significa un radical $-NR_5R_6$, en donde cada una de R_5 y R_6 significa, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

20

o un radical $-WR_7$,

en donde W significa oxígeno o azufre y

R_7 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

25 cada una de Q e Y significa, independientemente, azufre u oxígeno y

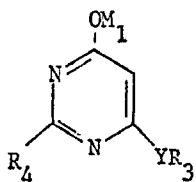
Z significa oxígeno, azufre o un radical $-N-R_8$, en donde R_8 significa hidrógeno o alquilo de

1 a 5 átomos de carbono.

Cuando cualquiera de los símbolos $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6,$
 R_7 y R_8 significa o contiene alquilo, éste puede ser de cadena rec-
ta o ramificada, primario, secundario o terciario, y la cadena de al-
quilo contiene preferentemente de 1 a 4, de más preferencia de 1 a 3
5 átomos de carbono.

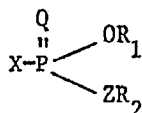
Cuando R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al que es-
tán ligadas forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, éste es
de preferencia un anillo heterocíclico que contiene 1 o 2 átomos he-
tero de nitrógeno, o 1 átomo hetero de nitrógeno y 1 átomo hetero de
10 oxígeno, por ejemplo piperidino, morfolino o pirrolidino.

La presente invención proporciona asimismo un procedimien-
to para la producción de los compuestos de la fórmula I, caracteriza-
do por el hecho de que se reacciona un compuesto de la fórmula II,



II

15 en donde R_3, R_4 e Y son tales como definidas más arriba, y
 M_1 significa hidrógeno o un catión, preferentemen-
te sodio o potasio,
con un compuesto de la fórmula III,



III

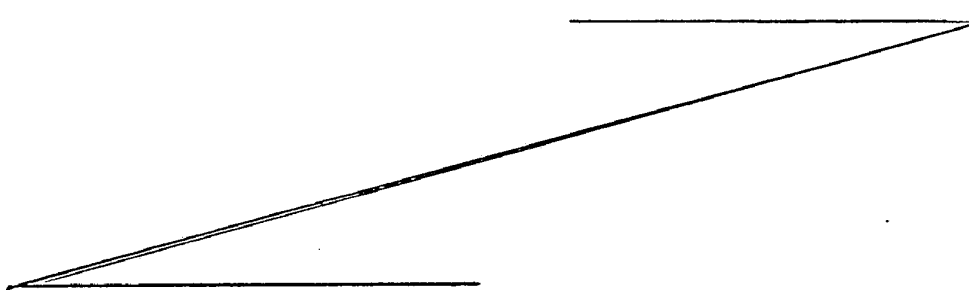
en donde R_1 , R_2 , Q y Z son tales como definidas más arriba, y
X significa un átomo de halógeno, preferentemente
cloro.

5 Por el término "halógeno" tal como usado en esta Memoria
se entiende cloro o bromo.

La producción puede efectuarse tal como sigue:

A un compuesto de la fórmula II, en donde M_1 significa
preferentemente sodio, en un disolvente que sea inerte bajo las con-
diciones de la reacción, por ejemplo, un éster, tal como acetato de
10 etilo, una amida, tal como dimetilformamida, un hidrocarburo aromá-
tico, tal como tolueno o xileno, un hidrocarburo halogenado, tal co-
mo clorobenceno o cloroformo, un nitrilo, tal como acetonitrilo o
preferentemente un éter, tal como dioxano o tetrahidrofurano, se le
añade a una temperatura de 0° a 120°C, preferentemente a temperatu-
ra ambiente, y en ausencia de humedad atmosférica, un compuesto de
15 la fórmula III, en donde X significa preferentemente cloro, facultativamente en uno de los disolventes arriba mencionados que son in-
ertes bajo las condiciones de la reacción. En el caso de que el sím-
bolo M_1 en la fórmula II significa un átomo de hidrógeno, la adi-
ción de un aceptor de ácido, tal como trietilamina o carbonato de
20 potasio, es conveniente.

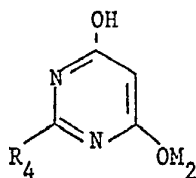
Se agita la mezcla de la reacción en el transcurso de hasta
aproximadamente 20 horas, preferentemente a temperatura ambiente, se
deja reposar la mezcla facultativamente durante un período prolonga-
do y la elaboración ulterior se efectúa de manera usual. Se obtienen
25



los compuestos puros de la fórmula I como aceites incoloros o productos cristalinos que pueden caracterizarse, por ejemplo, por sus valores R_f o sus puntos de fusión. Tales compuestos son solubles en disolventes orgánicos y pueden fácilmente emulsionarse con agua.

5 Se pueden producir los compuestos de la fórmula II, requeridos como material inicial, tal como sigue:

Con la condición de que R_3 en el compuesto de la fórmula II significa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono e Y significa oxígeno, la
10 producción puede efectuarse reaccionando un compuesto de la fórmula IV,



IV

en donde R_4 es tal como definida más arriba, y
 M_2 significa hidrógeno o un catión, preferentemente sodio o potasio,

con un equivalente de un reactivo de alquilación de la fórmula V,



V

15 en donde R_9 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y
L significa un radical $R_{10}SO_3^-$,
en donde R_{10} significa un radical fenilo,

o, si R_3 en el compuesto de la fórmula II significa un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, reaccionando el compuesto de la fórmula IV con un equivalente de sulfato de dialquilo de la fórmula VI,



5 en donde R_{11} significa un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

bajo condiciones de alquilación en presencia de un álcali, el valor pH variando de 7,5 a 8,5, o, si Y en el compuesto II significa azufre, reaccionando un compuesto de la fórmula VII,

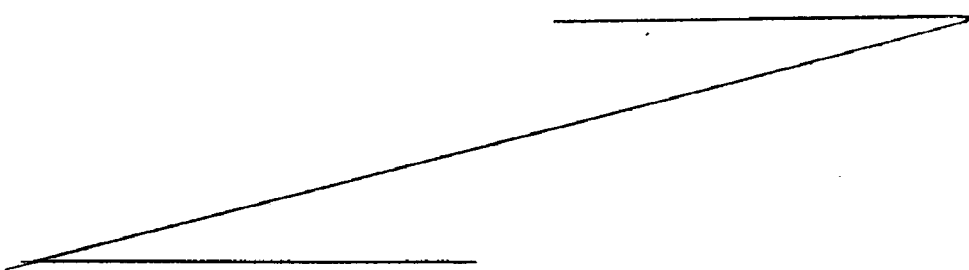


10 en donde R_4 tiene el significado arriba indicado, y Hal significa cloro o bromo, con un compuesto de la fórmula VIII,



15 en donde R_3 es tal como definida más arriba, y M_3 significa un catión, preferentemente sodio o potasio.

Los compuestos de las fórmulas III, IV, V, VI, VII y VIII son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos co-



nocidos o en analogía con procedimientos de por sí conocidos.

Los compuestos de la fórmula I poseen propiedades insecticidas y, por lo tanto, están indicados para el uso como insecticidas. Las propiedades insecticidas de los compuestos de la fórmula I se describen detalladamente en los siguientes tests, en donde se observa un efecto insecticida significativo, en cada test, cuando se lo emplea en las concentraciones indicadas. En los tests descritos más adelante, se emplea el compuesto de la fórmula I en la forma de un líquido formulado de acuerdo con el concentrado emulsionable a) descrito más adelante que se diluye con agua hasta que se obtenga la concentración requerida.

TESTS

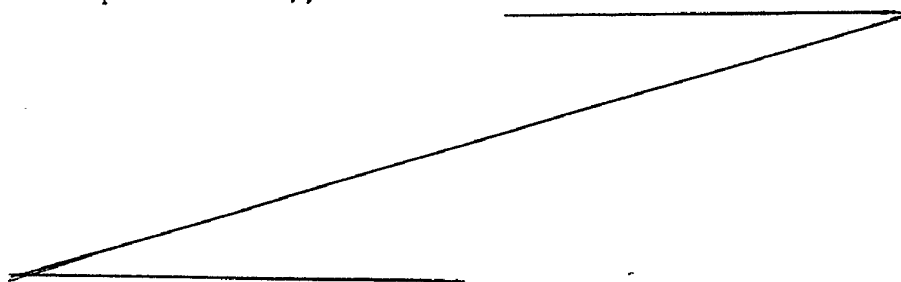
Test 1: Efecto insecticida contra Ephestia kuehniella
(polilla de la harina) - efecto por contacto

Se colocan en cada una de una serie de cápsulas de Petri de 7 cm de diámetro 10 orugas de Ephestia kuehniella que tienen un largo de 10 a 12 mm, se las rocían por una tobera pulverizadora con 0,1 a 0,2 ml de una emulsión que contiene un 0,05% de la sustancia activa de la fórmula I, por ejemplo, los siguientes compuestos:

fosfato de 0,0-dimetilo y de O-(2-dietilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6),

fosfato de 0,0-dimetilo y de O-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),

fosfato de 0,0-dimetilo y de O-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6),



tionofosfato de O,0-dimetilo y de O-(2-dimetilamino-4-metiltio-pirimidinilo-6),

tionofosfato de O,0-dimetilo y de O-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),

5 tionofosfato de O,0-dietilo y de O-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),

N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dimetil-amino-4-metoxi-pirimidinilo-6),

10 N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dimetil-amino-4-etoxi-pirimidinilo-6),

N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dietil-amino-4-metoxi-pirimidinilo-6), y

N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dietil-amino-4-etoxi-pirimidinilo-6).

15 Luego se cubren las cápsulas con una rejilla de malla fina de latón. Una vez que se ha secado la emulsión en las cápsulas, los insectos reciben como alimento un barquillo que, según necesidad, puede renovarse. Al cabo de 5 días se determina el índice de mortalidad en porcentajes contando los insectos vivos y muertos. Se observa un efecto significativo.

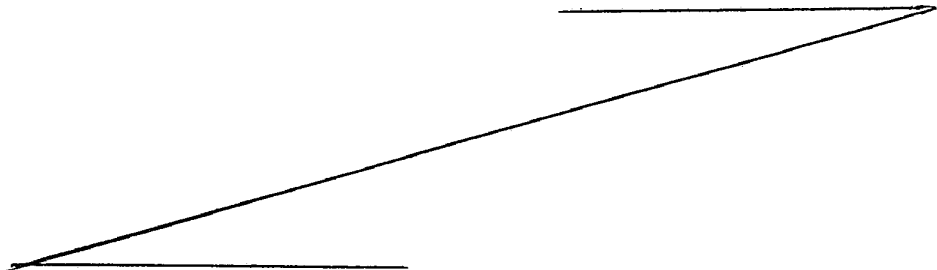
20

Test 2: Efecto insecticida contra Bruchidius Obtectus

(gorgojo del frejol) - efecto por contacto

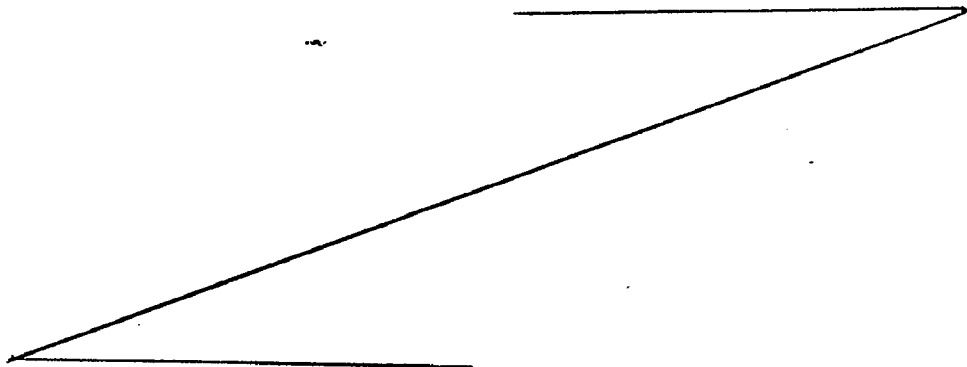
Un número de cápsulas de Petri de 7 cm de diámetro se rocián mediante una tobera pulverizadora con 0,1 a 0,2 cc de una emulsión que contiene un 0,0125% de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo los siguientes compuestos:

25



- tionofosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),
- tionofosfato de 0,0-dietilo y de 0-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),
- 5 fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),
- fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-dietilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6),
- fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),
- 10 fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6),
- tionofosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-dimetilamino-4-metiltio-pirimidinilo-6),
- 15 N-metil-tionofósforo-amidato de 0-metilo y de 0-(2-dimetil-amino-4-metoxi-pirimidinilo-6) y
- N-metil-tionofósforo-amidato de 0-metilo y de 0-(2-dimetil-amino-4-etoxi-pirimidinilo-6).

20 Después de secar la emulsión en las cápsulas durante aproximadamente 4 horas, se introducen en cada cápsula 10 imagos de *Bruchidius* y se cubren las cápsulas con una rejilla de malla fina de latón. Los insectos se mantienen a temperatura ambiente sin recibir alimento alguno. Al cabo de 48 horas se determina el índice de mortalidad. Se observa un efecto significativo.



Test 3: Efecto insecticida contra Prodenia litura

(oruga defoliante del algodón) - efecto por contacto y por comida

5 Se colocan en cada una de una serie de cápsulas de Petri de 10 cm de diámetro 10 orugas Prodenia. Se rocían las cápsulas mediante una tobera pulverizadora con un licor conteniendo la sustancia activa del compuesto de la fórmula I, por ejemplo los siguientes compuestos

10 tionofosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6) y

tionofosfato de O,O-dietilo y de O-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),

15 en una concentración de 500 p.p.m. Plantas del frejol como plantas forajeras se rocían hasta chorrear mediante el mismo licor de acuerdo con el mismo método. Después de secarse la emulsión en las plantas, los insectos reciben las mismas como alimento. Al cabo de 5 días se determina el índice de mortalidad en porcentajes. Se observa un efecto significativo.

Test 4: Efecto acaricida contra Tetranychus telarius

20 (ácaro arácnido) - efecto por contacto

Discos de hojas de plantas de frejol común (Phaseolus vulgaris), conteniendo cada una 20 a 30 ácaros (larvas y adultos), se sumergen durante 3 segundos en un licor conteniendo un 0,0125% de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo los siguientes compuestos

tionofosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),

tionofosfato de O,O-dietilo y de O-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),

5 tionofosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dimetilamino-4-metiltio-pirimidinilo-6),

fosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dietilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6),

10 fosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6),

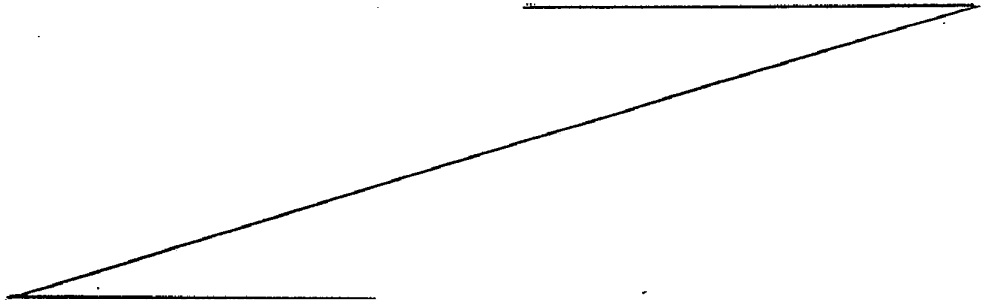
fosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6), y

N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dietil-amino-4-metoxi-pirimidinilo-6)

15 y luego se los colocan en una cápsula. Se cubre la cápsula con papel de filtro humedecido a un ángulo oblicuo de modo que sea posible una ligera aireación. Después de 48 horas se cuentan los insectos vivos y muertos bajo un lente de aumento binocular. Se observa un efecto significativo.

20 Test 5: Efecto ovicida contra Tetranychus telarius
(ácaro arácnido) - efecto por contacto

25 Dos días antes del tratamiento, se colocan 12 a 15 animales hembras de Tetranychus en un círculo de 2 cm de diámetro de pasta insecticida sobre una hoja de planta de frejol común para que pongan huevos. En el transcurso de 30 horas los ácaros hembras ponen de



20 a 30 huevos. Un día antes del tratamiento se separan los insectos, se cortan las hojas de las plantas y se introducen los tallos en un pequeño tubo de vidrio lleno de agua. Las hojas de las plantas de frejol, que contienen huevos de 1 a 2 días, se sumergen durante 3 segundos en una emulsión que contiene un 0,05% de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo el compuesto N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6). Se mantienen las hojas en una cápsula a temperatura ambiente durante 5 días. Al cabo de 5 días se cuentan los huevos incubados y los huevos sin incubar. Se observa un efecto significativo.

Test 6: Efecto nematocida contra Panagrellus redivivus
(nematodo del engrudo)

1 cc de una suspensión acuosa de Panagrellus redivivus, que contiene aproximadamente 120 insectos, se introduce en una pequeña taza con un diámetro de 5,5 cm y una altura de 3,2 cm, y que contiene 7 g de Terralita. A continuación se esparce sobre la Terralita 1 cc de una emulsión que contiene un 0,2% de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo fosfato de O,0-dimetilo y de O-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6). Al cabo de 48 horas se examina el contenido de la taza de acuerdo con el método de extracción según Baermann (G.Baermann: Meded. Geneesk. Lab. Weltevreden 41-47 [1971]) y se cuentan los nemátodos vivos bajo un lente de aumento binocular. Se observa un efecto significativo.

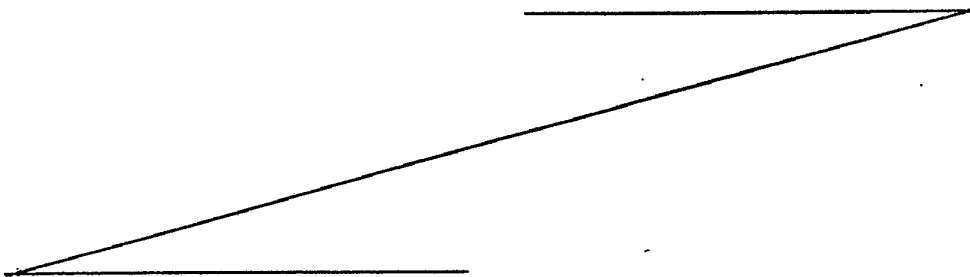
Se ha de entender que el término "insecto" tal como usado en esta Memoria, está empleado en un sentido amplio y puede incluir clases de organismos animales relacionados con la clase de los insectos, como los nemátodos y ácaros; o similares a éstos. El término "insecticida", tal como usado en esta Memoria, debería entenderse en este sentido.

Por lo tanto, el uso de los compuestos de la fórmula I está indicado como insecticidas, particularmente en viviendas para animales, por ejemplo en establos, además en habitaciones, por ejemplo sótanos y desvanes, así como en lugares de plantas.

Para el uso arriba mencionado, la cantidad del compuesto que ha de ser aplicada variará, dependiendo del compuesto particular usado, del modo de aplicación, de las condiciones del ambiente, así como del efecto que se desee. Con respecto a la protección de plantas, la cantidad de un compuesto de la fórmula I indicada para la aplicación a un lugar plantado es generalmente entre 4 y 10 kg/hectárea.

Los compuestos pueden emplearse en la forma de una composición con soportes y diluyentes insecticidas en forma sólida o líquida, por ejemplo en la forma de polvos para pulverización y espolvoreo, tabletas, granulados para esparcimiento, pastas, líquidos para pulverización y aerosoles.

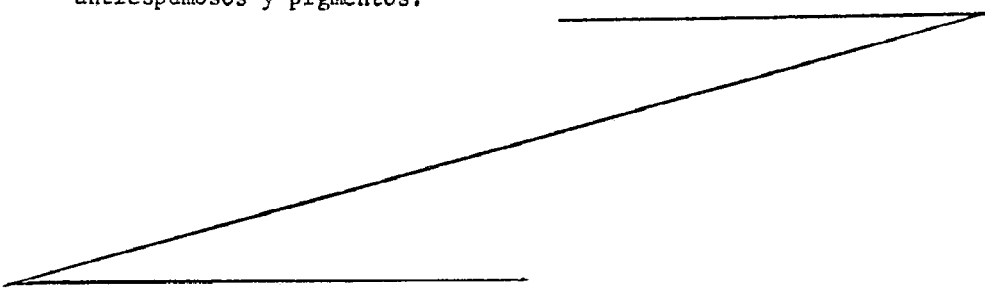
Las formas sólidas pueden contener soportes, tales como tierra de diatomeas, talco, caolinita, atapulgita, pirofilita, soportes minerales artificiales preparados a base de SiO_2 y silicatos, cal, sulfato de sodio y sustancias de soporte vegetales, tales como



5 harina de cáscara de nuez. Los polvos para dispersión, por ejemplo polvos humedecientes aplicados como suspensión en agua, también pueden contener adyuvantes, tales como agentes tenso-activos, incluyen-
do agentes humectantes y dispersibles, por ejemplo lauril-sulfato de sodio, dodecibenceno-sulfonato de sodio, productos de condensación
entre naftaleno-sulfonato y formaldehído, éter poliglicólico y derivados de lignina, tal como lejía de sulfito. Los granulados se producen revistiendo o impregnando materiales de soporte granulados, tales como piedra pómez, cal, atapulgita y caolinita, con los compuestos.

10 Las formas líquidas pueden incluir diluyentes no-fitotóxicos, tales como alcoholes, glicoles, éteres glicólicos, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, por ejemplo xileno, alquilnaftalenos y cueros destilados de petróleo, y cetonas, por ejemplo ciclohexanona e iso-
forona. Los concentrados emulsionables pueden contener adyuvantes, tales como agentes tenso-activos, por ejemplo agentes humectantes y emulsificantes, tales como éter poliglicólico formado por reacción
de óxido de alquileo con alquifenoles, mercaptanos o alcoholes de alto peso molecular, y/o alquibenceno-sulfonatos.

20 Aparte de los soportes, diluyentes y adyuvantes arriba mencionados, se pueden incluir otros adyuvantes, tales como estabilizadores, agentes de desactivación (destinados para preparaciones sólidas en soportes tenso-activos), agentes para mejorar las propiedades de adhesión en superficies tratadas, agentes anticorrosivos, agentes
25 antiespumosos y pigmentos.



Las formulaciones (preparaciones concentradas) contienen, por lo general, entre el 1 y el 90%, preferentemente entre el 5 y el 50% en peso de la sustancia activa.

5 Los caldos listos para empleo (formas de aplicación) contienen, por lo general, entre el 0,02 y el 90%, preferentemente entre el 0,1 y el 20% en peso de la sustancia activa.

Las formulaciones y los caldos listos para empleo que contienen la sustancia activa pueden prepararse de acuerdo con los Ejemplos siguientes:

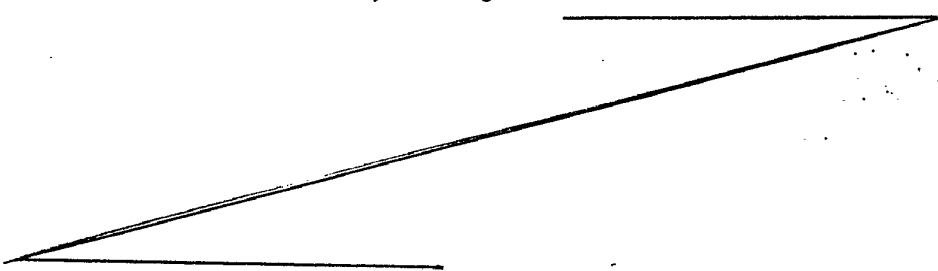
- 10 a) Formulación emulsionable (Usada en los Tests 1 a 6 arriba descritos)

Se mezclan 25 partes en peso de un compuesto de la fórmula I con 20 partes en peso de éter isooctilfenildecaglicólico, 5 partes en peso de sal de calcio de un arilsulfonato de alquilo y 50 partes en peso de xileno, con lo cual se obtiene una solución clara que puede emulsionarse fácilmente en agua. Se diluye el concentrado en agua hasta obtener la concentración deseada para el uso.

- b) Formulación emulsionable

20 Se mezclan 25 partes en peso de un compuesto de la fórmula I con 35 partes en peso de éter isooctilfeniloctaglicólico, 5 partes en peso de la sal de calcio de un arilsulfonato de alquilo y 45 partes en peso de una fracción de petróleo aromático con un punto de ebullición de 210° a 280° ($D_{20} : 0,92$).

25 El concentrado se diluye con agua hasta obtener la concentración



deseada para el uso.

c) Forma de aplicación de polvos para pulverización y espolvoreo

Se mezclan 25 partes en peso de un compuesto de la fórmula I, 2 partes en peso de lauril-sulfato de sodio, 3 partes en peso de lignina-sulfonato de sodio, junto con 70 partes en peso de tierra de diatomeas, y la mezcla se muele hasta obtener un tamaño de granos de 10 μ promedio.

Los grupos preferidos de los compuestos incluidos en el alcance de la fórmula I son los compuestos de la fórmula I, en donde

(i) cada una de R_1 , R_2 y R_3 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R_4 significa dialquil-(C_1 - C_6)-amino,

cada una de Q, Y y Z significa oxígeno,

(ii) cada una de R_1 , R_2 y R_3 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

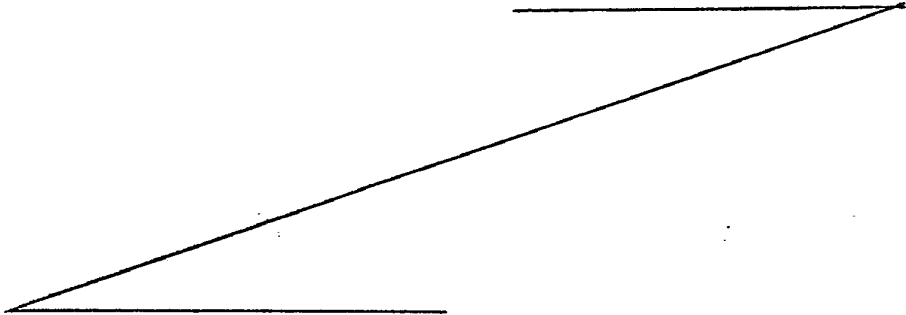
R_4 significa dialquil-(C_1 - C_6)-amino,

Q significa azufre y

cada una de Y y Z significa oxígeno,

(iii) cada una de R_1 , R_2 y R_3 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R_4 significa dialquil-(C_1 - C_6)-amino,



cada una de Q e Y significa oxígeno, y

Z significa -NH-

(iv) cada una de R_1 , R_2 y R_3 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

5 R_4 significa dialquil-(C_1-C_6)-amino,

cada una de Q e Y significa oxígeno, y

Z significa azufre,

(v) cada una de R_1 , R_2 y R_3 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

10 R_4 significa alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y
Q, Y y Z significan oxígeno

(vi) cada una de R_1 , R_2 y R_3 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R_4 significa alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

15 cada una de Q e Y significa oxígeno, y

Z significa -NH-

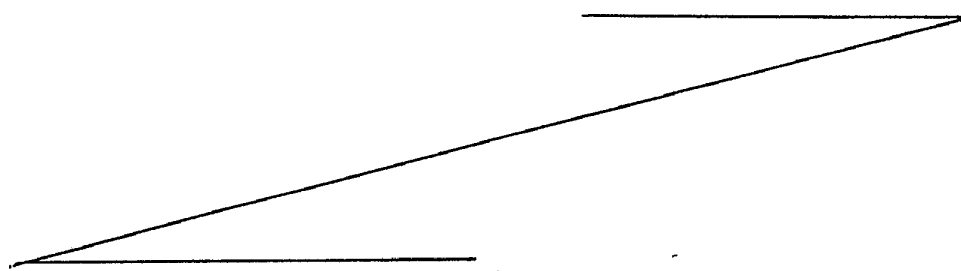
y (vii) cada una de R_1 , R_2 y R_3 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R_4 significa dialquil-(C_1-C_6)-amino,

20 cada una de Q y Z significa oxígeno,

e Y significa azufre.

Otros compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula la I, particularmente los grupos (i) a (vii) arriba descritos, y de



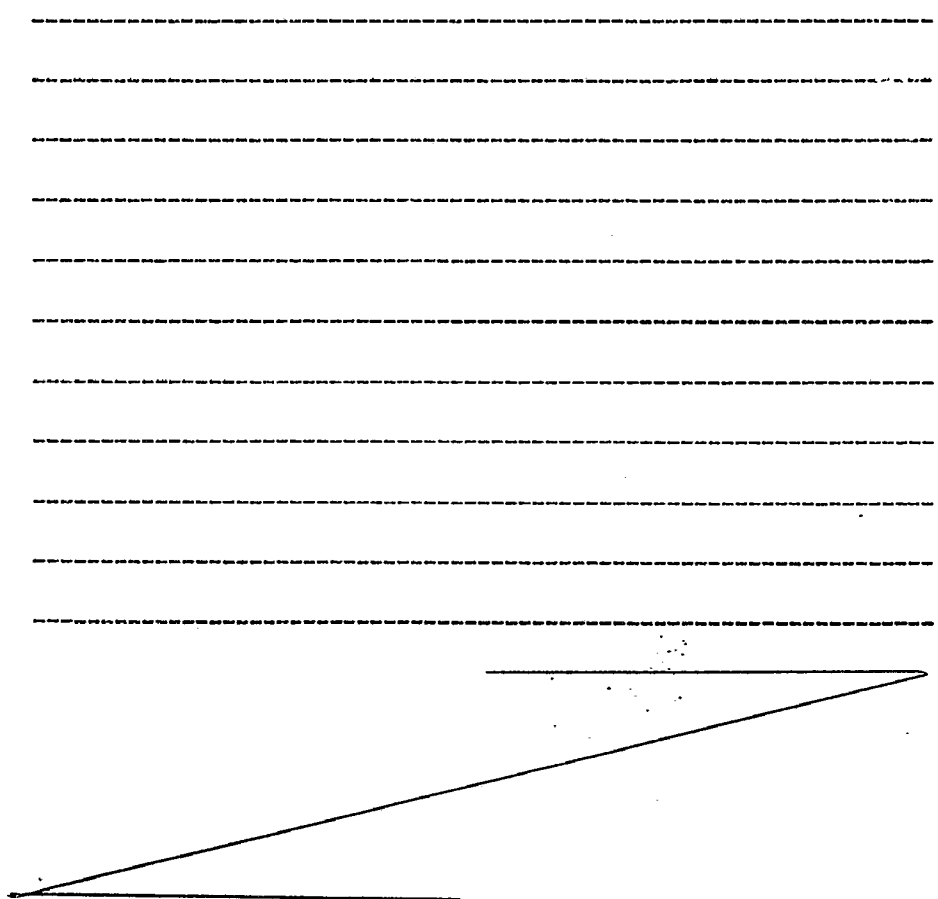
más particularidad los grupos (i) a (vi), en donde cada una de R_1 y R_2 significa metilo y R_3 significa etilo. Particularmente, se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I, conteniendo un modelo de fosfato o tionofosfato de O,O-dimetil-O-(4-etoxi-pirimidinilo-6) de la sustitución, tienen una acción especialmente alta.

5

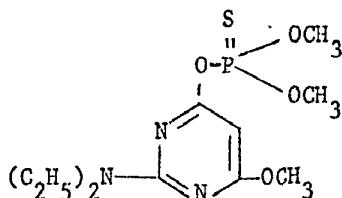
Ejemplos de compuestos específicos preferidos incluidos en el alcance de la fórmula I son los compuestos tionofosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6), tionofosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dietilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6), fosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6) y de O,O-dimetilo y de O-(2-dietilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6).

10

Ejemplos para el procedimiento según la invención se describirán más adelante. En los Ejemplos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

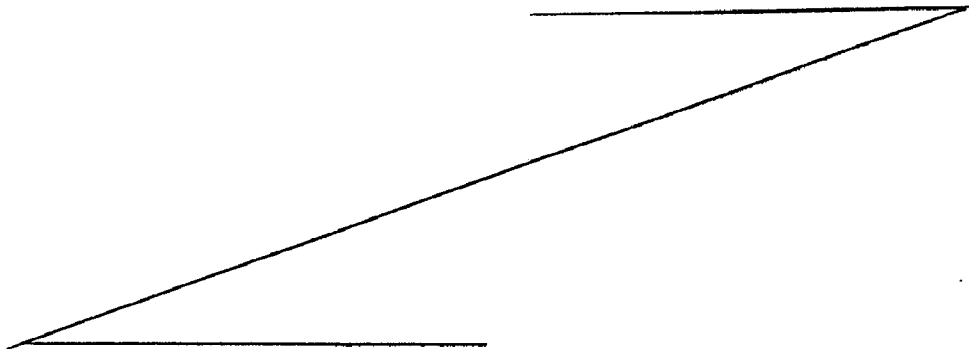


E J E M P L O 1: Tionofosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-dietil-
amino-4-metoxi-pirimidinilo-6)



19,7 g (0,1 molécula-gramo) de 2-dietilamino-4-metoxi-6-
hidroxipirimidina se añaden a la solución todavía caliente de 2,4 g
5 (1 átomo-gramo) de sodio metálico en 150 cc de metanol absoluto. La
solución se agita a 60° durante 30 minutos con ausencia de hume-
dad. Seguidamente se separa el metanol en un vacío y se seca la sal
en un alto vacío a 50° durante 2 horas.

La sal sódica se suspende en 150 cc de tetrahidrofurano ab-
10 soluto y se añaden, por gotas, 16,0 g (0,1 molécula-gramo) de cloru-
ro de ácido dimetiltiofosfórico, durante aproximadamente 5 a 10 minu-
tos, con agitación y en ausencia de humedad atmosférica. Se agita la
mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vierte la mezcla
de la reacción junto con aproximadamente 400 cc de éter en un embu-
15 do de separación, se lavan con agua y tres veces con 150 cc de solu-
ción de hidróxido sódico 2 normal, helada, y subsiguientemente con
agua fría hasta que el último líquido de lavado reacciona de manera
neutra.



La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se la trata, si se lo desea, con carbón animal, se la filtra y se separa el disolvente en un vacío. Después de secar en un alto vacío, se puede purificar el producto mediante destilación molecular. Se obtiene un aceite incoloro que cristaliza al reposar en una nevera, a una temperatura de 90° a 10⁻³ mm. P.F.: 35°.

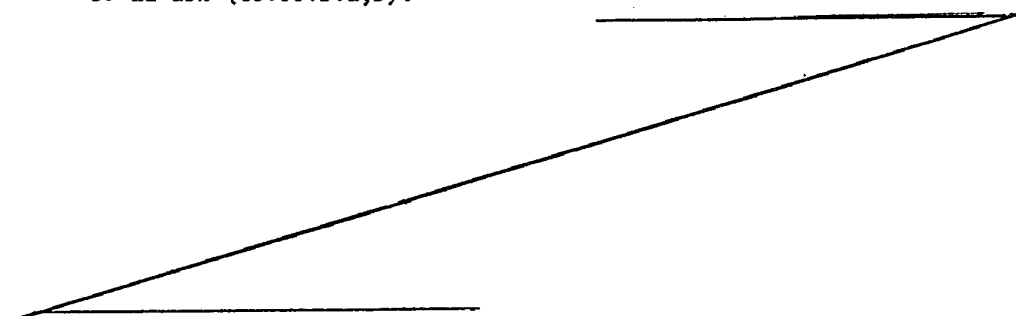
La determinación de la pureza de acuerdo con la cromatografía de capa delgada puede efectuarse sobre placas de gel de sílice, usando tetrahidrofurano como eluyente, R_f = 0,63.

10	Análisis:	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₄ PS	Peso molecular:	321,3
	<u>Calculado</u>	C 41,1 % H 6,3 % N 13,1 % P 9,6 % S 10,0 %		
	Hallado	41,2 % 6,4 % 13,0 % 9,6 % 10,4 %		

La reacción puede efectuarse también usando éster acético, dimetilformamida, tolueno, clorobenceno, acetonitrilo y dioxano como medios de reacción.

Los siguientes compuestos de la fórmula general I, en donde R₄ significa un radical -NR₅R₆ y Z significa oxígeno, pueden producirse en analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Los valores R_f indicados se refieren a la cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice con un indicador fluorescente, usando como eluyente cloroformo/acetona/metanol/amoníaco acuoso al 25% (80:60:5:2,5).



Ejem plo Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Y	Q	Fórmula Empírica	Peso mo-	P.F. (SC) VALOR RF	C	H	N	P	S	Análisis % Calculado Hallado
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	0	S	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₄ PS	335,3	aceite	43,0	6,6	12,5	9,2	9,6	
3	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	0	S	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₄ PS	307,3	0,73	43,8	6,6	12,3	9,5	9,8	
4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	S	C ₁₄ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS	363,4	0,70	39,1	5,9	13,7	10,1	10,4	
5	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	S	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₄ PS	335,3	aceite	46,3	7,2	11,6	10,5	10,5	
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	0	S	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₄ PS	321,3	0,75	45,7	7,0	11,5	8,6	9,0	
7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0	S	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₄ PS	293,3	0,74	42,6	6,7	12,5	9,2	9,9	
8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	S	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₄ PS	349,4	aceite	41,1	6,3	13,1	9,6	10,0	
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	-n.C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	0	S	C ₁₅ H ₂₈ N ₃ O ₄ PS	377,4	0,64	41,0	6,4	12,9	9,9	10,3	
10	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	-n.C ₃ H ₇	n.C ₃ H ₇	0	O	C ₁₄ H ₂₆ N ₃ O ₅ P	347,3	0,70	36,9	5,5	14,3	10,6	10,9	
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	O	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₅ P	305,3	aceite	44,7	6,9	12,0	8,9	9,2	
				C ₂ H ₅	C ₂ H ₅					0,64	44,5	6,9	11,8	9,0	9,3	
				C ₂ H ₅	C ₂ H ₅					0,70	47,7	7,5	11,1	8,2	8,6	
				C ₂ H ₅	C ₂ H ₅					aceite	47,9	7,5	11,0	8,3	8,6	
				C ₂ H ₅	C ₂ H ₅					aceite	48,4	7,5	12,1	8,9	-	
				C ₂ H ₅	C ₂ H ₅					0,64	48,7	7,7	12,0	8,8	-	
				C ₂ H ₅	C ₂ H ₅					aceite	43,3	6,6	13,8	10,1	-	
				C ₂ H ₅	C ₂ H ₅					0,63+	43,4	6,8	13,6	10,0	-	

+ Capa delgada, eluyente: tetrahydrofurano

Ejem plo Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Y	Q	Fórmula Empírica	Peso
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	0	S	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₄ PS	335
3	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	0	S	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₄ PS	307
4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	S	C ₁₄ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS	363
5	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	S	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₄ PS	335
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0	S	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₄ PS	321
7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0	S	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₄ PS	293
8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	S	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₄ PS	349
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	-n.C ₃ H ₇ n	C ₃ H ₇	0	S	C ₁₅ H ₂₈ N ₃ O ₄ PS	377
10	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	-n.C ₃ H ₇	n.C ₃ H ₇	0	O	C ₁₄ H ₂₆ N ₃ O ₅ P	347
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	O	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₅ ?	305

+ Capa delgada, eluyente: tetrahidrofurano

Peso mo-	P.F. (%C) VALOR RF	Análisis %				
		<u>Calculado</u>				
		C	H	N	P	S
335,3	aceite	43,0	6,6	12,5	9,2	9,6
	0,73	43,8	6,6	12,3	9,5	9,8
307,3	39-40%	39,1	5,9	13,7	10,1	10,4
	0,70	38,1	6,1	13,8	10,5	10,5
363,4	aceite	46,3	7,2	11,6	8,5	8,8
	0,75	45,7	7,0	11,5	8,6	9,0
335,3	aceite	43,0	6,6	12,5	9,2	9,6
	0,74	42,6	6,7	12,5	9,2	9,9
321,3	aceite	41,1	6,3	13,1	9,6	10,0
	0,70	41,0	6,4	12,9	9,9	10,3
293,3	33%	36,9	5,5	14,3	10,6	10,9
	0,69	36,7	5,6	14,2	10,5	10,9
349,4	aceite	44,7	6,9	12,0	8,9	9,2
	0,64	44,5	6,9	11,8	9,0	9,3
377,4	aceite	47,7	7,5	11,1	8,2	8,6
	0,70	47,9	7,5	11,0	8,3	8,6
347,3	aceite	48,4	7,5	12,1	8,9	-
	0,64	48,7	7,7	12,0	8,8	-
305,3	aceite	43,3	6,6	13,8	10,1	-
	0,63+	43,4	6,8	13,6	10,0	-

Ejem	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Y	Q	Fórmula Empírica	Destilación molecular	Análisis %			
										Calculado	Hallado	P	S
12	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	0	0	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₅ 319,3	859/10 ⁻⁴ mm 0,61	45,1	6,9	13,2	9,7
13	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0	0	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₅ 277,22	959/10 ⁻⁴ mm 0,58	44,9	7,0	13,2	9,8
14	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	0	0	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₅ 291,24	959/10 ⁻⁴ mm 0,61	39,0	5,8	15,2	11,2
15	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	0	S	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₅ 321,33	1209/10 ⁻³ mm 0,68	39,2	6,0	14,9	10,9
16	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	0	S	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₅ 349,39	1209/10 ⁻³ mm 0,70	41,2	6,2	14,4	10,6
17	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	0	0	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₅ 349,39	1209/10 ⁻³ mm 0,63	41,1	6,3	13,1	9,6
18	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	0	S	C ₁₄ H ₂₆ N ₃ O ₅ 363,4	1002/10 ⁻³ mm 0,63	40,5	6,0	13,1	9,3
19	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	S	S	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₅ 309,35	1102/10 ⁻³ mm 0,67	44,7	6,9	12,0	8,9
20	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	S	S	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₅ 323,36	-	44,5	6,8	11,7	9,0
21	-CH ₃	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	0	0	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₅ 305,27	/ 0,67	46,8	7,3	12,6	9,3
										47,4	7,5	12,9	9,0
										46,3	7,2	11,6	8,5
										46,4	7,5	12,0	8,9
										34,9	5,2	13,6	10,0
										34,5	5,3	13,2	10,0
										37,1	5,6	13,0	9,6
										37,5	5,9	12,5	9,7
										43,3	6,6	13,8	10,1
										44,0	6,7	14,0	9,9

Ejem	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Y	Q	Fórmula Empírica peso Molecular	Dest mole Valo
12	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	0	0	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₅ P 319,3	852/ C
13	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0	0	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₅ P 277,22	952/ C
14	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	0	0	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₅ P 291,24	952/ C
15	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	0	S	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₄ PS 321,33	1209/ C
16	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	0	S	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₄ PS 349,39	1209/ C
17	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	0	0	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₅ P 333,32	1009/ C
18	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-nC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	0	S	C ₁₄ H ₂₆ N ₃ O ₄ PS 363,4	1109/ C
19	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	S	S	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₃ PS ₂ 309,35	C
20	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	S	S	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₃ PS ₂ 323,38	10
21	-CH ₃	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	0	0	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₅ P 305,27	0

Destilación <u>molecular</u> Valor Rf	Análisis %				
	C	H	N	Calculado Hallado P	S
85g/10 ⁻⁴ mm	45,1	6,9	13,2	9,7	
0,61	44,9	7,0	13,2	9,8	
95g/10 ⁻⁴ mm	39,0	5,8	15,2	11,2	
0,58	39,2	6,0	14,9	10,9	
95g/10 ⁻⁴ mm	41,2	6,2	14,4	10,6	
0,61	41,3	6,3	14,5	10,3	
120g/10 ⁻³ mm	41,1	6,3	13,1	9,6	10,0
0,68	40,5	6,0	13,1	9,3	9,9
120g/10 ⁻³ mm	44,7	6,9	12,0	8,9	9,2
0,70	44,5	6,8	11,7	9,0	9,3
100g/10 ⁻³ mm	46,8	7,3	12,6	9,3	
0,63	47,4	7,5	12,9	9,0	
110g/10 ⁻³ mm	46,3	7,2	11,6	8,5	8,8
0,67	46,4	7,5	12,0	8,9	9,0
-	34,9	5,2	13,6	10,0	20,7
0,63	34,5	5,3	13,2	10,0	20,5
-	37,1	5,6	13,0	9,6	19,8
0,67	37,5	5,9	12,5	9,7	19,9
-	43,3	6,6	13,8	10,1	
0,65	44,0	6,7	14,0	9,9	

Los siguientes compuestos de la fórmula general I pueden producirse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1:

E J E M P L O 22: N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)

5 Aceite ligeramente colorado, cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice con indicador fluorescente, usando éter como eluyente, $R_f = 0,53$

Análisis:	$C_9H_{16}N_3O_4PS$	Peso molecular:	293,3
<u>Calculado</u>	C 36,9 %	H 5,5 %	N 14,3 %
	P 10,6 %	S 10,9 %	
10 Hallado	36,6 %	5,6 %	14,3 %
			10,4 %
			11,0 %

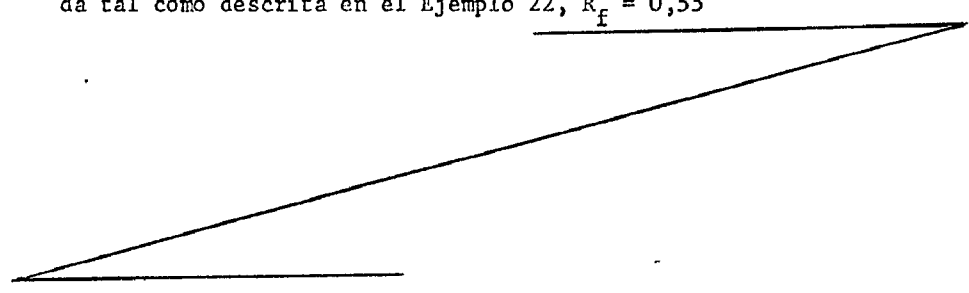
E J E M P L O 23: N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)

Aceite ligeramente colorado, cromatografía de capa delgada tal como descrito en el Ejemplo 22, $R_f = 0,45$

15 Análisis:	$C_8H_{14}N_3O_4PS$	Peso molecular:	279
<u>Calculado</u>	C 34,4 %	H 5,1 %	N 15,0 %
	P 11,1 %	S 11,5 %	
Hallado	34,6 %	5,1 %	15,3 %
			11,4 %
			11,7 %

E J E M P L O 24: Tionofosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-metoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)

20 Aceite ligeramente colorado, cromatografía de capa delgada tal como descrita en el Ejemplo 22, $R_f = 0,55$



Análisis:	$C_8H_{13}N_2O_5PS$	Peso molecular:	280,2
<u>Calculado</u>	C 34,3 %	H 4,7 %	N 10,0 %
	P 11,1 %	S 11,4 %	
Hallado	33,9 %	4,6 %	10,0 %
			10,9 %
			11,6 %

5 E J E M P L O 25: Tionofosfato de O,O-dimetilo y de O-(2-metiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)

Cristales incoloros, P.F.: 36° - 38°

Cromatografía de capa delgada tal como descrita en el Ejemplo 22,

$R_f = 0,65$

Análisis:	$C_9H_{15}N_2O_4PS_2$	Peso molecular:	310,3
10 <u>Calculado</u>	C 34,8 %	H 4,9 %	N 9,0 %
	P 10,0 %	S 20,7 %	
Hallado	34,6 %	5,1 %	9,1 %
			9,7 %
			21,0 %

E J E M P L O 26: N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-di-n-propilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6)

15 11,3 g (0,05 molécula-gramo) de 2-di-n-propilamino-4-metoxi-6-hidroxi-pirimidina se añaden a la solución todavía caliente de 1,15 g (0,05 átomo-gramo) de sodio en 100 cc de metanol absoluto. La solución se agita a 60° durante 30 minutos en ausencia de humedad. Subsiguientemente se separa el metanol en un vacío y se seca la sal en un alto vacío a 50° en el transcurso de 2 horas.

20 Simultáneamente, se añaden, por gotas, a -10°, en el transcurso de 1 hora y con agitación, 3,1 g (0,05 molécula-gramo) de metilamina en 3,1 g (0,05 molécula-gramo) de tolueno absoluto junto con

5,1 g (0,05 molécula-gramo) de trietilamina absoluta, disuelta en 25 cc de tolueno absoluto, a 7,45 g (0,05 molécula-gramo) de dicloruro de ácido metilfosfórico en 80 cc de tolueno absoluto. La mezcla se agita seguidamente a temperatura ambiente durante 15 minutos, el clorhidrato de trietilamonio precipitado se filtra por succión y, posiblemente, sin humedad. Luego se la lava con 10 a 20 cc de tolueno absoluto. El filtrado claro se añade rápidamente con agitación a la sal de sodio arriba descrita del 2-di-n-propilamino-4-metoxi-6-hidroxi-pirimidina en 150 cc de tolueno absoluto. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente en el transcurso de 16 horas, se la lava una vez con agua helada, luego dos veces con solución de hidróxido de sodio 2 normal y seguidamente con agua fría hasta que el último líquido de lavado reacciona de manera neutra. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se la trata, si lo requiere, con carbón animal, se la filtra y se separa el disolvente en un vacío.

Después de secar en un alto vacío, el producto puede purificarse por destilación molecular.

Se obtiene un aceite amarillento a una temperatura de 120° a 10⁻³ mm. Valor R_f = 0,54

Análisis:	C ₁₃ H ₂₅ N ₄ O ₄ P	Peso molecular:	332,34	
<u>Calculado</u>	C 47,0 %	H 7,6 %	N 16,9 %	P 9,3 %
Hallado	47,3 %	7,8 %	16,9 %	9,3 %

Los siguientes compuestos de la fórmula general I, en donde Z significa -NH-, pueden producirse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 ó 26. Los valores R_f indicados se refieren a cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice con indicador fluorescente, usando como eluyente cloroformo/acetona/metanol/amoníaco acuoso al 25% (80:60:5:2,5).

E J E M P L O 27: N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-di-n-propilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6)

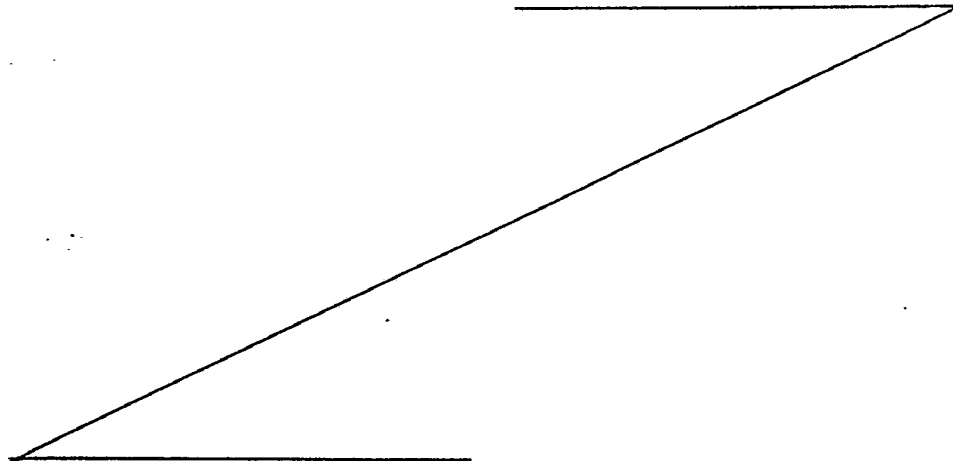
Valor $R_f = 0,53$

10	Análisis:	$C_{14}H_{27}N_4O_4P$	Peso molecular: 346,37			
	<u>Calculado</u>	C 48,5 %	H 7,9 %	N 16,2 %	P 8,9 %	
	Hallado	48,7 %	8,0 %	15,9 %	8,7 %	

E J E M P L O 28: N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6)

15 P.F.: 85° - 86°

	Análisis:	$C_9H_{17}N_4O_4P$	Peso molecular: 276,23			
	<u>Calculado</u>	C 39,1 %	H 6,2 %	N 20,3 %	P 11,2 %	
	Hallado	39,5 %	6,3 %	20,2 %	10,7 %	



E J E M P L O 29: N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6)

P.F.: 69° - 70,5°

	Análisis:	$C_{10}H_{19}N_4O_4P$		Peso molecular:	290,26
5	<u>Calculado</u>	C 41,4 %	H 6,6 %	N 19,3 %	P 10,7 %
	Hallado	42,0 %	6,6 %	19,1 %	10,4 %

E J E M P L O 30: N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6)

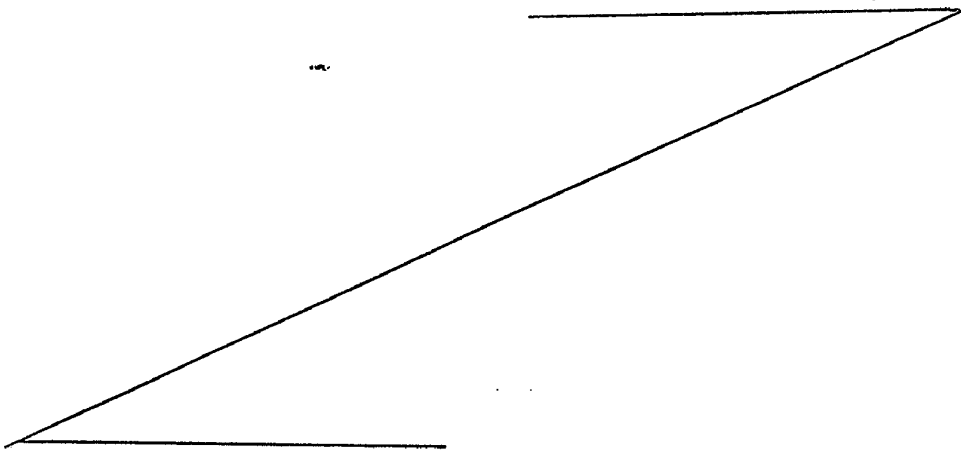
P.F.: 68° - 69°

	Análisis:	$C_{11}H_{21}N_4O_4P$		Peso molecular:	304,28
10	<u>Calculado</u>	C 43,4 %	H 7,0 %	N 18,4 %	P 10,2 %
	Hallado	43,6 %	7,2 %	18,3 %	10,1 %

E J E M P L O 31: N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-dietilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6)

15 P.F.: 52,5° - 53°

	Análisis:	$C_{12}H_{23}N_4O_4P$		Peso molecular:	318,31
	<u>Calculado</u>	C 46,8 %	H 7,5 %	N 18,2 %	P 10,0 %
	Hallado	45,3 %	7,5 %	17,7 %	9,6 %



E J E M P L O 32: N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de
O-(2-dietilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6)

Valor $R_f = 0,70$

	Análisis:	$C_{11}H_{21}N_4O_3PS$		Peso molecular:	320,35
5	<u>Calculado</u>	C 41,2 %	H 6,6 %	N 17,5 %	P 9,7 % S 10,0%
	Hallado	40,5 %	6,7 %	17,3 %	10,0 % 10,1 %

E J E M P L O 33: N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de
O-(2-dietilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6)

Valor $R_f = 0,69$

10	Análisis:	$C_{12}H_{23}N_4O_3PS$		Peso molecular:	334,38
	<u>Calculado</u>	C 43,1 %	H 6,9 %	N 16,8 %	P 9,3 % S 9,6 %
	Hallado	42,9 %	7,0 %	16,6 %	9,4 % 9,8 %

E J E M P L O 34: N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de
O-(2-dimetilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6)

15 P.F.: 57° - 58°

	Análisis:	$C_9H_{17}N_4O_3PS$		Peso molecular:	292,3
	<u>Calculado</u>	C 37,0 %	H 5,9 %	N 19,2 %	P 10,6 % S 11,0 %
	Hallado	36,1 %	6,1 %	19,0 %	11,0 % 11,2 %

E J E M P L O 35: N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de
O-(2-dimetilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6)

P.F.: 76° - 77°

	Análisis:	$C_{10}H_{19}N_4O_3PS$		Peso molecular:	306,32	
5	<u>Calculado</u>	C 39,2 %	H 6,3 %	N 18,3 %	P 10,1 %	S 10,5 %
	Hallado	38,8 %	6,3 %	18,5 %	10,2 %	10,2 %

E J E M P L O 36: N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de
O-(2-di-n-propilamino-4-metoxi-pirimidinilo-6)

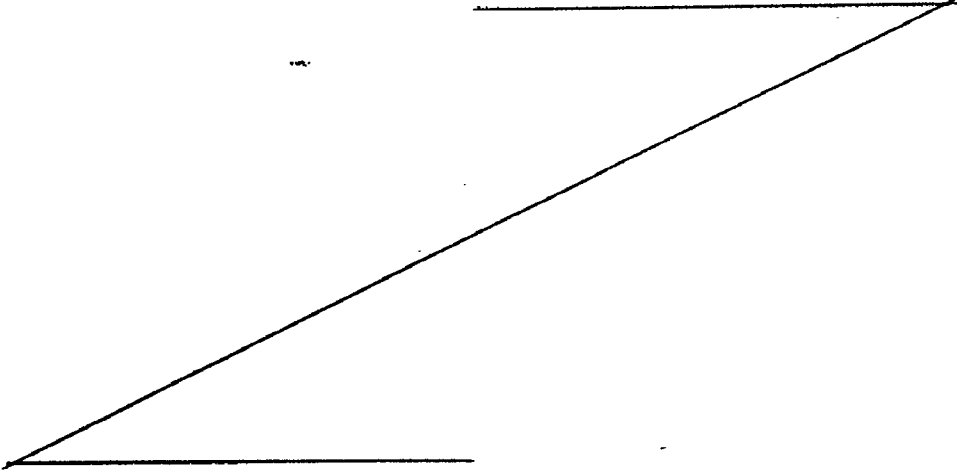
Valor $R_f = 0,73$

10	Análisis:	$C_{13}H_{25}N_4O_3PS$		Peso molecular:	384,4	
	<u>Calculado</u>	C 44,8 %	H 7,2 %	N 16,1 %	P 8,9 %	S 9,2 %
	Hallado	44,2 %	7,3 %	15,9 %	8,8 %	9,3 %

E J E M P L O 37: N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de
O-(2-di-n-propilamino-4-etoxi-pirimidinilo-6)

15 Valor $R_f = 0,73$

	Análisis:	$C_{14}H_{27}N_4O_3PS$		Peso molecular:	362,43	
	<u>Calculado</u>	C 46,4 %	H 7,5 %	N 15,5 %	P 8,5 %	S 8,8 %
	Hallado	45,5 %	7,8 %	15,4 %	8,4 %	8,7 %



ción. Las partes no disueltas se filtran por succión y la solución de tetracloruro de carbono se concentra luego por evaporación, después de lo cual empieza la cristalización; luego se añaden 200 cc de éter de petróleo.

5 La mezcla se filtra por succión, se la lava con éter de petróleo y se seca a 80° en un alto vacío. Eventualmente, se puede recristalizarla a partir del benceno. P.F.: 165° - 166°.

	Análisis:	$C_9H_{15}N_3O_2$		Peso molecular:	197,2
	<u>Calculado</u>	C 54,8 %	H 7,7 %	N 21,3 %	O 16,2 %
10	Hallado	54,5 %	7,4 %	21,1 %	16,3 %

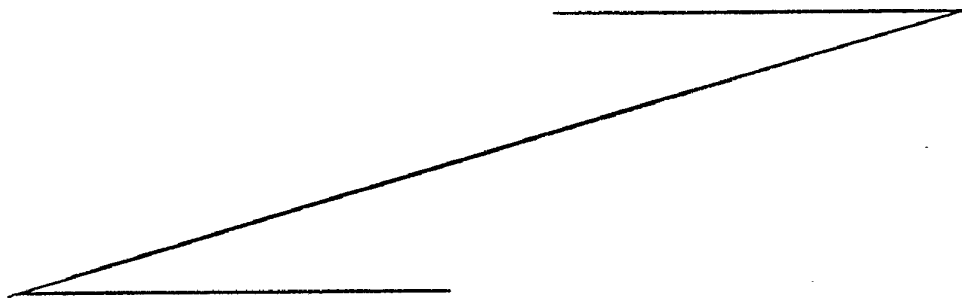
Los siguientes compuestos de la fórmula general II pueden producirse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 39:

E J E M P L O 40: 2-Dimetilamino-4-metoxi-6-hidroxi-pirimidina
P.F.: 215° - 216°

15	Análisis:	$C_7H_{11}N_3O_2$		Peso molecular:	169,2
	<u>Calculado</u>	C 49,7 %	H 6,6 %	N 24,8 %	O 18,9 %
	Hallado	49,7 %	6,4 %	24,7 %	19,0 %

E J E M P L O 41: 2-Di-n-propilamino-4-metoxi-6-hidroxi-pirimidina
P.F.: 116° - 117°

20	Análisis:	$C_{11}H_{19}N_3O_2$		Peso molecular:	225,3
----	-----------	----------------------	--	-----------------	-------

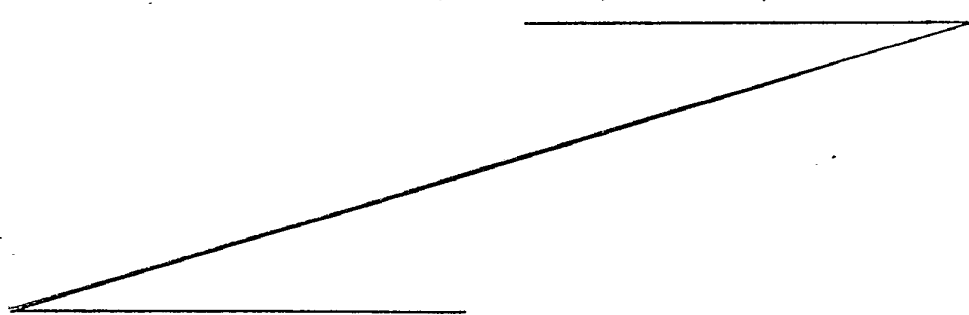


<u>Calculado</u>	C	58,6 %	H	8,5 %	N	18,7 %	O	14,2 %
Hallado		59,3 %		8,6 %		18,2 %		14,4 %

E J E M P L O 42: 2-Dimetilamino-4-etoxi-6-hidroxi-pirimidina

Se añaden, con agitación, 155,2 g (1 molécula-gramo) de
5 2-dimetilamino-4,6-hidroxipirimidina a 1.000 cc de solución de hidróxido de sodio 1 normal y se calienta la mezcla hasta 50° durante un corto período. 70 g (1 molécula-gramo) de sulfato de dietilo se añaden seguidamente, por gotas, en el transcurso de 2 horas, a una temperatura de 40° a 45°. Durante la adición por gotas se mantiene
10 el valor pH entre 7,5 y 8 por la adición de solución de hidróxido de sodio 1 normal. Para la continuación del proceso se necesitan otros 500 cc, aproximadamente, de solución de hidróxido de sodio 1 normal. Se agita la mezcla a 40° en el transcurso de 6 horas, se la separa mediante filtración, se la lava con una pequeña cantidad
15 de agua y se la seca a 90° en un alto vacío. Se puede recristalizar el compuesto del benceno. P.F. 194° - 195°. Mejores rendimientos se pueden obtener extrayendo la fase acuosa con cloroformo. La solución de cloroformo se seca con sulfato de sodio y después de la evaporación se obtienen cristales que pueden recristalizarse a partir del
20 benceno.

Análisis:	$C_8H_{13}N_3O_2$	Peso molecular:	183,2					
<u>Calculado</u>	C	52,4 %	H	7,2 %	N	22,9 %	O	17,5 %
Hallado		52,4 %		7,0 %		22,9 %		17,8 %



Los siguientes compuestos de la fórmula general II pueden producirse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 42.

E J E M P L O 43: 2-Dietilamino-4-etoxi-6-hidroxi-pirimidina

P.F.: 144° - 145°

5	Análisis:	$C_{10}H_{17}N_3O_2$	Peso molecular:	211,26
	<u>Calculado</u>	C 57,0 % H 8,1 % N 19,9 % O 15,1 %		
	Hallado	57,5 % 8,2 % 19,8 % 15,3 %		

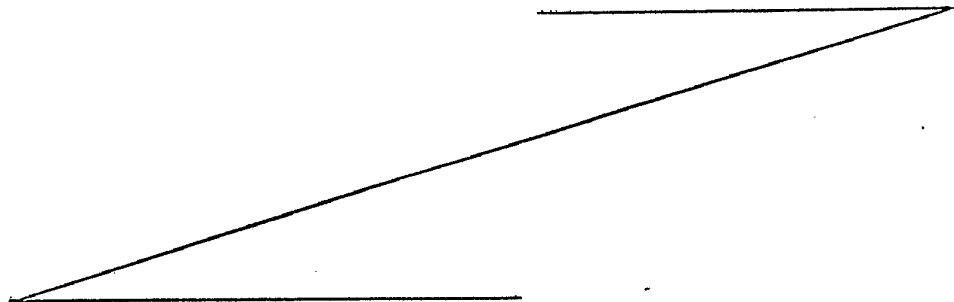
E J E M P L O 44: 2-Di-n.propilamino-4-etoxi-6-hidroxi-pirimidina

P.F.: 132° - 133°

10	Análisis:	$C_{12}H_{21}N_3O_2$	Peso molecular:	239,32
	<u>Calculado</u>	C 60,2 % H 8,8 % N 17,6 % O 13,4 %		
	Hallado	60,1 % 8,6 % 17,4 % 13,5 %		

E J E M P L O 45: 2-Metoxi-4-etoxi-6-hidroxi-pirimidina

14,2 g (0,1 molécula-gramo) de 2-metoxi-4,6-dihidroxi-pirimidina se añaden con agitación a 50 cc de solución de hidróxido de sodio 2 normal y se agita la mezcla durante 30 minutos con calentamiento hasta 50°. Seguidamente se añaden, por gotas, en el transcurso de 20 minutos y con agitación, 17,0 g (0,11 molécula-gramo) de sulfato de dietilo. Por la adición de solución de hidróxido de sodio 2 normal se debe, si es posible, mantener el pH entre 8 y 8,2.



Luego se agita la mezcla a 50°, se añade de vez en cuando solución de hidróxido de sodio 2 normal hasta que el pH quede constante (aproximadamente 3 horas).

5 La mezcla de la reacción se enfría luego hasta 0°, se filtra el precipitado por succión y se lo lava con una pequeña cantidad de etanol. Después de secar en un alto vacío a 80°, la sustancia tiene un punto de fusión de 192° - 194°.

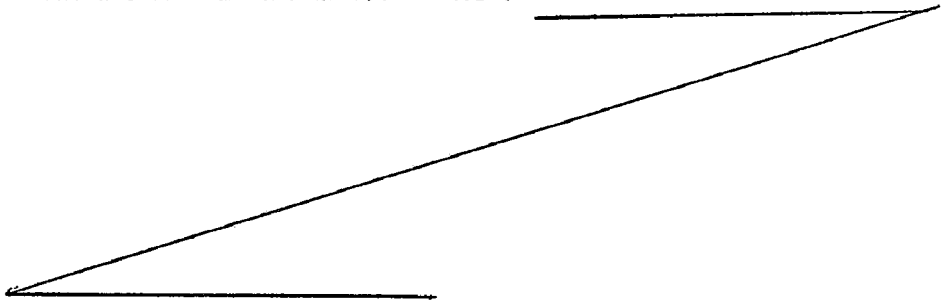
Análisis: $C_7H_{10}N_2O_3$ 'Peso molecular: 170,2'

Calculado C 49,4 % H 5,9 % N 16,5 % O 28,2 %

10 Hallado 49,5 % 5,8 % 16,1 % 27,9 %

E J E M P L O 46: 2-Metoxi-4-metoxi-6-hidroxipirimidina

Se añaden con agitación 142 g (1 molécula-gramo) de 2-metoxi-4,6-dihidroxipirimidina a 500 cc de solución de hidróxido de sodio 2 normal y se agita la mezcla a 50° durante 1 hora. Seguidamente se la enfría hasta temperatura ambiente y se añaden, por gotas, con agitación, 139 g (1,1 molécula-gramo) de sulfato de dimetilo. Por la adición de solución de hidróxido de sodio 2 normal se mantiene el valor pH entre 8,0 y 8,2. Se agita la mezcla a 50° durante otras 2 horas, se la enfría hasta temperatura ambiente y se la extrae con cloroformo. Después de secar la fase de cloroformo sobre sulfato de sodio se decanta el disolvente en un vacío. Se obtiene un polvo blanco. Después de la descomposición con éter/cloroformo (1:1) la sustancia tiene un P.F. de 197° - 201°.



Análisis:	$C_6H_8N_2O_3$	Peso molecular:	156,1
<u>Calculado</u>	C 46,1 %	H 5,1 %	N 17,9 % O 30,8 %
Hallado	46,3 %	5,0 %	17,7 % 31,0 %

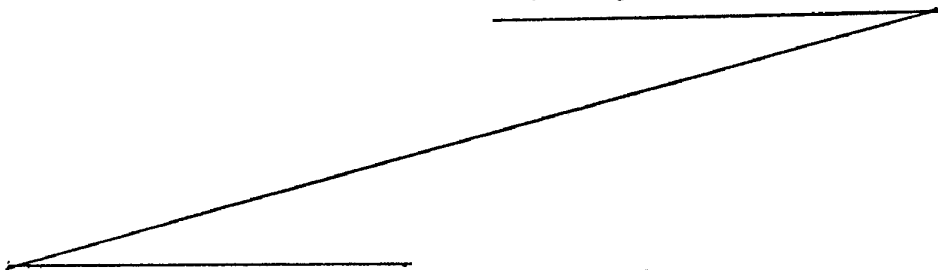
E J E M P L O 47: 2-Metiltio-4-etoxi-6-hidroxipirimidina

5 31,6 g (0,2 molécula-gramo) de 2-metiltio-4,6-dihidroxi-
 pirimidina se añaden, mientras que se agita bien, a 100 cc de solu-
 ción de hidróxido de sodio 2 normal y se agita la mezcla a 50° duran-
 te media hora. Luego se añaden, por gotas y con agitación, a 50°,
 34,0 g (0,22 molécula-gramo) de sulfato de dietilo. El valor pH se
 10 mantiene entre 8 y 8,2 por la adición de sulfato de sodio 2 normal.
 Hacia el final de la adición por gotas se obtiene un precipitado.
 Se agita la mezcla luego a 50° durante 1 hora más, se la enfría has-
 ta 0° y se la filtra. Se lava el precipitado con etanol frío, luego
 con éter y se lo seca en un alto vacío a 80°. El polvo blanco obte-
 15 nido tiene un P.F. de 185° - 187°.

Análisis:	$C_7H_{10}N_2O_2S$	Peso molecular:	186,2
<u>Calculado</u>	C 45,1 %	H 5,4 %	N 15,0 % O 17,2 % S 17,2 %
Hallado	44,8 %	5,4 %	15,0 % 17,6 % 17,1 %

E J E M P L O 48: 2-Metiltio-4-metoxi-6-hidroxipirimidina

20 15,8 g (0,2 molécula-gramo) de 2-metiltio-4,6-dihidroxi-
 pirimidina se añaden, mientras que se agita bien, a 100 cc de solu-
 ción de hidróxido de sodio 2 normal y se agita la mezcla a 50° du-



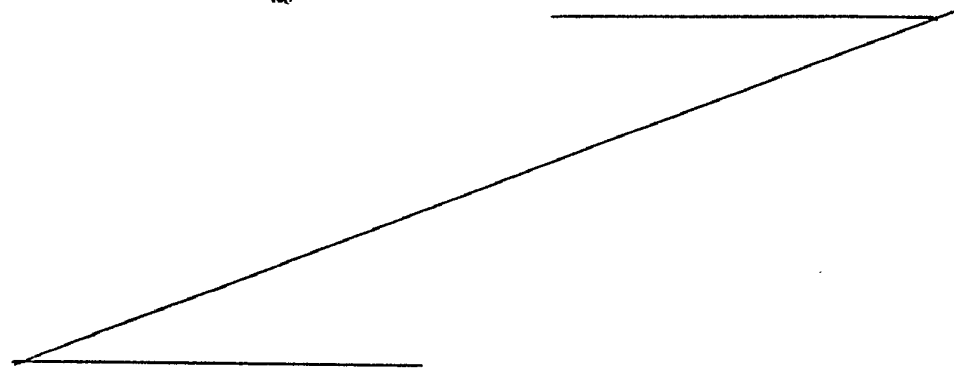
sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad en un vacío. Se des-
 compone el residuo con 500 cc de éter de petróleo, se lo filtra por
 succión y se recrystaliza de benceno, se lo lava con éter de petró-
 leo y se seca a 60° en un alto vacío. P.F.: 194° - 195°.

5	Análisis:	$C_9H_{15}N_3O_2$	Peso molecular:	197,24
	<u>Calculado</u>	C 54,8 %	H 7,7 %	N 21,3 %
	Hallado	54,5 %	7,7 %	21,3 %

E J E M P L O 50: 2-Dimetilamino-4-etiltio-6-hidroxi-pirimidina

Se disuelven 17,4 g (0,1 molécula-gramo) de 2-dimetilamino-
 10 4-cloro-6-hidroxi-pirimidina y 21 g (0,25 molécula-gramo) de tioeti-
 lato de sodio en 100 cc de etanol absoluto. Se calienta la solución
 clara hasta 100° en el transcurso de 3 días en un recipiente de pre-
 sión. Después de enfriar la solución se la evapora hasta sequedad en
 un vacío. Se disuelve el residuo en 500 cc de agua, se lo trata con
 15 carbón animal y el pH del filtrado se ajusta a 5-6 con ácido acéti-
 co glacial. El producto precipitado se filtra por succión a 5°, se
 lo lava con 200 cc de agua fría y se lo seca a 90° en un vacío.
 P.F.: 184° - 185°

20	Análisis:	$C_8H_{13}N_3OS$	Peso molecular:	199,27	
	<u>Calculado</u>	C 48,2 %	H 6,6 %	N 21,1 %	S 16,1 %
	Hallado	48,1 %	6,7 %	21,2 %	16,1 %



El siguiente Ejemplo puede producirse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 50.

E J E M P L O 51: 2-Dimetilamino-4-metiltio-6-hidroxi-pirimidina

P.F.: 233° - 234°

5	Análisis:	$C_7H_{11}N_3OS$	Peso molecular:	185,5
	<u>Calculado</u>	C 45,3 % H 6,0 % N 22,6 % S 17,3 %		
	Hallado	45,7 % 6,1 % 22,7 % 17,1 %		

Los materiales iniciales de la fórmula general IV, en donde R_4 significa un radical $-SR_7$ y M_2 significa hidrógeno, pueden producirse de acuerdo con el siguiente Ejemplo:

E J E M P L O 52: 2-Metiltio-4,6-dihidroxipirimidina

Es absolutamente necesario de llevar una máscara anti-gas y guantes durante el procedimiento.

Se disuelven 600 g (4,15 moléculas-gramo) de ácido tio-barbitúrico en 8 litros de solución de hidróxido de sodio 2 normal. Luego se añaden, por gotas, con agitación, a temperatura ambiente, en el transcurso de 15 minutos, 523 g (4,15 moléculas-gramo) de sulfato de dimetilo. Después de la adición la temperatura sube hasta aproximadamente 38°. Se deja reaccionar la solución durante 3 horas sin enfriamiento; luego se hierve la mezcla de la reacción en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se la trata con carbón ani-

mal y después del enfriamiento se ajusta el valor pH a 1 con 900 cc de ácido clorhídrico concentrado. El compuesto recristaliza en agujas incoloras mientras que se enfría con hielo. La filtración se efectúa y el precipitado se lava con aproximadamente 2 litros de agua helada.

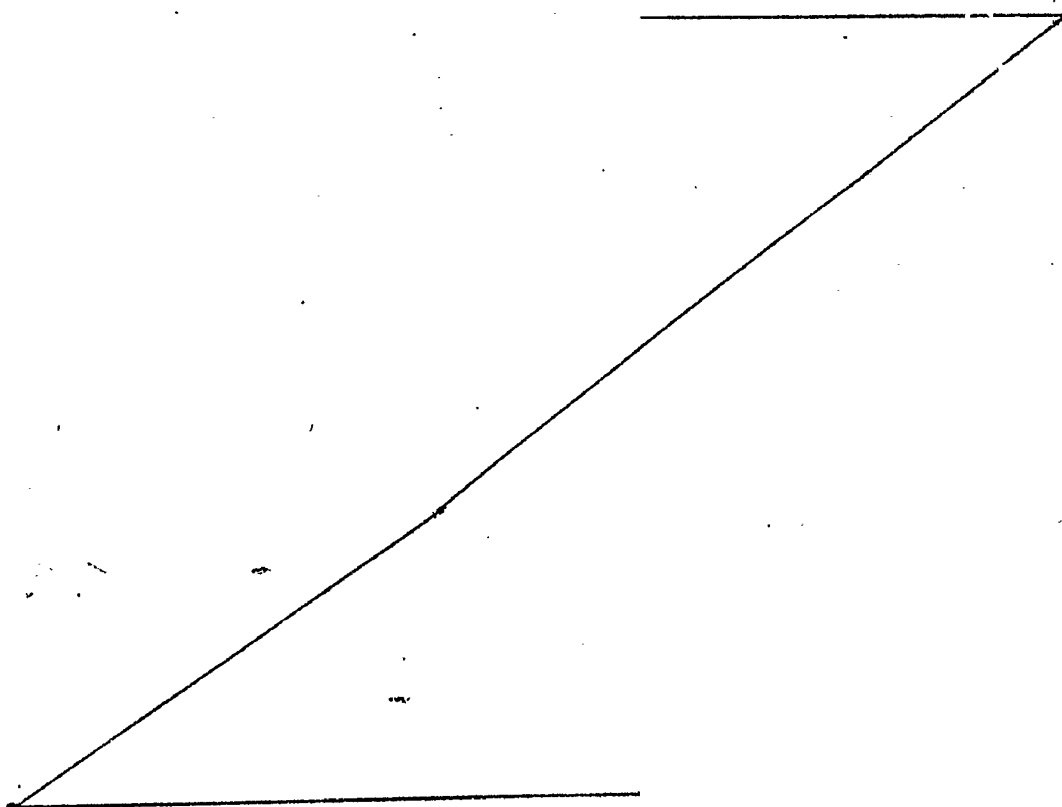
5

Análisis: $C_5H_6N_2O_2S$

Peso molecular: 158,2

Calculado: C 38,0 % H 3,8 % N 17,7 % S 20,3 % O 20,3 %

Hallado: 38,8 % 3,8 % 17,6 % 20,2 % 20,1 %

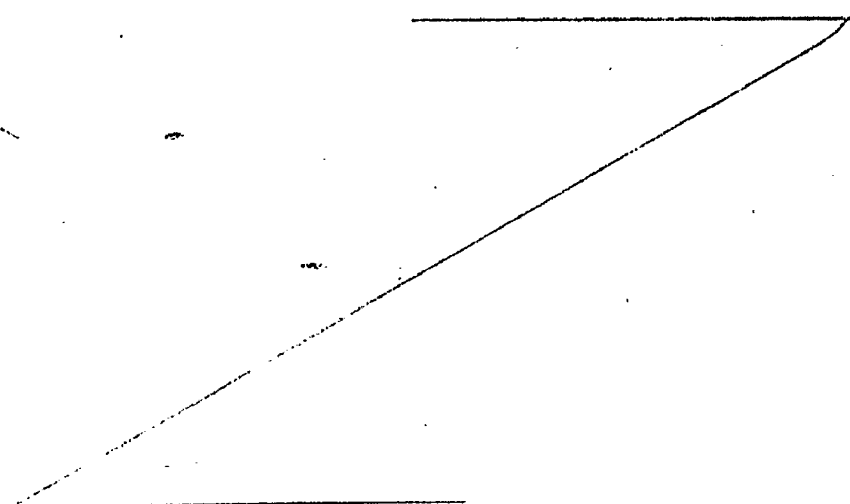


Los siguientes compuestos de la fórmula general I pueden producirse de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 ó 26.

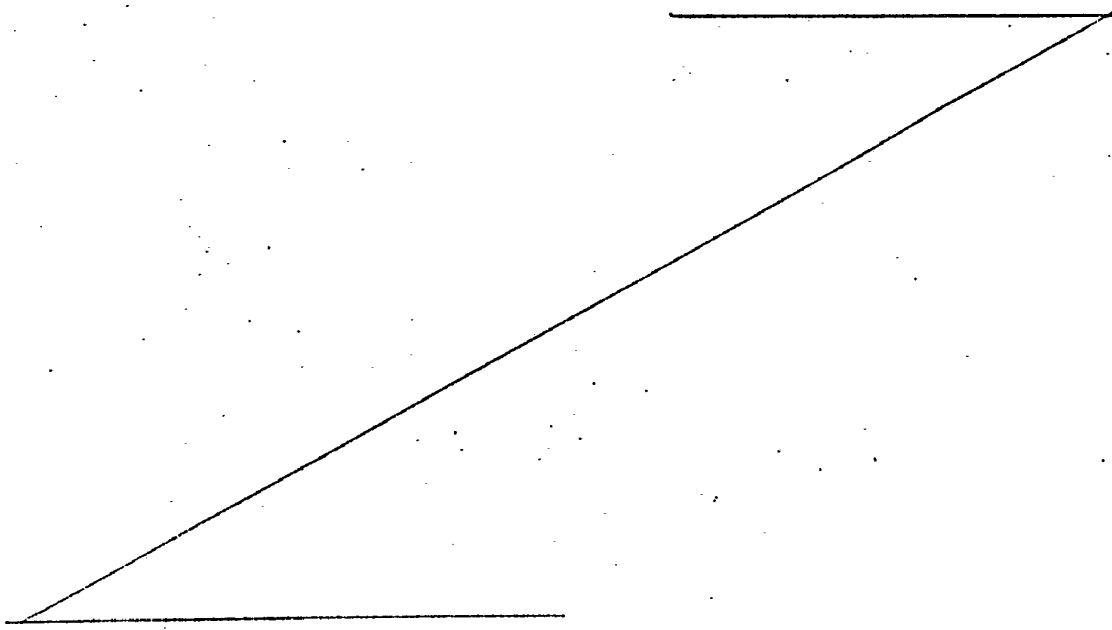
Ejemplo Nr.	Nombre del Compuesto
53	Tionofosfato de 0,0-dietilo y de 0-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
54	Tionofosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
55	N-metil-fósforo-amidato de 0-metilo y de 0-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
56	N-metil-fósforo-amidato de 0-metilo y de 0-(2-metiltio-4-metoxi-pirimidinilo-6)
57	Tionofosfato de 0,0-dietilo y de 0-(2-metiltio-4-metoxi-pirimidinilo-6)
58	Tionofosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
59	Fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
60	Fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-etoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
61	Tionofosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-etoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
62	Fosfato de 0,0-dietilo y de 0-(2,4-dietoxi-pirimidinilo-6)
63	Tionofosfato de 0,0-dietilo y de 0-(2-etoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
64	Fosfato de 0,0-dietilo y de 0-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)

Ejemplo Nr.	Nombre del Compuesto
65	Fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-etoxi-4-metoxi- pirimidinilo-6)
66	Fosfato de 0,0-dietilo y de 0-(2-etoxi-4-metoxi- pirimidinilo-6)
67	Fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-metoxi-4-metoxi- pirimidinilo-6)
68	Tionosfosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-n-propoxi-4- metoxi-pirimidinilo-6)
69	Tionofosfato 0,0-dietilo y de 0-(2-metiltio-4-etoxi- pirimidinilo-6)
70	Fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-metiltio-4-etoxi- pirimidinilo-6)
71	Fosfato de 0,0-dietilo y de 0-(2-metiltio-4-etoxi- pirimidinilo-6)
72	Tionofosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-etiltio-4-etoxi- pirimidinilo-6)
73	Fosfato de 0,0-dimetilo y de 0-(2-etiltio-4-etoxi- pirimidinilo-6)

En la siguiente Tabla se dan los datos analíticos de los compuestos indicados en los Ejemplos de 53 a 73.



Ejemplo No.	Fórmula empírica	Peso molecular	P.P. (°C) valor RF	Análisis %				
				C	H	N	P	S
53	$C_{11}H_{19}N_2O_5PS$	322,3	aceite 0,25 ⁵⁾	41,0	5,9	8,7	9,6	9,9
				41,4	5,8	8,8	9,8	10,4
54	$C_9H_{15}N_2O_5PS$	294,3	aceite 0,25 ⁵⁾	36,7	5,1	9,5	10,5	10,9
				36,7	5,0	9,5	10,5	10,7
55	$C_9H_{16}N_3O_5P$	277,2	78 - 79 ²⁾	39,0	5,8	15,2	11,2	----
				39,3	6,0	15,4	11,3	----
56	$C_8H_{14}N_3O_3PS_2$	295,3	aceite 0,1 ²⁾	32,5	4,8	14,2	10,5	21,7
				33,5	5,2	14,3	9,7	21,5
57	$C_{10}H_{17}N_2O_4PS_2$	324,4	aceite 0,55 ⁵⁾	37,0	5,3	8,6	9,5	17,8
				35,2	5,3	7,6	10,7	19,9
58	$C_9H_{15}N_2O_5PS$	294,3	aceite 0,55 ²⁾	36,7	5,1	9,5	10,5	10,9
				37,0	5,5	9,6	10,5	10,6
59	$C_9H_{15}N_2O_6P$	278,2	aceite 0,55 ³⁾	38,9	5,4	10,1	11,1	----
				39,7	5,6	10,3	10,6	----
60	$C_{10}H_{17}N_2O_6P$	292,2	aceite 0,25 ²⁾	41,1	5,9	9,6	10,6	----
				42,8	6,3	9,7	9,6	----

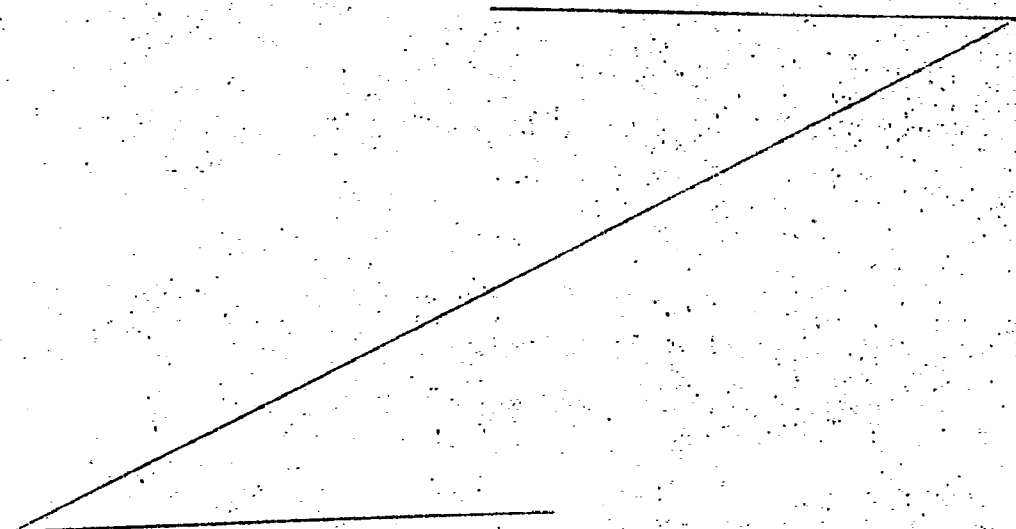


Ejemplo Nr.	Fórmula empírica	Peso mo lecular	P.F. (°C) valor Rf	Análisis %				
				C	H	N	calculado P	hallado S
61	$C_{10}H_{17}N_2O_5PS$	308,3	aceite	39,0	5,6	9,1	10,0	10,4
			0,3 ⁴⁾	39,3	5,6	9,1	10,1	10,4
62	$C_{12}H_{21}N_2O_5P$	304,3	aceite	47,4	7,0	9,2	10,2	-----
			0,35 ²⁾	45,7	6,9	9,2	9,4	-----
63	$C_{12}H_{21}N_2O_4PS$	320,3	aceite	45,0	6,6	8,7	9,7	10,0
			0,55 ²⁾	43,4	6,7	8,3	9,3	10,1
64	$C_{11}H_{19}N_2O_6P$	306,3	aceite	43,1	6,3	9,1	10,1	-----
			0,25 ²⁾	43,3	6,3	9,3	9,9	-----
65	$C_9H_{15}N_2O_6P$	278,2	aceite	38,9	5,4	10,1	11,1	-----
			0,2 ²⁾	38,6	5,6	10,2	11,2	-----
66	$C_{11}H_{19}N_2O_6P$	306,3	aceite	43,1	6,3	9,1	10,1	-----
			0,3 ²⁾	43,1	6,4	9,3	9,9	-----
67	$C_8H_{13}N_2O_6P$	264,2	58 - 60 ²⁾	36,4	5,0	10,6	11,7	-----
			0,15 ²⁾	37,1	5,3	10,7	11,1	-----
68	$C_{10}H_{17}N_2O_5PS$	308,3	aceite	39,0	5,6	9,1	10,0	10,4
			0,2 ⁶⁾	39,0	5,8	9,2	9,9	10,2

Ejemplo Nº.	Fórmula empírica	Peso mo lecular	P.F. (°C)	Análisis % <u>Calculado</u> hallado				
				C	H	N	P	S
69	$C_{11}H_{19}N_2O_4PS_2$	338,4	aceite 0,5 ⁵)	39,0	5,7	8,3	9,2	19,0
				39,1	6,0	8,4	9,0	18,3
70	$C_9H_{15}N_2O_5PS$	294,3	40-41° 0,25 ²)	36,7	5,1	9,5	10,5	10,9
				37,7	5,4	9,7	10,1	10,8
71	$C_{11}H_{19}N_2O_5PS$	322,3	aceite 0,35 ²)	41,0	5,9	8,7	9,6	9,9
				41,1	6,1	9,0	9,3	9,7
72	$C_{10}H_{17}N_2O_4PS_2$	323,4	aceite 0,45 ¹)	37,0	5,3	8,6	9,5	19,8
				36,2	5,3	8,0	10,0	19,5
73	$C_{10}H_{17}N_2O_5PS$	308,3	aceite 0,2 ²)	39,0	5,6	9,1	10,0	10,4
				40,6	5,9	9,4	9,1	11,0

La cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice

Eluyente: 1) éter:n-hexano=1:1 4) éter:n-hexano=1:2
 2) éter 5) " =1:3
 3) acetato de etilo 6) " =1:5



Ulteriores compuestos de fórmula general I pueden producirse de acuerdo a los siguientes Ejemplos 74 a 115.

E J E M P L O 74: Tionofosfato de O,O-dietil-O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinil-6)

A una suspensión de 76,8 g (0,4 mol) de la sal sódica de 2-etoxi-4-metoxi-6-hidroxipirimidina en 400 cc de tolueno absoluto se añaden 75,6 g de cloruro de dietilo tiofosfórico (0.4 mol) en 100 cc de tolueno absoluto y la mezcla de la reacción se calienta a 80°C durante 7 horas y media. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lava con 200 cc de una solución de hidróxido de sodio 1 normal y siguientemente tres veces con 200 cc de agua. La fase orgánica se evapora a 50° en un evaporador rotativo, después de lo cual se obtiene un aceite amarillo.

El producto crudo se cromatografía usando una columna de gel de sílice (largo 49 cm, diámetro 7 cm) y, como eluante, éter: n-hexano (1:3) resultando un aceite incoloro, $R_f = 0,33$.

Análisis:	$C_{11}H_{19}N_2O_5PS$	Peso molecular:	322,3		
<u>Cálculado</u>	C 41,0%	H 5,9%	N 8,7%	P 9,6%	S 9,9%
Hallado	40,9%	6,6%	8,6%	9,4%	10,0%

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo más arriba, se producen los Ejemplos 75 - 109.

Ejemplo Nr.	Nombre del Compuesto
75	N-etil- tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
76	N-n-propil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
77	N-isopropil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
78	N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
79	N-etil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
80	N-n-propil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
81	N-isopropil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metoxi-4-etoxi-pirimidinilo-6)
82	N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2,4-dietoxi-pirimidinilo-6)
83	N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2,4-dietoxi-pirimidinilo-6)
84	N-etil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2,4-dietoxi-pirimidinilo-6)
85	N-etil-fosfóro-amidato de O-metilo y de O-(2,4-dietoxi-pirimidinilo-6)
86	N-n-propil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2,4-dietoxi-pirimidinilo-6)
87	N-n-propil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2,4-dietoxi-pirimidinilo-6)
88	N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
89	N-etil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)

Ejemplo Nr.	Nombre del Compuesto
90	N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
91	N-etil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
92	N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2,4-dimetoxi-pirimidinilo-6)
93	N-etil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2,4-dimetoxi-pirimidinilo-6)
94	N-etil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2,4-dimetoxi-pirimidinilo-6)
95	N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-n-propoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
96	N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-n-propoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
97	N-metil-fósforo-amidato de O-n-propilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
98	N-diethyl -tionofósforo-amidato de O-etilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
99	N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)
100	N-etil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)
101	N-n-propil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)
102	N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)
103	N-etil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)
104	N-n-propil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)
105	N-n-isopropil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)

Ejemplo Nr.	Nombre del Compuesto
106	N-n-isopropil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)
107	N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-etiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)
108	N-metil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-etiltio-4-etoxi-pirimidinilo-6)
109	N-metil-tionofósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-metiltio-4-metiltio-pirimidinilo-6)

En la siguiente Tabla se dan los datos analíticos de los compuestos indicados en los Ejemplos de 75 a 109.

Ejemplo Nr.	Formula empirica	Peso mo- lecular	P.f. (°C) Valor R	Analisis % Calculado				
				C	H	N	P	S
75	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	aceite 0,15)	39,1 39,0	5,9 6,0	13,7 13,4	10,1 10,1	10,4 10,6
76	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	aceite 0,452)	41,1 41,4	6,3 6,6	13,1 13,0	9,6 9,5	10,0 10,1
77	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	aceite 0,52)	41,1 40,1	6,3 6,3	13,1 12,9	9,6 9,6	10,0 10,2
78	$C_9H_{16}N_3O_5P$	277,2	74-76	39,0 38,3	5,8 6,0	15,2 15,1	11,2 10,8	---
79	$C_{10}H_{18}N_3O_5P$	291,2	aceite	41,2 42,3	6,2 6,6	14,4 13,7	10,6 9,8	---
80	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	aceite	43,3 44,5	6,6 6,8	13,8 14,5	10,1 10,0	---
81	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	53-56	43,3 42,5	6,6 6,8	13,8 12,9	10,1 9,6	---
82	$C_{10}H_{18}N_3O_5P$	291,2	aceite 0,253)	41,2 41,5	6,2 6,5	14,4 13,9	10,6 11,2	---
83	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	aceite 0,52)	39,1 38,1	5,9 6,0	13,7 13,3	10,1 10,2	10,4 11,8
84	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	aceite 0,256)	41,1 40,9	6,3 6,3	13,1 12,6	9,6 10,1	10,0 10,7
85	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,4	aceite 0,232)	43,3 43,3	6,6 6,8	13,8 13,8	10,1 9,6	---

Ejemplo Nr.	Formula empirica	Peso molecular	P.f. (°C) Valor Rf	C
75	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	aceite 0,1 ⁵⁾	39,0 39,0
76	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	aceite 0,45 ²⁾	41,0 41,0
77	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	aceite 0,5 ²⁾	41,0 40,0
78	$C_9H_{16}N_3O_5P$	277,2	74-76	39,0 38,0
79	$C_{10}H_{18}N_3O_5P$	291,2	aceite	41,0 42,0
80	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	aceite	43,0 44,5
81	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	53-56	43,0 42,5
82	$C_{10}H_{18}N_3O_5P$	291,2	aceite 0,25 ³⁾	41,0 41,5
83	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	aceite 0,5 ²⁾	39,1 38,1
84	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	aceite 0,25 ⁶⁾	41,1 40,9
85	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,4	aceite 0,23 ²⁾	43,3 43,3

C R	Analisis % Calculado				
	C	H	N	P	S
	39,1	5,9	13,7	10,1	10,4
	39,0	6,0	13,4	10,1	10,6
	41,1	6,3	13,1	9,6	10,0
	41,4	6,6	13,0	9,5	10,1
	41,1	6,3	13,1	9,6	10,0
	40,1	6,3	12,9	9,6	10,2
	39,0	5,8	15,2	11,2	--
	38,3	6,0	15,1	10,8	--
	41,2	6,2	14,4	10,6	--
	42,3	6,6	13,7	9,8	--
	43,3	6,6	13,8	10,1	--
	44,5	6,8	14,5	10,0	--
	43,3	6,6	13,8	10,1	--
	42,5	5,8	12,9	9,6	--
	41,2	6,2	14,4	10,6	--
	41,5	6,5	13,9	11,2	--
	39,1	5,9	13,7	10,1	10,4
	38,1	6,0	13,3	10,2	11,8
	41,1	6,3	13,1	9,6	10,0
	40,9	6,3	12,6	10,1	10,7
	43,3	6,6	13,8	10,1	--
	43,3	6,8	13,8	9,6	--

Ejemplo Nr.	Formula empirica	Peso mor tepurar	P.f. (°C) Valor R	Analysis % Calculado Hallado					
				C	H	N	P	S	
86	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₅ P	319,3	aceite 0,152)	45,1 46,3	6,9 7,3	13,2 12,5	9,7 9,1	---	
87	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ O ₄ PS	335,4	aceite 0,52)	43,0 42,6	6,6 6,5	12,5 12,3	9,2 9,2	9,6 10,1	
88	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₄ PS	293,3	77-79	36,9 36,7	5,5 5,5	14,3 14,5	10,6 10,4	10,9 11,3	
89	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₄ PS	307,3	49-50	39,1 38,2	5,9 6,4	13,7 13,6	10,1 10,8	10,4 11,4	
90	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₅ P	277,2	82-83	39,0 38,8	5,8 5,8	15,2 15,1	11,2 10,6	---	
91	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₅ P	291,2	40-41	41,2 41,5	6,2 6,3	14,4 14,6	10,4 9,9	---	
92	C ₈ H ₁₄ N ₃ O ₅ P	264,2	100-102	36,5 37,0	5,4 5,4	16,0 16,0	11,8 11,2	---	
93	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₅ P	278,2	64-66	39,0 37,8	5,8 6,0	15,2 15,0	11,2 10,8	---	
94	C ₉ H ₁₆ N ₃ O ₄ PS	293,3	aceite 0,136)	36,9 36,2	5,5 5,3	14,3 14,2	10,6 10,1	10,9 11,0	
95	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₅ P	291,2	63-64	41,2 41,5	6,2 6,4	14,4 14,2	10,6 10,7	---	
96	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₄ PS	307,3	70-71	39,1 38,5	5,9 6,0	13,7 13,1	10,1 10,0	10,4 10,6	
97	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₅ P	305,3	56-57	43,3 43,7	6,6 6,5	13,8 14,3	10,1 10,1	---	
98	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₄ PS	349,3	aceite 0,752)	44,7 44,7	6,9 7,2	12,0 12,3	8,9 9,3	9,2 9,3	

Ejemplo Nr.	Formula empirica	Peso molecular	P.f. (°C) Valor R	A C
86	$C_{12}H_{22}N_3O_5P$	319,3	aceite 0,15 ²⁾	45,1 46,3
87	$C_{12}H_{22}N_3O_4PS$	335,4	aceite 0,5 ²⁾	43,0 42,6
88	$C_9H_{16}N_3O_4PS$	293,3	77-79	36,9 36,7
89	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	49-50	39,1 38,2
90	$C_9H_{16}N_3O_5P$	277,2	82-83	39,0 38,8
91	$C_{10}H_{18}N_3O_5P$	291,2	40-41	41,2 41,5
92	$C_8H_{14}N_3O_5P$	264,2	100-102	36,5 37,0
93	$C_9H_{16}N_3O_5P$	278,2	64-66	39,0 37,8
94	$C_9H_{16}N_3O_4PS$	293,3	aceite 0,13 ⁶⁾	36,9 36,2
95	$C_{10}H_{18}N_3O_5P$	291,2	63-64	41,2 41,5
96	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	70-71	39,1 38,5
97	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	56-57	43,3 43,7
98	$C_{13}H_{24}N_3O_4PS$	349,3	aceite 0,75 ²⁾	44,7 44,7

C R	Análisis % <u>Calculado</u> Hallado				
	C	H	N	P	S
	45,1	6,9	13,2	9,7	--
	46,3	7,3	12,5	9,1	--
	43,0	6,6	12,5	9,2	9,6
	42,6	6,5	12,3	9,2	10,1
	36,9	5,5	14,3	10,6	10,9
	36,7	5,5	14,5	10,4	11,3
	39,1	5,9	13,7	10,1	10,4
	38,2	6,4	13,6	10,8	11,4
	39,0	5,8	15,2	11,2	--
	38,8	5,8	15,1	10,6	--
	41,2	6,2	14,4	10,4	--
	41,5	6,3	14,6	9,9	--
02	36,5	5,4	16,0	11,8	--
	37,0	5,4	16,0	11,2	--
	39,0	5,8	15,2	11,2	--
	37,8	6,0	15,0	10,8	--
	36,9	5,5	14,3	10,6	10,9
	36,2	5,3	14,2	10,1	11,0
	41,2	6,2	14,4	10,6	--
	41,5	6,4	14,2	10,7	--
	39,1	5,9	13,7	10,1	10,4
	38,5	6,0	13,1	10,0	10,6
	43,3	6,6	13,8	10,1	--
	43,7	6,5	14,3	10,1	--
	44,7	6,9	12,0	8,9	9,2
	44,7	7,2	12,3	9,3	9,3

Ejemplo Nr.	Formula empirica	Peso mo- lecular	P.f. (°C) Valor RE	Analysis Z				
				C	H	N	P	S
99	$C_9H_{16}N_3O_3PS_2$	309,3	aceite 0,62)	34,9 33,4	5,2 5,4	13,6 13,8	10,0 9,9	20,7 20,5
100	$C_{10}H_{18}N_3O_3PS_2$	323,4	aceite 0,562)	37,1 37,8	5,6 6,0	13,0 14,9	9,6 10,1	19,8 19,6
101	$C_{11}H_{20}N_3O_3PS_2$	337,4	aceite 0,552)	39,2 39,2	6,0 6,3	12,4 11,9	9,2 9,8	19,0 19,8
102	$C_9H_{16}N_3O_4PS$	293,3	95-97	36,9 36,7	5,5 5,9	14,3 14,3	10,6 10,8	10,9 11,2
103	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	68-70	39,1 39,7	5,9 6,0	13,7 13,6	10,1 10,2	10,4 10,7
104	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	aceite 0,152)	41,1 41,8	6,3 6,6	13,1 13,0	9,6 9,4	10,0 10,4
105	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	63-65	41,1 41,6	6,3 6,0	13,1 13,3	9,6 9,9	10,0 9,6
106	$C_{11}H_{20}N_3O_3PS_2$	337,4	aceite 0,552)	39,2 39,3	6,0 6,3	12,5 11,8	9,2 9,6	19,0 19,0
107	$C_{10}H_{18}N_3O_3PS_2$	322,3	aceite 0,132)	37,1 36,8	5,6 5,8	13,0 13,2	9,6 9,3	19,8 20,2
108	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	aceite 0,051)	39,1 39,4	5,9 6,3	13,7 13,8	10,1 10,0	10,4 10,5
109	$C_8H_{14}N_3O_2PS_3$	311,4	aceite 0,532)	30,9 29,9	4,5 4,9	13,5 12,8	9,9 10,5	30,3 30,9

Ejemplo Nr.	Formula empirica	Peso mo- lecular	P.f.(°C) Valor Rf	An C
99	$C_9H_{16}N_3O_3PS_2$	309,3	aceite 0,6 ²⁾	34,9 33,4
100	$C_{10}H_{18}N_3O_3PS_2$	323,4	aceite 0,56 ²⁾	37,1 37,8
101	$C_{11}H_{20}N_3O_3PS_2$	337,4	aceite 0,55 ²⁾	39,2 39,2
102	$C_9H_{16}N_3O_4PS$	293,3	95-97	36,9 36,7
103	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	68-70	39,1 39,7
104	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	aceite 0,15 ²⁾	41,1 41,8
105	$C_{11}H_{20}N_3O_4PS$	321,3	63-65	41,1 41,6
106	$C_{11}H_{20}N_3O_3PS_2$	337,4	aceite 0,55 ²⁾	39,2 39,3
107	$C_{10}H_{18}N_3O_3PS_2$	322,3	aceite 0,13 ²⁾	37,1 36,8
108	$C_{10}H_{18}N_3O_4PS$	307,3	aceite 0,05 ¹⁾	39,1 39,4
109	$C_8H_{14}N_3O_2PS_3$	311,4	aceite 0,53 ²⁾	30,8 29,9

C	H	N	Analisis Z	
			Calculado	Hallado
			P	S
34,9	5,2	13,6	10,0	20,7
33,4	5,4	13,8	9,9	20,5
37,1	5,6	13,0	9,6	19,8
37,8	6,0	14,9	10,1	19,6
39,2	6,0	12,4	9,2	19,0
39,2	6,3	11,9	9,8	19,8
36,9	5,5	14,3	10,6	10,9
36,7	5,9	14,3	10,8	11,2
39,1	5,9	13,7	10,1	10,4
39,7	6,0	13,6	10,2	10,7
41,1	6,3	13,1	9,6	10,0
41,8	6,6	13,0	9,4	10,4
41,1	6,3	13,1	9,6	10,0
41,6	6,0	13,3	9,9	9,6
39,2	6,0	12,5	9,2	19,0
39,3	6,3	11,8	9,6	19,0
37,1	5,6	13,0	9,6	19,8
36,8	5,8	13,2	9,3	20,2
39,1	5,9	13,7	10,1	10,4
39,4	6,3	13,8	10,0	10,5
30,9	4,5	13,5	9,9	30,3
29,9	4,9	12,8	10,5	30,9

E J E M P L O 110: Tionofosfato de O,O-dietil-O-(2,4-dimetoxi-
pirimidinil-6)

A una suspensión de 71,2 g (0,4 mol) de la sal sódica de 2,4-dimetoxi-6-hidroxi-pirimidina en 400 cc de tolueno absoluto se añaden 75,6 g de cloruro de dietilo tiofosfórico (0,4 mol) en 100 cc de tolueno absoluto y la mezcla de la reacción se calienta a 80° durante 7 horas y media. Después de enfriar, la mezcla se lava con 200 cc de una solución de hidróxido de sodio 1 normal y seguidamente tres veces con 200 cc de agua. La fase orgánica se evapora a 50° en un evaporador rotativo, después de lo cual se obtiene un aceite amarillo.

El producto crudo se cromatografía usando una columna de gel de sílice (largo 49 cm, diámetro 7 cm) y, como eluante, éter: n-hexano (1:3). El producto es un aceite incoloro. $R_f = 0,25$.

Análisis:	$C_{10}H_{17}N_2O_5PS$	Peso molecular: 306,3				
<u>Calculado</u>	C 39,0%	H 5,6%	N 9,1%	P 10,0%	S 10,4%	
Hallado	38,5%	6,0%	9,3%	9,8%	10,4%	

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo más arriba, se producen los compuestos indicados en la siguiente Tabla.

Ejemplo Nr.	Nombre del Compuesto
111	N-n-propil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
112	N-isopropil-fósforo-amidato de O-metilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
113	N-metil-fósforo-amidato de O-etilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
114	N-metil-fósforo-amidato de O-isopropilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)
115	N-metil-fósforo-amidato de O-n-propilo y de O-(2-etoxi-4-metoxi-pirimidinilo-6)

En la siguiente Tabla se dan los datos analíticos de los compuestos indicados en los Ejemplos de 111 a 115.

Ejemplo Nr.	Formula empirica	Peso Mo- lecular	P.f. (°C) Valor Rf	Calculado				
				C	H	N	P	Analisis Z Hallado
111	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	aceite 0,2	43,3 43,3	6,6 6,7	13,8 14,0	10,1 9,7	
112	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	53-54	43,3 43,6	6,6 6,6	13,8 14,0	10,1 10,2	
113	$C_{10}H_{18}N_3O_5P$	291,2	58-60	41,2 41,1	6,2 6,3	14,4 14,3	10,6 10,5	
114	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	50-52	43,3 43,6	6,6 6,5	13,8 14,0	10,1 10,1	
115	$C_{12}H_{22}N_3O_5P$	319,4	51-52	45,1 45,4	6,9 7,1	13,2 13,4	9,7 9,7	

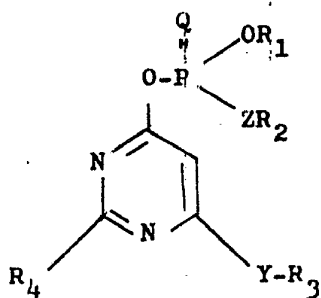
Ejemplo Nr.	Formula empirica	Peso mo- lecular	P.f. (°C) Valor Rf	C
111	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	aceite 0,2	43,3 43,3
112	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	53-54	43,3 43,6
113	$C_{10}H_{18}N_3O_5P$	291,2	58-60	41,2 41,1
114	$C_{11}H_{20}N_3O_5P$	305,3	50-52	43,3 43,6
115	$C_{12}H_{22}N_3O_5P$	319,4	51-52	45,1 45,4

) F	<u>Calculado</u>			
	Analisis	%	Hallado	
	C	H	N	P
	43,3	6,6	13,8	10,1
	43,3	6,7	14,0	9,7
	43,3	6,6	13,8	10,1
	43,6	6,6	14,0	10,2
	41,2	6,2	14,4	10,6
	41,1	6,3	14,3	10,5
	43,3	6,6	13,8	10,1
	43,6	6,5	14,0	10,1
	45,1	6,9	13,2	9,7
	45,4	7,1	13,4	9,7

NOTA .-

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a solicitudes de patentes presentadas en Suiza, nº 4253/73, de fecha de 23 de marzo de 1.973 y 13328/73, de fecha de 10 17 de septiembre de 1.973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Ingección por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES FOSFORICOS DE PIRIMIDINILO; caracterizándose por lo siguiente:

15 1º.- Procedimiento para la producción de ésteres fosfóricos de pirimidinilo, de fórmula I,

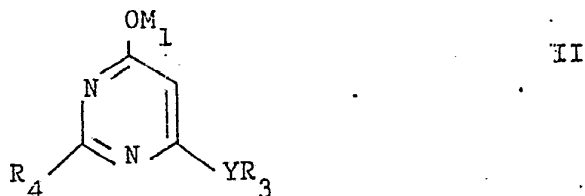


25 en donde cada una de R_1 y R_2 significa, independientemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_3 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido por 1 a 3 miembros del grupo cloro bromo y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, R_4 significa un radical $-NR_5R_6$,

30

en donde cada una de R_5 y R_6 significa, independientemente,

hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un radical $-WR_7$, en donde W significa oxígeno o azufre y R_7 significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cada una de Q e Y significa, independientemente, zufre u oxígeno, y Z significa oxígeno, azufre o un radical $-N-R_8$, en donde R_8 significa hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en donde R_3 , R_4 e Y son tales como definidas más arriba, y M_1 significa hidrógeno o un catión, con un compuesto de fórmula III



en donde R_1 , R_2 , Q y Z son tales como definidas más arriba, y X significa un átomo de halógeno.

2a.- Procedimiento para la producción de ésteres fosfóricos de pirimidinilo; tal y como queda sustancialmente descrito e ilustrado en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 46 hojas escritas a máquina por una sola cara.

MADRID, 30 MAR. 1976

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ MONTO Y COMPA
S. R. L. Farmacéutica, Químico Farmacéutica