

RAN 4440/117



SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE <u>6.07</u> <u>AG</u>
SUBCLASE <u>d</u> <u>H</u>

380642

P A T E N T E

D E

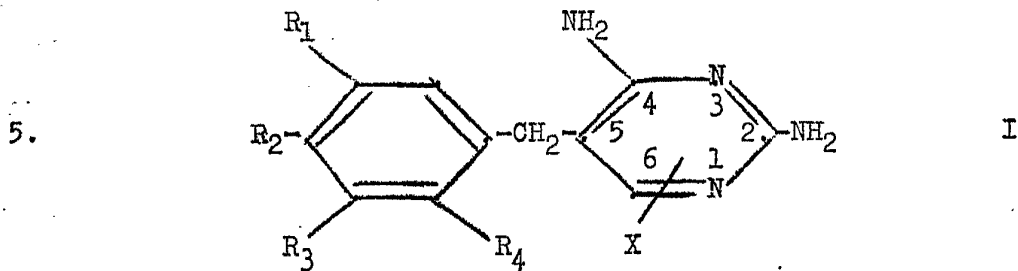
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-OXIDOS", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a los N-óxidos de bencilpirimidinas de la fórmula



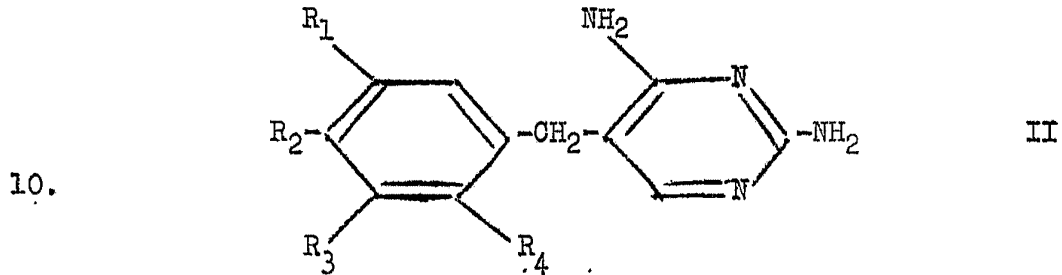
10. en la que R_1 y R_2 son halógeno, alcoxilo de C_1-C_4 o benciloxilo; R_3 es hidrógeno, halógeno, alcoxilo de C_1-C_4 o benciloxilo, o bien R_1 junto con R_2 , o R_2 junto con R_3 , son metilendioxilo; y R_4 es hidrógeno o, cuando R_3 es hidrógeno, R_4 puede ser también alquilo de C_1-C_4 , alcoxilo de C_1-C_4 , benciloxilo o halógeno; mientras que X representa

15. un átomo de oxígeno ligado a uno de los átomos de



nitrógeno del anillo,
y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse N-oxidando un compuesto de la fórmula



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.

15. Las expresiones "alquilo de C_1-C_4 " y "alcoxilo de C_1-C_4 " denotan grupos alquílicos de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y butilo terciario; se prefiere el metilo. La expresión "halógeno" denota todos los cuatro halógenos, o sea flúor, cloro, bromo y yodo; se prefieren el cloro y el bromo.
- 20.

La N-oxidación puede efectuarse por métodos conocidos, utilizando agentes de N-oxidación corrientes; por ejemplo, el ácido perbenzoico y similares. El más preferido es el ácido m-cloroperbenzoico.

25. La N-oxidación se lleva a cabo cómodamente en un disolvente inerte; por ejemplo, un hidrocarburo clorado (como cloroformo, cloruro de metileno, etc.), un alcohol (como metanol, etanol, etc.), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o agua. Un disolvente preferido es el dioxano; cuando se
30. N-oxida en este disolvente, los N-óxidos se obtienen con buen

380642



rendimiento.

- La temperatura con que se efectue la reacción puede hallarse en el intervalo entre la del ambiente y el punto de ebullición del disolvente. De conveniencia, puede hallarse
5. entre unos 20° y unos 100°C. El intervalo de unos 40° a unos 60° es el preferido.

- Los N-óxidos de este invento pueden aislarse de la mezcla reaccional por medios corrientes. Por ejemplo, cuando se usa ácido m-cloro-perbenzoico o ácido perbenzoico como
10. agente N-oxidante, la solución reaccional puede sacudirse con una solución acuosa débilmente alcalina; por ejemplo, con solución acuosa de bicarbonato sódico. El extracto acuoso resultante puede acidificarse con el fin de precipitar el exceso de ácido, el cual puede separarse por filtración, y luego puede
15. hacerse neutro débilmente básico el filtrado.

La N-oxidación de los compuestos de la fórmula II conduce de ordinario a mezclas de N₁-óxidos y N₃-óxidos de la fórmula I.

- La separación de la mezcla reaccional y la purificación de los productos isoméricos obtenidos se efectúan
20. por cromatografía (por ejemplo, cromatografía en columna) y/o recristalización, preferentemente de un disolvente polar, como los alcoholes, el agua, etc.

- Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido con los ácidos farmacéuticamente aceptables, Estos ácidos comprenden ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, etc., o ácidos orgánicos, como el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, etc.
- 25.

30. Los compuestos de la fórmula I, lo mismo que sus



sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se distinguen por gran actividad antibacteriana y también por ser capaces de potenciar la actividad de sulfonamidas tales como el sulfisoxazol, la sulfadimetoxina, el sulfametoxazol, la 4-sulfanilamido-5,6-dimetoxipirimidina, la 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-pirimidina o la sulfaquinoxalina. Los compuestos preferidos son los N-óxidos de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)pirimidina.

Para el uso antibacteriano, en combinaciones que comprenden uno o más de los N-óxidos de las fórmulas la y lb con una sulfonamida de las mencionadas antes, por aplicación oral, rectal y parenteral, la relación de N-óxido a sulfonamida puede variar dentro de un amplio intervalo; por ejemplo, de 1 parte en peso aproximadamente a 20 partes en peso aproximadamente de sulfonamida por parte en peso de N-óxido de este invento. Una relación preferida es 1 parte en peso de N-óxido de este invento por 5 partes en peso de la sulfonamida.

Así, por ejemplo, una pastilla puede contener 80 mg de un N-óxido de este invento y 400 mg de sulfametoxazol. Una pastilla pediátrica puede contener 20 mg de un N-óxido de este invento y 100 mg de sulfametoxazol. Un jarabe puede contener (para 5 cc) 40 mg del N-óxido y 200 mg de sulfametoxazol.

Los N-óxidos de este invento pueden por lo tanto utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, que sea apto para aplicación oral, rectal o parenteral, por ejemplo agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialqui-

380642



- lenglicoles, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones como jarabes, 5. inyectables, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener suplementos, tales como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras 10. sustancias de utilidad terapéutica.

Los ejemplos que siguen contribuyen a ilustrar más el invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados, mientras no se advierta otra cosa.

EJEMPLO I

15. Preparación de N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina y del N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

- Se disuelven en 250 cc de cloruro de metileno 14,5 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina y se 20. añaden de una vez a esta solución 12 g de ácido m-cloro-perbenzoico. La mezcla se calienta, con disolución completa. Se procura que la temperatura de la mezcla no exceda de 30°, valiéndose de un baño frío. A continuación se mantiene la mezcla reaccional a 40° por 60 horas más, se la deja enfriar 25. y se la sacude vigorosamente con solución acuosa de bicarbonato sódico.

- Se separa la fase acuosa y se la ajusta a acidez Congo con ácido clorhídrico. Se separa por filtración el ácido m-cloro-benzoico precipitado y se concentra el filtra- 30. do hasta sequedad, a 20° y con presión reducida. Se disuelve



- el residuo en un poco de agua con ligero calentamiento, se ajusta la solución a pH 8-9 con amoníaco concentrado y se la deja reposar. Cristaliza una mezcla de los dos compuestos, la cual puede separarse por redisolución repetida en agua y en n-propanol. Los dos compuestos comprenden, de una parte, el N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina y, de otra parte, el N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina. La separación se sigue por cromatografía de capa delgada (placa: gel de sílice; agente revelador: cloroformo, n-propanol y amoníaco concentrado = 80:20:1).

Uno de los N-óxidos funde a 260° (descomposición) y el otro a 225°-227°.

EJEMPLO 2

15. Preparación del N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)-pirimidina y del N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)-pirimidina

- Se trata de una vez con 12 g de ácido m-cloro-perbenzoico y agitando una solución que contiene 13 g de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)-pirimidina en 250 cc de cloruro de metileno. Con ligero calentamiento, al cabo de unos minutos se forma una solución límpida, que se mantiene a 40° por 48 horas. Luego se deja enfriar la mezcla reaccional, se la sacude con solución acuosa de bicarbonato sódico y se separa la fase acuosa. Se ajusta la fase acuosa a punto de acidez Congo con ácido clorhídrico, se filtra para separar el ácido m-cloro-benzoico precipitado y se concentra el filtrado hasta sequedad, a 20° y con presión reducida. Se suspende el residuo en un poco de agua, se ajusta a pH 8-9 con amoníaco concentrado la suspensión resultante y se deja

380642



- reposar ésta, lo que hace que cristalice una mezcla de ambos compuestos, o sea el N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-pirimidina y el N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-pirimidina, la cual se separa por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo, n-propanol y amoníaco concentrado = 80:20:1). Uno de los N-óxidos se recrystaliza de metanol/agua y funde alrededor de 290°; el otro se recrystaliza de etanol y funde a 209-211°.
- 5.

EJEMPLO 3

10. Preparación del N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(4,5-dimetoxi-2-metilbencil)-pirimidina y del N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(4,5-dimetoxi-2-metilbencil)-pirimidina

- Se disuelven en 1000 cc de cloruro de metileno 54,8 g de 2,4-diamino-5-(4,5-dimetoxi-2-metilbencil)-pirimidina y se añaden de una vez a esta solución 48 g de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla se calienta, con disolución completa. Se procura, con ayuda de un baño frío, que la temperatura de la mezcla no exceda de 30°. A continuación se mantiene la mezcla reaccional a 50° por 60 horas más, se la deja enfriar y se la sacude vigorosamente con solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la fase acuosa y se la ajusta a acidez Congo con ácido clorhídrico. Se separa por filtración el ácido m-clorobenzoico precipitado y se concentra el filtrado hasta sequedad, a 20°C y con presión reducida. Se suspende el residuo en un poco de agua, se ajusta la suspensión a pH 8-9 con amoníaco concentrado y se filtra por succión. El residuo sólido se separa por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo, n-propanol y amoníaco concentrado = 80:20:1). El N-óxido de 2,4-diamino-5-(4,5-dimetoxi-2-metilbencil)-pirimidina se separa rápidamente en
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

380642



ambos isómeros, o sea el N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(4,5-dimetoxi-2-metilbencil)-pirimidina y el N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(4,5-dimetoxi-2-metilbencil)-pirimidina. Uno de los N-óxidos se recrystaliza en metanol/agua y funde. con descomposición, a unos 300°; el otro N-óxido se recrystaliza primeramente de agua y luego de metanol y funde a unos 240-243°.

EJEMPLO 4

10. Preparación del N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(2,4,5-tricloro-bencil)-pirimidina y del N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(2,4,5-tricloro-bencil)-pirimidina

Se disuelven en 150 cc de dimetilformamida 30 g de 2,4-diamino-5-(2,4,5-tricloro-bencil)-pirimidina y se añaden de una vez a esta solución 24 g de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla se calienta con disolución completa. Se procura, con ayuda de un baño frío, que la temperatura de la mezcla no exceda de 30°C. Luego se agita la mezcla reaccional a 20° por 2 horas más y a continuación se la deja reposar en un refrigerador por 14 horas. Se separa filtrando por succión el compuesto sólido precipitado y se le lava con etanol y luego con éter. Después de recrystalización en dimetilformamida, se obtiene un isómero del N-óxido de 2,4-diamino-5-(2,4,5-tricloro-bencil)-pirimidina, en forma de cristales de color beige y punto de fusión 298-300°, con descomposición. El clorhidrato, recrystalizado de etanol acuoso, funde con descomposición a unos 300°.

Se destila del filtrado de la mezcla reaccional la dimetilformamida, bajo presión reducida y a 50°, se sacude con cloruro de metileno y con agua el residuo resultante y se filtra por succión. Utilizando cromatografía en columna

= 9 =
380642



como en el Ejemplo 3, se separa del eluente el otro N-óxido de 2,4-diamino-5-(2,4,5-tricloro-bencil)-pirimidina, cuyo clorhidrato, purificado en metanol/éter, tiene un punto de fusión de 272-275°.

5. EJEMPLO 5

Preparación del N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirimidina y del N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirimidina

10. Se suspenden 500 cc de cloruro de metileno 48,8 g de 2,4-diamino-5-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirimidina y a esta suspensión se añaden de una vez 48 g de ácido m-cloroperbenzoico. Con calentamiento, se obtiene una solución límpida, que luego se agita por 2 horas a 20°C y se deja reposar en el refrigerador por 14 horas. Se separa por succión el sólido precipitado y se extrae del filtrado el ácido m-clorobenzoico por agitación con carbonato sódico acuoso. Se lava con agua la solución de cloruro de metileno, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra. Se combinan el residuo y el sólido precipitado antes y se separa por cromatografía en columna
15. sobre gel de sílice (eluente: cloroformo, n-propanol y amoníaco concentrado = 80:20:1), con lo cual se obtienen ambos isómeros del N-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirimidina, o sea el N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(4,4-metilendioxi-bencil)-pirimidina y el N₃-óxido de 2,4-diamino-
20. -5-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirimidina. Uno de los N-óxidos se recrystaliza de agua y funde, con descomposición, a unos 260°; el otro N-óxido se recrystaliza en forma de clorhidrato de metanol/éter y funde, con descomposición, a unos 245-250°C.
- 25.

EJEMPLO 6

30. Utilizando el procedimiento que se ha descrito en



380642

- el Ejemplo 5, pueden obtenerse ambos isómeros del N-óxido de 2,4-diamino-5-(2,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina. Uno de los N-óxidos se recristaliza de agua y funde a 218-220°; el otro N-óxido se recristaliza en forma de clorhidrato de metanol/éter y se descompone a unos 250°.
- 5.

EJEMPLO 7

- Utilizando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 5, pueden obtenerse los dos isómeros de 2,4-diamino-5-(3-benciloxi-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina. Uno de los N-óxidos se recristaliza de agua/metanol y funde a 193-195°; el otro N-óxido se recristaliza en forma de clorhidrato de etanol y funde, con descomposición, a 245°.
- 10.

EJEMPLO 8

- Utilizando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 5, pueden obtenerse los dos isómeros de la 2,4-diamino-5-(2-bromo-4,5-metilendioxi-bencil)-pirimidina. Uno de los N-óxidos se recristaliza, en forma de clorhidrato, de metanol/éter y se descompone a unos 230°; el otro N-óxido se recristaliza también en forma de clorhidrato, de etanol/éter, y se descompone a unos 257-259°.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 9Preparación del N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina

- Se suspenden en 200 cc de dioxano 29,0 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina y a esta suspensión se añaden, a la temperatura del ambiente, 24,0 g de ácido m-cloro-perbenzoico. La mezcla se calienta hasta 47° y se vuelve de color pardo rojizo, con disolución completa; no puede percibirse ya agente oxidante. Se agita la solución por una hora más a la temperatura del ambiente y
- 25.
- 30.

380642



- se le añaden 600 cc de agua y 100 cc de ácido clorhídrico 2-n, con lo cual el ácido m-clorobenzoico se precipita. Se separa este ácido por extracción con éter, por tres veces, de la mezcla reaccional, a punto de acidez Congo. Luego se concentra la fase ácidoacuosa bajo presión reducida y a 50° y se trata el residuo por dos veces por evaporación con metanol, para eliminar el agua. Se disuelve el residuo amarillo en 400 cc de metanol, a la temperatura de reflujo, se agregan 5 g de carbón activado, se hierve la mezcla por 5 minutos y luego se la filtra. A la solución amarilla límpida se añaden 800 cc de éster acético, con lo que cristaliza el diclorhidrato de N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina. Para obtener la base libre, se disuelven 14,6 g del diclorhidrato en 100 cc de agua, se separa por filtración el material que pueda haber quedado sin disolver y se ajusta la solución a pH 8 con amoníaco 2-n. La base cristaliza pronto. Después de cristalizar este producto en alcohol, se obtienen 7 g del N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- = . =

REIVINDICACIONES

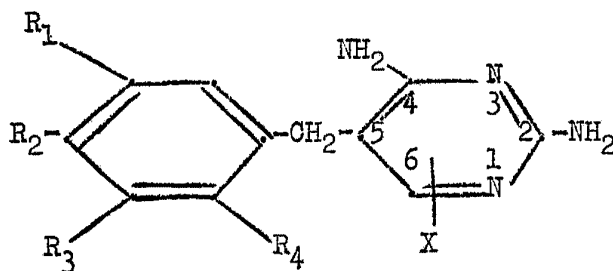
=====

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 8970/69 del 12 de junio de 1969.
- 25.

1.- Un procedimiento para la preparación de N-óxidos de la fórmula general



380642



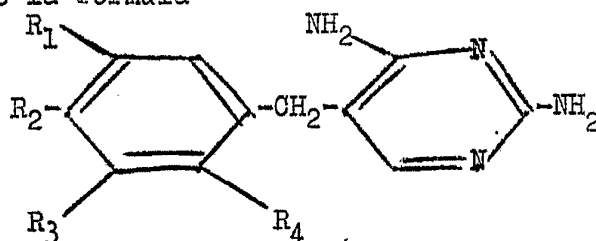
I

5.

en la que R_1 y R_2 son halógeno, alcoxilo de C_1-C_4 o benciloxilo; R_3 es hidrógeno, halógeno, alcoxilo de C_1-C_4 o benciloxilo, o bien R_1 junto con R_2 , o R_2 con R_3 , son metilendioxilo; y R_4 es hidrógeno o, cuando R_3 es hidrógeno, R_4 puede ser también alquilo de C_1-C_4 , alcoxilo de C_1-C_4 , benciloxilo o halógeno; mientras que X representa un átomo de oxígeno ligado a unos de los átomos de nitrógeno del anillo,

10.

15. y de las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I, caracterizado por someterse un compuesto de la fórmula



II

20.

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que antes,

25.

a N-oxidación mediante ácido perbenzoico y similares, y preferentemente m-cloroperbenzoico, preferentemente en un medio disolvente orgánico inerte, preferentemente dioxano, y, a temperaturas entre 20° y $100^\circ C$ y de preferencia de 40° a $60^\circ C$, y, si se desea, convertirse el producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

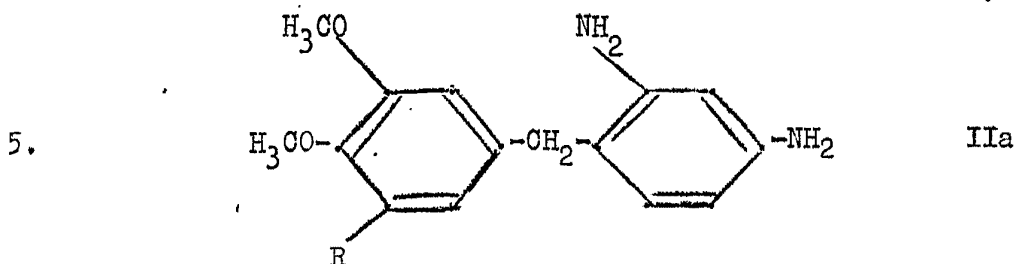
30.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-

380642



racterizado por someterse a N-oxidación un compuesto de la fórmula



en la que R es hidrógeno o metoxilo.

10. 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que el material de partida de la fórmula IIa es la 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que el material de partida de la fórmula IIa es la 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-pirimidina.

15. 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el material de partida de la fórmula IIa es la 2,4-diamino-5-(4,5-dimetoxi-2-metil-bencil)-pirimidina.

20. 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el material de partida de la fórmula II es la 2,4-diamino-5-(2,4,5-tricloro-bencil)-pirimidina.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el material de partida de la fórmula II es la 2,4-diamino-5-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirimidina.

25. 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el material de partida de la fórmula II es la 2,4-diamino-5-(2,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

30. 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el material de partida de la fórmula II es la 2,4-diamino-5-(3-benciloxi-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina.

380642



10.- Un procedimiento según la reivindicación I, caracterizado en que el material de partida de la fórmula II es la 2,4-diamino-5-(2-bromo-4,5-metilendioxi-bencil)-pirimidina.

5.

11.- Un procedimiento para la preparación de N-óxidos.

Según se describo y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de catorce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de Junio 1970

10.

p. a.

JAIMÉ ISERN
P. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ

mt.