

401796

P.- 50.570

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____



para solicitar 1er. CERTIFICADO DE ADICION en ESPAÑA

A nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

Int. Cl. ³ : C07D 11A 01K

establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra.

por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 336.945, concedida el 17 de Octubre de 1967 por: "UN METODO DE PREPARAR 5-BENCIL-PIRIMIDINAS"

(Clase Internacional C07d)

22.4.72

401796

26



Esta invención se refiere a la preparación de 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas, y a las 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas así preparadas.

5 Se conoce un cierto número de métodos para la preparación de 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas. La mayoría de éstos métodos han requerido la utilización como materia de partida de un benzaldehído o un benzoato.

En cambio, el procedimiento descrito y reivindicado en la Memoria Descriptiva de Patente del Reino Unido Núm. 1.128.234 se refiere a la utilización de fenol o un derivado de fenol como material de partida. El derivado de fenol se convierte en una base de Mannich por reacción con formaldehído y una amina secundaria. Esta base de Mannich se hace reaccionar con una pirimidina 15 2,4-disustituida, por ejemplo 2,4-diaminopirimidina, para formar la 5-(4-hidroxibencil)-pirimidina 2,4-disustituida que puede, si se desea, hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula R^3Q , donde R^3 es un radical hidrocarbonado saturado o insaturado que opcionalmente está sustituido, por ejemplo, por un átomo de cloro, y donde 20 Q es un átomo o grupo reactivo, para formar un derivado $4'-OR^3$.

Se ha descubierto ahora que la reacción entre la base de Mannich y la 2,4-diaminopirimidina se puede 25 llevar a cabo con rendimientos mejorados si la 2,4-dia-

401796



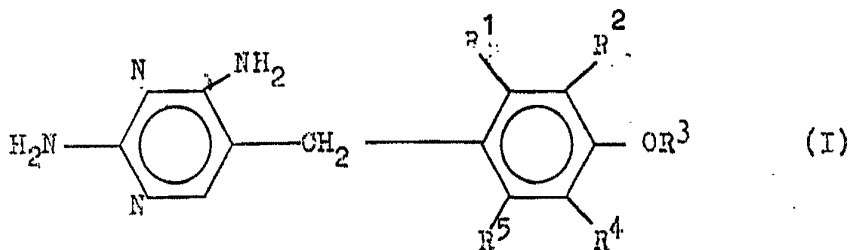
minopirimidina está sustituida en la posición 6 por un grupo alcoholtilio.

Se ha encontrado también inesperadamente que las 2,4-diamino-5-(4'-hidroxibencil)-6-alcoholtilio-pirimidinas resultantes se pueden hacer reaccionar con el compuesto R³Q para formar el correspondiente derivado sustituido en la posición 4' con rendimientos significativamente mejorados en comparación con las 2,4-diamino-5-(4'-hidroxibencil)pirimidinas que no poseen sustituyente alcoholtilio en la posición 6.

El grupo alcoholtilio de la posición 6 se puede separar fácilmente de los derivados sustituidos en la posición 4' por hidrogenolisis.

Además de ello, las materias de partida de la base de Mannich se pueden obtener con gran facilidad a partir de compuestos asequibles en el comercio a precios económicos.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para la preparación de 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas de fórmula general:



25

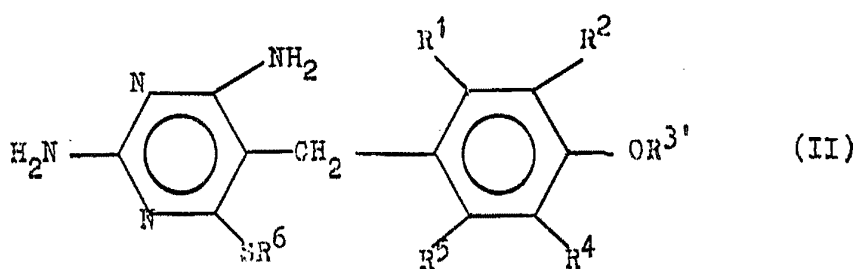
22.4.72

- 3 -

POOR
QUALITY



en la cual R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y
 cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno, un átomo de
 halógeno, un grupo alcoholo o un grupo alcoxi, contiene
 do cada uno de los grupos alcoxi y alcoholo de 1 a 12
 5 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 17 átomos de
 carbono, y lo más preferiblemente de 1 a 4 átomos de
 carbono, y en la cual R^3 es un radical hidrocarbonado sa
 turado o insaturado que contiene hasta 12 átomos de car
 bono que, opcionalmente, está sustituido por un átomo
 10 de halógeno, por ejemplo, cloro; método que comprende
 reducir, por hidrogenolisis del grupo SR^6 , un compuesto
 de fórmula:



en la cual $R^{3'}$ es R^3 o un átomo de hidrógeno y en la cual
 R^6 es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 12 átomos de
 carbono, preferiblemente de 1 a 7 átomos de carbono, y
 25 lo más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono o un

401796

26



grupo aralcohilo tal como bencilo y, en el caso de que
R^{3'} sea hidrógeno, hacer reaccionar el grupo hidroxilo
de la pirimidina de la que se ha eliminado el grupo tio
con un compuesto de fórmula R³Q donde Q es un átomo o
5 grupo reactivo que puede ser un átomo de halógeno, por
ejemplo, yodo, o un grupo sulfato o sulfonato, por ejem
plo, un p-toluensulfonato.

La reacción del grupo hidroxilo con R³Q se pue
de llevar a cabo en presencia de un agente de fijación
10 de ácido, por ejemplo, una base lo suficientemente fuer
te para formar el anión fenato.

La eliminación del grupo tio se lleva a cabo
adecuadamente utilizando un gran exceso, por ejemplo,
de 6 a 30 veces el peso del compuesto (II), de níquel
15 Raney. La hidrogenolisis se puede efectuar también utili
zando cobalto Raney o por hidrogenación catalítica utili
zando hidrógeno en presencia de un catalizador tal como
paladio sobre carbón vegetal. La escisión se efectúa nor
malmente en un disolvente polar tal como un alcohol que
20 contenga de 1 a 4 átomos de carbono a una temperatura
elevada.

Los compuestos de fórmula (I) poseen tanto ac
tividades contra la malaria como contra determinadas bac
terias (J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3758). La 2,4-dia
25 mino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)pirimidina, conocida como



trimetoprim (Patente de los EE.UU. 2.909.522), posee un amplio espectro antibacteriano que incluye muchas de las especies Gran-positivas, pero es también activa contra especies del género Proteus. En común con otras 2,4-diaminopirimidinas, es un competidor de los ácidos fólico y folínico en microorganismos que requieran estos nutrientes, y se puede demostrar que inhibe la dihidrofolato-reductasa en Streptococcus faecalis. Se observa un efecto potenciador intenso cuando se administra la droga en combinación con sulfonamidas como consecuencia del bloqueo secuencial del camino bioquímico que conduce a la síntesis de novo de los coenzimas F. Esta potenciación se puede demostrar tanto in vitro como en infecciones experimentales en ratones con especies de Staphylococcus y Proteus. Las 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas, que incluyen el trimetoprim y la 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)pirimidina, conocida como diaveridina (Patente de los EE.UU. 2.658.897), se pueden administrar por vía oral a una dosis de 1 mg/kg a 30 mg/kg por día. Preferentemente, estos compuestos se administran en forma de tabletas a los mamíferos objeto del tratamiento, y el trimetoprim se puede combinar ventajosamente con sulfametoxazol contra ciertas infecciones respiratorias. Un ejemplo adicional de esta clase es la 2,4-diamino-5-(2-metil-4,5-dimetoxibencil)pirimidina (ormetoprim), la cual,

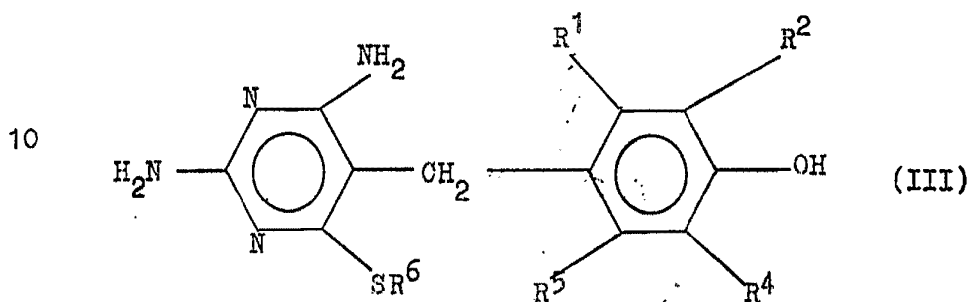
401796

26



según se ha informado, posee actividad antibacteriana, exhibiendo también propiedades coccidiostáticas cuando se combina con la sulfadimetoxina.

Los compuestos de fórmula (II) donde R^3 es R^3
 5 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



15 en la cual R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son como se ha definido previamente, con un compuesto R^3Q donde Q y R^3 son como se ha definido arriba. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un agente de fijación de ácido tal como una base lo suficientemente fuerte para formar
 20 el anión fenato.

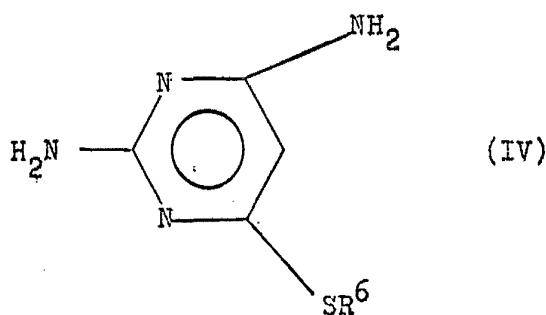
R^3 es preferiblemente un radical hidrocarbónica saturado o insaturado que contiene no más de 4 átomos de carbono, lo más preferiblemente un grupo metilo.

25 Cuando R^3 es un grupo alcohol, la reacción de R^3Q con un compuesto de fórmula (III), es, por supues



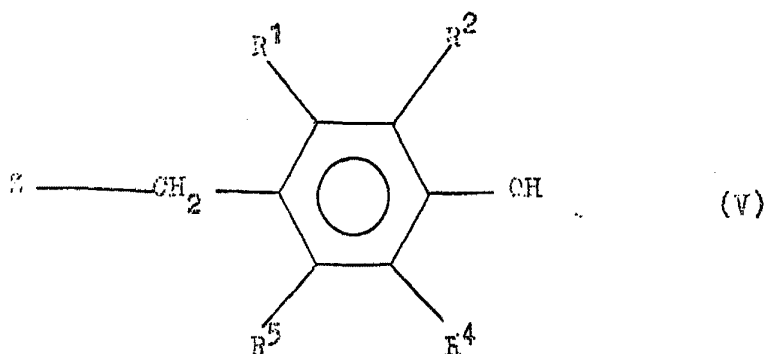
to, una alcoholación que se puede llevar a cabo utilizando métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un haluro, sulfato o sulfonato de alcoholo, en condiciones básicas en un disolvente polar tal como sulfóxido de dimetilo o un alcohol. La alcoholación puede verificarse a la temperatura ambiente, pero pueden utilizarse, si se desea una mayor velocidad de reacción, temperaturas elevadas. Las condiciones básicas se pueden conseguir mediante el empleo de un equivalente molar o un ligero exceso molar de una base tal como hidróxido potásico o un alcóxido de sodio.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar ventajosamente haciendo reaccionar una pirimidina sustituida de fórmula general:



en la cual R^6 es como se ha definido arriba, con una base de Mannich de fórmula general:

401796 26



en la cual R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se ha definido arriba y en la cual Z es un grupo amino/secundario.

10 Z es preferiblemente, o bien un grupo dialcohol amino de fórmula NR^7R^8 en el que R^7 y R^8 representan grupos alcoholo idénticos o diferentes, o un grupo amino cíclico que tenga, por ejemplo, hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, ó N-metilpiperazino.

15

Una subclase preferida de bases de Mannich (V) es aquella en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 no son todos iguales. Lo más preferible es que R^1 y R^5 sean átomos de hidrógeno, y R^2 y R^4 sean alcoholo, alcoxi o halógeno, pero no necesariamente iguales. Son ejemplos especialmente preferidos aquéllos en los que R^2 y/o R^4 son metilo, etilo, etoxi, metoxi, o bromo.

20

La reacción de la base de Mannich (V) con la pirimidina de fórmula (IV) se puede llevar a cabo en un disolvente polar (prótico o aprótico) que preferiblemente

25



tenga un punto de ebullición superior a 100°C. Disolventes adecuados incluyen etilenglicol, sulfóxido de dimetilo, dimetil-formamida, agua, pentanol, ciclohexanol y β -metoxietanol.

5 El disolvente debería ser compatible preferiblemente con las sustancias reaccionantes y no debería reaccionar químicamente con las sustancias reaccionantes o los productos de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada comprendida en el campo
10 que va desde 100 a 200°C, preferiblemente desde 110 a 160°C.

Normalmente se utiliza una atmósfera inerte tal como nitrógeno para reducir al mínimo las pérdidas por oxidación de las sustancias reaccionantes o de producto,
15 especialmente la base de Mannich fenólica susceptible de oxidación y su producto de reacción.

Se ha encontrado ventajoso el empleo de un catalizador básico tal como un alcóxido, por ejemplo, metóxido de sodio, o un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de potasio, para aumentar la velocidad de
20 reacción.

En una realización de la invención, se proporciona un método de preparación de compuestos de fórmula general (I) que comprende las etapas de:

25 (a) hacer reaccionar la base de Mannich de fórmula

401796

26



mula (V) con la pirimidina sustituida de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (III);

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula R^3Q en el que R^3 y Q son como se ha definido previamente, para formar un compuesto de fórmula (II) en el que $R^{3'}$ es R^3 ; y después

(c) separar por hidrogenolisis el grupo alcoholico SR^6 , donde R^6 es como se ha definido anteriormente, para formar el compuesto deseado de fórmula (I).

10. En los métodos de la invención, R^2 y R^4 son convenientemente grupos alcoholilo o átomos de halógeno, debido a que los fenoles, por ejemplo, 2,6-dimetilfenol ó 2,6-dibromofenol, a partir de los cuales se pueden preparar las bases de Mannich correspondientes de fórmula

15 (IV) por reacción con formaldehído y una amina secundaria, se pueden adquirir fácilmente en el comercio. Además de ello, los rendimientos obtenidos en los métodos arriba indicados cuando R^2 y R^4 son grupos alcoholilo o átomos de halógeno, son particularmente satisfactorios.

20 Otra realización favorecida de la presente invención reside en la utilización de compuestos en los que al menos uno de entre R^2 y R^4 es un grupo alcoxi, p.ej. metoxi o etoxi, ya que tales métodos comprenden la preparación de los agentes antibacterianos y potenciadores

25 particularmente valiosos siguientes: 2,4-diamino-5-(3,4,5-



-trimetoxibencil)pirimidina y su homólogo 3,4,5-trietoxilado; 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)pirimidina y 2,4-diamino-5-(2-metil-3,4-dimetoxibencil)pirimidina.

De acuerdo con otro aspecto de la invención,
5 se proporcionan las nuevas clases de compuestos intermedios de fórmulas (II) y (III).

Los Ejemplos que siguen ilustran la invención:

EJEMPLO 1

10 Se prepara la 2,6-dietil-4-(N,N-dimetilaminometil)fenol haciendo reaccionar 2,6-dietilfenol (preparado, a su vez, por hidrólisis de la sal de diazonio de la 2,6-dietilanilina) con formaldehído y dimetilamina.

A una solución agitada de metóxido de sodio
15 (0,64 g) en etilenglicol (225 ml) se añadió 2,6-dietil-4-(N,N-dimetilaminometil)fenol (24,5 g) y 2,4-diamino-6-metiltiopirimidina (19,5 g). Se calentó la mezcla de reacción a 140-150°C durante 3 horas, se enfrió y se añadió
20 a agua. Se separó una goma de color amarillo. Se disolvió éste en acetona, se acidificó con ácido clorhídrico, y se calentó en un baño de vapor de agua. Se separó un sólido, que se extrajo con acetato de etilo y éter, seguido por recristalización en acetona/metanol, con ayuda de carbón vegetal. El producto, clorhidrato de 2,4-diamino-5-
25 -(3',5'-dietil-4'-hidroxibencil)-6-metiltiopirimidina, de

401796

26 ABR 1972



punto de fusión 210-212°C (descomposición), se obtuvo con un rendimiento del 60%.

Una solución de esta pirimidina (3,0 g) y metilato de sodio (0,91 g) en sulfóxido de dimetilo (32 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió yoduro de metilo (0,58 ml). Se tapó el recipiente que contenía la mezcla y se mantuvo a la temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual se separó el disolvente. Se extrajo la goma con hidróxido de sodio para separar cualquier material fenólico, y se disolvió luego en etanol, convirtiéndose en una sal de tipo clorhidrato por la adición de ácido clorhídrico. El sólido resultante se re-
cristalizó en etanol, lo cual produjo clorhidrato de 2,4-diamino-5-(3,5-dietil-4-metoxibencil)-6-metiltiopirimidina (1,5 g), que fundía a 215-218°C.

Se calentó a reflujo una porción de 1,0 g de este producto en 75 ml de etanol, y se añadieron 7,5 g de níquel Raney recientemente activado a lo largo de un período de 2,5 horas. Se continuaron la agitación y el calentamiento durante 9 horas más, después de lo cual se separó por filtración el níquel Raney y se lavó con etanol. La solución se evaporó a sequedad y se recrystalizó en etanol-éter, con ayuda de carbón vegetal, produciéndose así la 2,4-diamino-5-(3,5-dietil-4-metoxibencil)pirimidina (0,2 g) en forma de laminillas blancas que fundían



a 153-154°C, y cuyo análisis elemental era el correcto. Los máximos en ultravioleta se registraron a 270 nm (ca-tión) y a 287 nm (especie neutra).

5

EJEMPLO 2

Una mezcla de reacción que comprendía 2,4-diami-
no-6-metiltiopirimidina (6,3 g), N,N-dimetil-3,5-dimeto-
xi-4-hidroxibencilamina (9,9 g), y metóxido de sodio (2,4
g) en etilenglicol (60 ml) se calentó en atmósfera de ni-
trógeno durante 4 horas. Después de enfriar a la tempera-
tura ambiente, se neutralizó con ácido acético. Después
de la evaporación de una parte del etilenglicol y de de-
jar luego en reposo durante varios días, se produjo la
precipitación de un sólido (10,4 g). Se obtuvieron 0,8 g
adicionales de sólido a partir de las aguas madres por
precipitación después de verterlas sobre agua. El rendi-
miento bruto fué de 11,4 g (89% del teórico).

A una solución de este producto bruto (6,3 g)
en sulfóxido de dimetilo (25 ml) se añadió una solución
de metóxido de sodio (1,05 g) en sulfóxido de dimetilo
(10 ml). Se añadió después yoduro de metilo (2,8 g), y
se dejó en reposo la mezcla de reacción a la temperatura
ambiente durante 48 horas. Se separó el disolvente por eva-
poración a presión reducida, y se extrajo el residuo con
una solución diluida de hidróxido de sodio. El sólido re-

401796

26 ABR



manente se lavó cuidadosamente con agua y se secó para
dar 6 g (93% de la cantidad teórica) de 2,4-diamino-5-
-(3',4',5'-trimetoxibencil)-6-metiltiopirimidina, p.f.
178-179°C (después de recristalización en acetato de etil
5 lo).

Una mezcla del producto arriba indicado (1 g),
etanol (30 ml), hidróxido de amonio (1 ml) y níquel Raney
recientemente activado (6 g) se calentó y agitó durante
6 horas. Se filtró la mezcla de reacción caliente y se
10 evaporó el filtrado para dar un rendimiento del 54% de tri
metoprim, 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidi
na, p.f. 198-200°C (en etanol).

EJEMPLO 3

15 2,4-Diamino-5-(3,5-di-t-butil-4-metoxibencil)pi-
rimidina

Se hizo reaccionar N,N-dimetil-3,5-di-t-butil-
-4-hidroxibencilamina (5,06 g) [Coffield y otros, J. Am.
Chem. Soc., 79, 5019 (1957)] con 2,4-diamino-6-metiltio
20 pirimidina (3,0 g) por el método del Ejemplo 1 para produ
cir 2,4-diamino-5-(3,5-di-t-butil-4-hidroxibencil)-6-metil
tiopirimidina, 5,3 g (67%). Se purificó el producto en
forma del clorhidrato por recristalización en etanol; p.f.
218-221,5°.

25 Se trató este producto con yoduro de metilo co

401796

26



mo en el Ejemplo 1 para producir el clorhidrato de 2,4-dia-
mino-5-(3,5-di-t-butil-4-metoxibencil)-6-metiltiopirimidi-
na, p.f. 215-216^o, en etanol-acetato de etilo. Análisis:
Calculado para C₂₁H₃₂N₄O₅.HCl: C, 59,33; H, 7,82; N, 13,18;
5 Encontrado: C, 59,70; H, 7,85; N, 13,14.

Se separó el grupo metiltio de la pirimidina
arriba indicada por tratamiento con níquel Raney, como se
ha descrito en el Ejemplo 1. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(3,5-
-di-t-butil-4-metoxibencil)pirimidina con un rendimiento
10 del 56%. El producto, una vez purificado en forma de clor
hidrato por recristalización en etanol, fundía a 272-275^o.
Análisis: Calculado para C₂₀H₃₀N₄O.HCl: C, 63,39; H, 8,25;
N, 14,78. Encontrado: C, 63,39; H, 8,35; N, 14,70.

15

EJEMPLO 4

A una solución enfriada de 2,4-diamino-6-mercap-
topirimidina (26,4 g) en hidróxido de sodio N (185 ml)
se añadió bromuro de etilo (20,3 g) y etanol suficiente
para formar una fase única. Después de dejar en reposo a
20 la temperatura ambiente durante 24 horas, se filtró la
mezcla de reacción, se concentró el filtrado por evapora-
ción y se acidificó a pH comprendido entre 5 y 6. Se en-
frió el filtrado concentrado para dar 2,4-diamino-6-etil-
tiopirimidina (20 g), p.f. 152,5-153,5^oC, después de re-
25 cristalización en etanol.

22.4.72

- 16 -

401796

26



A una solución agitada de metóxido de sodio (3,85 g) en etilenglicol (115 ml) se añadieron 2,4-diamino-6-etiltiopirimidina (11,0 g) y clorhidrato de N,N-dimetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilamina (16,0 g). Se calentó la mezcla de reacción a 140-150°C en atmósfera de nitrógeno durante 4-5 horas, se neutralizó con ácido acético glacial, y se enfrió luego a 0°C. Se separó por filtración el producto precipitado, se lavó con agua y éter y se secó para dar 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-hidroxibencil)-6-etiltiopirimidina (18 g), que fundía a 185,5-187,5°C después de recristalización en etanol.

Una solución de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-hidroxibencil)-6-etiltiopirimidina (6 g) y metóxido de sodio (0,97 g) en sulfóxido de dimetilo (75 ml) se enfrió, y se añadió yoduro de metilo (2,56 g). Se dejó en reposo la mezcla de reacción durante 5 días a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se extrajo el residuo con hidróxido sódico N para dar 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-6-etiltiopirimidina (8 g), que fundía a 177-179°C después de recristalización en etanol.

Una solución de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-6-etiltiopirimidina (1,5 g) en etanol (75 ml), se calentó con agitación a reflujo al mismo tiempo que se añadió níquel Raney recientemente activado (15 g), a lo largo de un período de 2 horas. Se continuó el reflujo



durante 3 horas más, se separó por filtración el níquel Roney, y se evaporó el disolvente. La 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)pirimidina (trimetoprim) resultante se recristalizó en etanol para dar 325 mg, p.f. 199-201°C.

5

EJEMPLO 5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, excepto que se utilizó bromuro de n-butilo (25,5 g) en lugar de bromuro de etilo, se preparó la 2,4-diamino-6-n-butiltiopirimidina. Se aisló en forma de clorhidrato (35 g) por adición de ácido clorhídrico. Después de recristalización en etanol, el hidrato de clorhidrato fundía a 155-157°C.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, el clorhidrato de pirimidina arriba indicado (20 g), clorhidrato de N,N-dimetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilamina (21,2 g) y metóxido de sodio (10,3 g) en etilenglicol seco (210 ml), dieron 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-hidroxibencil)-6-n-butiltiopirimidina (27 g), que fundía a 154-156°C después de recristalización en metanol.

Se metiló este compuesto (6,5 g) para dar 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-6-n-butiltiopirimidina por el procedimiento del Ejemplo 4 utilizando yoduro de metilo (2,5 g) y metóxido de sodio (1,04 g) en sulfóxido de dimetilo (70 ml). El rendimiento fue de 2,0 g de

401796



producto, que fundía a 119,5-120,5°C después de recristalización en etanol.

Este producto (0,75 g) se liberó del grupo tio con níquel Raney (15 g) en etanol (20 ml) para dar trimetoprim (15 mg), p.f. 199-201°C.

EJEMPLO 6

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 4, excepto que se utilizó bromuro de n-hexilo (31,7 g) en lugar de bromuro de n-butilo para dar 2,4-diamino-6-hexiltiopirimidina (38 g), que fundía a 82-84°C después de recristalización en etanol.

Siguiendo todavía el procedimiento del Ejemplo 4, se hicieron reaccionar la pirimidina arriba indicada (14 g), clorhidrato de N,N-dimetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilamina (15,4 g), y metilato de sodio (3,7 g) en 140 ml de etilenglicol, para dar 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-hidroxibencil)-6-n-hexiltiopirimidina (15 g), que fundía a 150-152°C después de recristalización en metanol.

Se metiló este compuesto (6 g) utilizando yoduro de metilo (2,2 g) y metóxido de sodio (0,83 g) en sulfóxido de dimetilo (60 ml), para dar 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-6-n-hexiltiopirimidina (5,5 g), que fundía a 120-122°C después de recristalización en etanol.

401796



nol.

De este producto, se hicieron reaccionar 2,0 g en 50 ml de etanol con níquel Raney (20 g) para dar trime topnim (170 mg), p.f. 198-200°C, después de recristaliza
5 ción en etanol.

EJEMPLO 7

2,4-diamino-5-(3,5-di-n-propil-4-metoxibencil)-
pirimidina

10 Se trata 2,6-di-n-propilfenol [Claisen, Ann.,
418, 92] con formalina y dimetilamina en etanol de acuer
do con el procedimiento de Coffield y otros [J. Am. Chem.
Soc., 79, 5019 (1957)] para el compuesto análogo de iso
propilo, para dar N,N-dimetil-3,5-di-n-propil-4-hidroxi
15 bencilamina.

Una mezcla de 2,4-diamino-6-metiltiopirimidina,
una cantidad equivalente de N,N-dimetil-3,5-di-n-propil-
-4-hidroxi bencilamina, y 0,1 equivalentes de metilato de
sodio se calienta en etilenglicol en atmósfera de nitró-
20 gene a 150°C durante 3 horas. Se elimina luego bajo vacío
la mayor parte del glicol, y se diluye el residuo con va
rios volúmenes de agua, seguido por neutralización con
ácido acético. Se obtiene así 2,4-diamino-5-(3,5-di-n-pro
pil-4-hidroxi bencil)-6-metiltiopirimidina, que se puede
25 purificar por conversión en su clorhidrato y recristaliza

401796 26



ción en etanol. El clorhidrato se disuelve en sulfóxido de dimetilo, seguido por la adición de 2 equivalentes de metilato de sodio para producir la sal sódica del fenol. Esto va seguido por la adición de 1 equivalente de yoduro de metilo. Se deja en reposo la solución en un frasco tapado durante 48 horas, después de lo cual se expulsa a vacío el sulfóxido de dimetilo. Se extrae el residuo con hidróxido de sodio diluido, moderadamente caliente, para separar cualquier materia fenólica. El sólido insoluble se aísla y se lava cuidadosamente con agua. Este producto, 2,4-diamino-5-(3,5-di-n-propil-4-metoxibencil)-6-metiltio pirimidina, se disuelve luego en etanol caliente y se añade níquel Raney activado (de 6 a 10 veces el peso de la pirimidina). Se agita la mezcla y se calienta a reflujo durante varias horas. Se observa el transcurso de la separación del grupo tio por el cambio en el espectro de absorción ultravioleta, que se caracteriza por una pérdida en UV máxima a 307 nm. Una vez completada la reacción, se separa por filtración el níquel, y la solución etanólica se concentra a pequeño volumen y se enfría. Se obtiene así la 2,4-diamino-5-(3,5-di-n-propil-4-metoxibencil)-pirimidina. El producto se puede purificar por conversión en su sal de clorhidrato, seguida por cristalización en etanol-éter, punto de fusión 263° a 267°C (con descomposición).

EJEMPLO 82,4-Diamino-5-(3,5-dietil-4-octiloxibencil)pirimidina

Se alcohola 2,4-diamino-5-(3,5-dietil-4-hidroxi
5 bencil)-6-metiltiopirimidina [véase Ejemplo 1] con bro
muro de n-octilo en sulfóxido de dimetilo de una manera
análoga a la del Ejemplo 1, excepto que la mezcla de reac
ción se calienta en el baño de vapor de agua durante to
da una noche. Se obtiene así 2,4-diamino-5-(3,5-dietil-4-
10 -octiloxibencil)-6-metiltiopirimidina, que se libera del
grupo tio con níquel Raney de acuerdo con el procedimien
to del Ejemplo 1 para producir la 2,4-diamino-5-(3,5-die
til-4-octiloxibencil)pirimidina.

15

EJEMPLO 92,4-Diamino-5-(3,5-diisopropil-4-metoxibencil)-
pirimidina

Una mezcla de N,N-dimetil-3,5-diisopropil-4-hi
droxibencilamina (23,5 g) [Goffield y otros, J. Am. -
20 Chem. Soc., 79, 5019 (1957)] , 2,4-diamino-6-metiltiopi
rimidina (15,6 g), metóxido de sodio (0,60 g) y etilen
glicol (125 ml), se trató de una manera análoga a la del
Ejemplo 1 para producir 2,4-diamino-5-(3,5-diisopropil)-
-4-hidroxibencil)-6-metiltiopirimidina; rendimiento, 29 g
25 de producto bruto (85%). Se purificó el producto por con

401796 26



versión en el clorhidrato con etanol más ácido clorhídrico, y se recristalizó luego en etanol; los máximos en UV a pH 12 se registraron a 296 y 211 nm; a pH 2, se encontraron los máximos a 307 y 200 nm. [/u>Análisis: Calculado para $C_{18}H_{26}N_4OS.HCl$: C, 56,45; H, 7,11; N, 14,63. Encontrado: C, 56,25; H, 7,05; N, 14,57.]

El producto arriba indicado (25 g) se trató con yoduro de metilo (10,6 g) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, con lo que se produjo el clorhidrato de 2,4-
10 -diamino-5-(3,5-diisopropil-4-metoxibencil)-6-metiltiopirimidina (13 g), que fundía a 280°C (descomposición).

[/u>Análisis: Calculado para $C_{19}H_{28}N_4OS.HCl$: C, 57,48; H, 7,36; N, 14,11. Encontrado: C, 57,70; H, 7,39; N, 14,19.]

Se disolvieron 3 gramos de este producto en 50
15 ml de etanol caliente y se calentó a reflujo con aproximadamente 30 g de níquel Raney activado, durante 10 horas. Se siguió el transcurso de la reacción observando el cambio en el máximo de UV en medio ácido desde 307 a 272 nm. Se separó luego el níquel de la solución caliente, y se concentró el filtrado para dar 1 g (43%) de 2,4-
20 -diamino-5-(3,5-diisopropil-4-metoxibencil)pirimidina que fundía a 205-207°C después de recristalización en etanol.

[/u>Análisis: Calculado para $C_{18}H_{26}N_4O$: C, 68,76; H, 8,34; N, 17,82. Encontrado: C, 68,76; H, 8,43; N, 17,67.]

25

22.4.72

EJEMPLO 10

Se disuelve 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-hidro
xibencil)-6-metiltiopirimidina en etanol caliente y se
trata con 10 veces su peso de níquel Raney activado calen
5 tando a reflujo durante 10 horas. Se separa el níquel de
la solución caliente por filtración, y se extrae ulterior
mente la torta de níquel con metil-cellosolve y dimetil-
formamida calientes. Por enfriamiento y concentración de
los extractos combinados, se obtiene 2,4-diamino-5-(3,5-
10 -dimetoxi-4-hidroxibencil)pirimidina, que funde a 265-
270°C (descomposición).

Esta solicitud, que corresponde a la presentada
en Gran Bretaña el 16 de Abril de 1971, bajo el Número
9640/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
15 vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25

Los puntos de Invención propia y nueva, que se

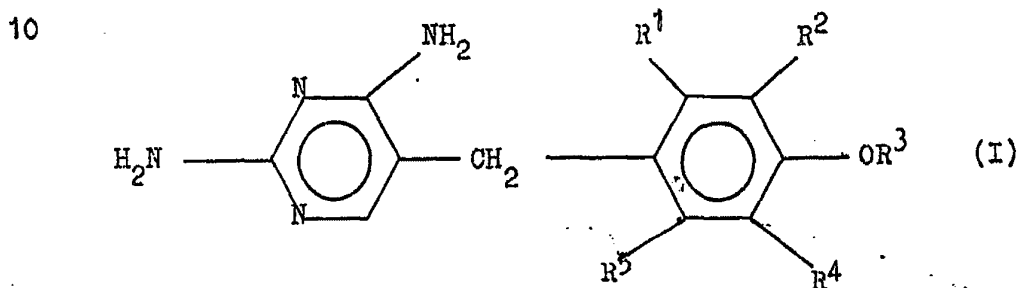
22.4.72

401796



presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal Nº 336.945 concedida el 17 de Octubre de 1967 por "Un método de preparar 5-bencil-pirimidinas" según las cuales la preparación de una 2,4-diamino-5-bencilpirimidina de fórmula general:



en la cual R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohilo o un grupo alooxi, conteniendo cada uno de los grupos alooxi y alcohilo de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 7 átomos de carbono, y lo más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, y en la cual R^3 es un radical hidrocarbonado saturado o insaturado que contiene hasta 12 átomos de carbono, que, opcionalmente, está sustituido por un átomo de halógeno,

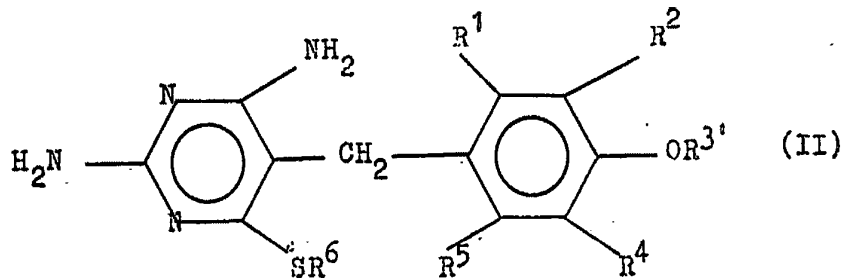
22.4.72

- 25 -



por ejemplo, cloro, el método comprende reducir, por hidrogenólisis del grupo SR^6 , un compuesto de fórmula:

5



10

en la cual $R^{3'}$ es R^3 ó un átomo de hidrógeno y en la cual R^6 es un grupo alcohilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 7 átomos de carbono, y lo más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralcohilo tal como bencilo y, en el caso de que $R^{3'}$ sea hidrógeno, hacer reaccionar el grupo hidroxilo de la pirimidina de la que se ha eliminado el grupo tio con un compuesto de fórmula R^3Q donde Q es un átomo o grupo reactivo.

20

2.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1, donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno.

3.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 2, donde Q representa un átomo de halógeno o un grupo sulfato o sulfonato.

25

4.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 3,

401796

26



donde Q representa un átomo de yodo.

5.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 anteriores, en las que la reacción con el compuesto de fórmula R^3Q se lleva a cabo en presencia de un agente de fijación de ácido.

6.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en las que la hidrogeno lisis del grupo SR^6 se lleva a cabo utilizando níquel Raney.

7.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en las que R^1 y R^5 representan átomos de hidrógeno, R^2 y R^4 representan grupos metoxi, y R^3 representa un grupo metilo.

8.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 anteriores, en las que R^2 y R^5 representan átomos de hidrógeno, R^1 y R^3 representan grupos metilo, y R^4 representa un grupo metoxi.

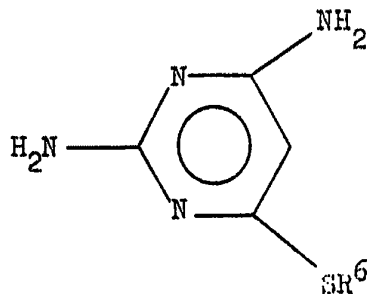
9.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que R^1 y R^5 representan hidrógeno, R^2 y R^4 representan grupos etoxi, y R^3 representa un grupo etilo.

10.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que R^1 y R^5 representan hidrógeno, R^2 y R^4 representan grupos etilo, y R^3 representa un grupo metilo.

11.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que R^1 , R^2 y R^5 representan hidrógeno, R^3 representa un grupo metilo, y R^4 representa un grupo metoxi.

5 12.- Mejoras de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en las que el compuesto de fórmula (II) se prepara haciendo reaccionar una pirimidina sustituida de fórmula general:

10

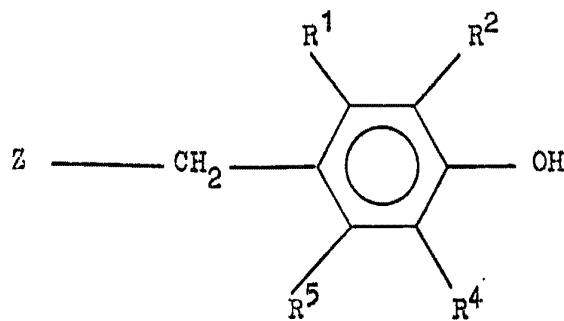


(IV)

15

en la cual R^6 es como se ha definido en la reivindicación 1, con una base de Mannich de fórmula general:

20



(V)

25

22.4.72

401796 26



en la cual R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y en la que Z es un grupo amino secundario.

5 13.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 12, donde Z representa un grupo dialcoholamino de fórmula NR^7R^8 donde R^7 y R^8 representan grupos alcoholo idénticos o diferentes o un grupo amino cíclico que tiene, por ejemplo, hasta 10 átomos de carbono.

10 14.- Mejoras de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en las que la reacción de la base de Mannich de fórmula (V) con la pirimidina de fórmula (IV) se lleva a cabo en un disolvente polar o aprótico.

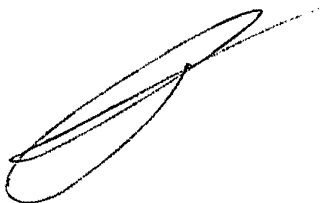
15 15.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Número 336.945, concedida el 17 de Octubre de 1967 por: "UN METODO DE PREPARAR 5-BENCIL-PIRIMIDINAS".

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

25

22.4.72

- 29 -



401796

26 ABR 1972



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

26 ABR.1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

MAL/22.4.72