

402503

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

PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRIMIDINAS 2,5-DISUBSTITUIDAS", a favor de la firma italiana POLI Industria Chimica S.p.A., residente en MILANO (Italia), Piazza Agrippa 1.

Int. Cl. <sup>2</sup> C07D
=

MEMORIA DESCRIPTIVA

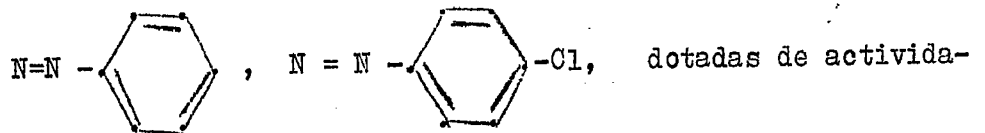
La presente invención se refiere a nuevas pirimidinas 2,5-disubstituidas, de la fórmula general

5.



(I)

en la que R representa metilo, etilo o bencilo y R<sub>1</sub> representa H, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,



des biológicas interesantes.

5. En particular, los compuestos según la presente invención poseen actividad tricomonida in vitro y in vivo superior a la del Metronidazolo (1-(2-idroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol7) y actividad antibacterica y antifungica. La presencia contemporánea de estas tres actividades hace que los compuestos de la presente invención sean de considerar superiores a cualquier otro fármaco hoy en uso para el tratamiento de las infecciones vaginales.

10. La toxicidad de los compuestos reivindicados es, en el ratón y en la rata, yuxtaponible al del Metronidazolo.

15. La administración oral a mujeres afectas de tricomoniasis vaginal, de los compuestos correspondientes de la presente invención, en dosis comprendidas entre 100 y 600 mg/día, por períodos variables de 3 a 10 días, lleva a la curación completa en la totalidad de los casos.

Las características biológicas principales de los compuestos de la fórmula I se relacionan en las siguientes tablas 1 y 2

20.

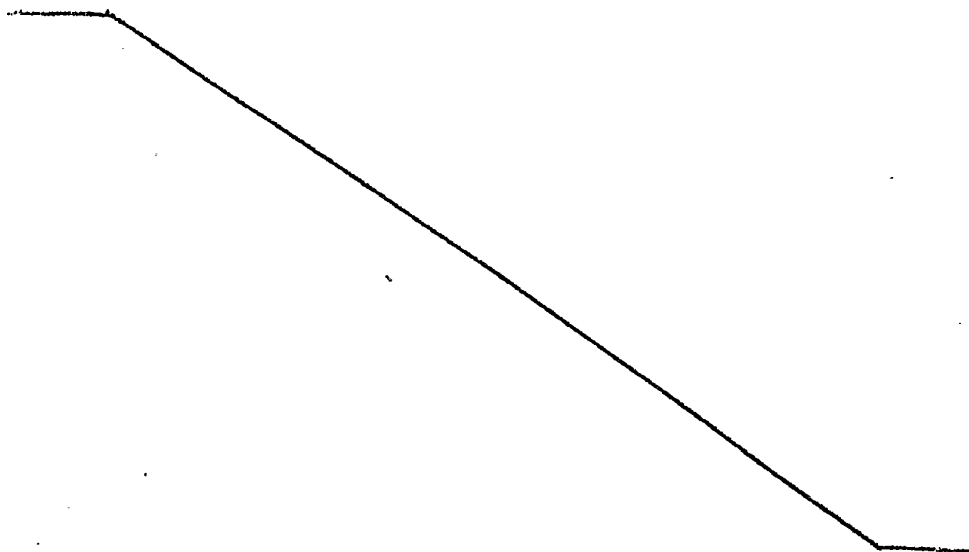


TABLA 1

ACTIVIDAD MICROBIOLÓGICA IN VITRO DE LOS COMPUESTOS DE LA FORMULA I

	R = CH <sub>3</sub> R <sub>1</sub> =NO <sub>2</sub>		R = CH <sub>2</sub> Ph R <sub>1</sub> =NO <sub>2</sub>		R = CH <sub>3</sub> R <sub>1</sub> = H		MIC # Y/cc R = CH <sub>3</sub> R <sub>1</sub> = NH <sub>2</sub>		R = CH <sub>3</sub> R <sub>1</sub> =NH <sub>2</sub>		R = CH <sub>3</sub> R <sub>1</sub> =NHCOCH <sub>3</sub>		R = CH <sub>3</sub> R <sub>1</sub> =N=N-Ph		METRO- NIDAZOLO
	1,25	6,25	1,25	25.-	0,31	> 100.-	1,25	1,25	1,25	2,5	5	> 100.-	> 100.-	5	
TRICHOMONAS VAGINALIS	1,25	6,25	1,25	25.-	0,31	> 100.-	1,25	1,25	1,25	2,5	5	> 100.-	> 100.-	5	
ESCHERICHIA COLI 95	6,25	25.-	25.-	12,5	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	
PROTEUS VULGARIS 6380	25.-	6,25	12,5	12,5	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	
SHIGELLA SOMMERI 6743	12,5	6,25	6,25	6,25	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	
SHIGELLA FLEXNERI 6744	12,5	6,25	6,25	6,25	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	> 50.-	
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 6590	1,55	6,25	100.-	100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	
STREPTOCOCCUS PYOGENES 130	6,25	100.-	100.-	100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	
CANDIDA ALBICANS	100.-	50.-	50.-	100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	
TRICHOPHYTON MENTA- GROPHYTES	50.-	100.-	100.-	100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	
ASPERGILLUS NIGER	100.-	25.-	25.-	25.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	
ASPERGILLUS FUMIGATUM	25.-	25.-	25.-	25.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	> 100.-	

# concentración mínima inhibitoria.

TABLA 2

R	R <sub>1</sub>	Infección subcutánea por Trichomonas vaginalis en el ratón ++ DC <sub>50</sub> +++ mg/Kg
CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	10
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	17
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	10
CH <sub>3</sub>	H	< 10
CH <sub>3</sub>	Cl	12
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	10
Metronidazolo		25

5.

10.

++ - Método de Lynch et al.- Antibiot, Chemoter. 5, 508  
(1955)

15.

+++ - DC<sub>50</sub> = dosis curativa 50.

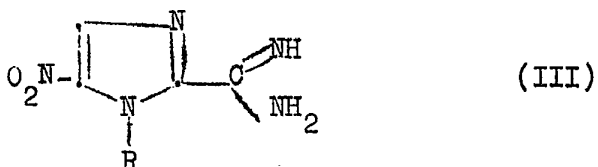
Según la invención, los productos de la fórmula general I se obtienen haciendo reaccionar un dialdehído ma-lónico sustituido (II)

20.



(utilizado en algunos casos bajo forma de sal sódica) con la amidina de un ácido 5-nitro-2-imidazolcarboxílico 1-subs-tituido, de la fórmula general III (método A)

25.

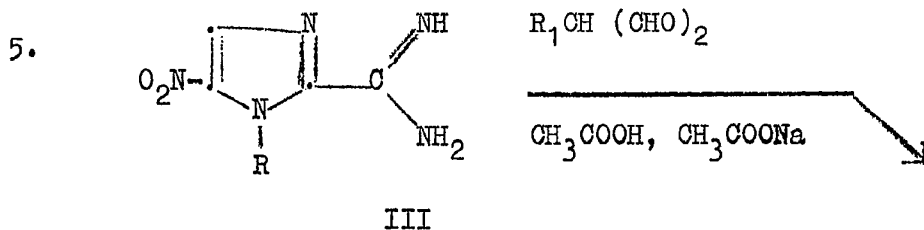


preparada eventualmente en el seno de la mezcla de reacción a partir del correspondiente nitrilo (IV) (método B) o del correspondiente iminoéster (V) (método C). En las fórmulas

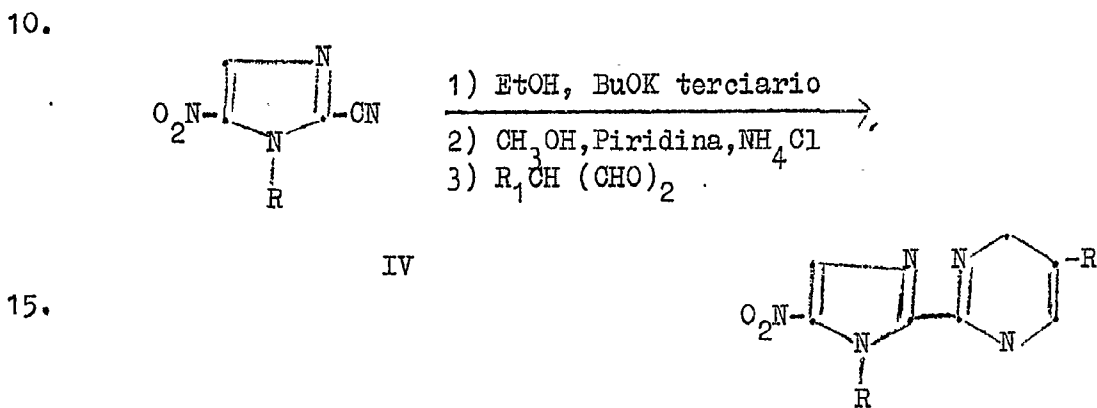
30.

II, III, IV y V, los símbolos R y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba especificados.

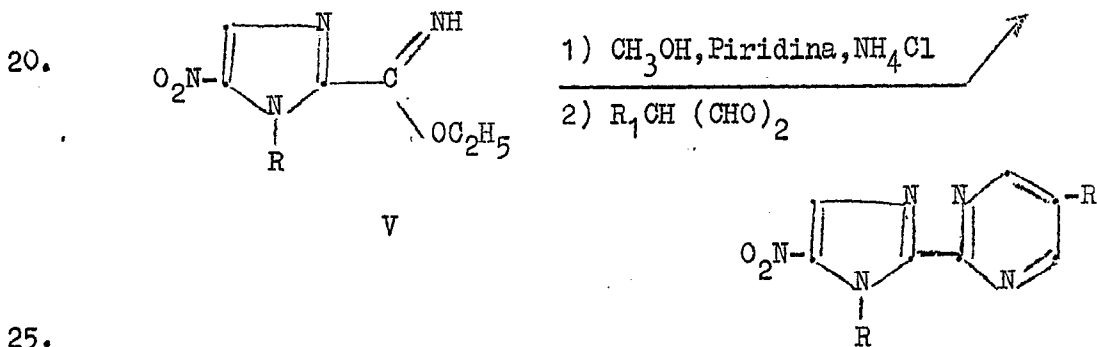
METODO A



METODO B



METODO C



Los compuestos particulares en los que R<sub>1</sub> representa NH<sub>2</sub> pueden obtenerse asimismo por hidrólisis ácida de los respectivos compuestos, en los que R<sub>1</sub> representa NHCOCH<sub>3</sub> ó NHCOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ó NHCOCH<sub>2</sub>H.

30. Ejemplo 1 (Método A)

5-fenilacetamino-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-pirimidina

- 6,05 g (0,0251 moles) de biclorhidrato de la amidi  
na del ácido 1-metil-5-nitriimidazol-2-carboxílico, 5,25 g  
(0,291 moles) de dialdehido N-fenilacetilaminomalónico y  
5. 6,15 g (0,075 moles) de acetato sódico anhidro se refluyen  
por 2 horas con 60 cc de ácido acético glacial. La solución  
se evapora bajo vacío hasta sequedad, el residuo se toma de  
nuevo con agua, se filtra y se lava con agua. Por cristali-  
zación del dioxano se obtienen 5,5 g (63%) de 5-fenilacetil  
10. amino-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-pirimidina, cuyas ca-  
racterísticas analíticas se indican en la tabla 3.

- 4,5g (0,013 moles) del producto arriba descrito se ha-  
cen refluir por 60 minutos con 45 cc de ácido clorhídrico a-  
cuoso 1:2. Después de la evaporación bajo vacío y de la neu-  
15. tralización con solución de bicarbonato sódico se filtra el  
sólido, se lava con agua y luego con etanol, obteniendo 2,8 g  
(95%) de 5-amino-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-pirimidina,  
cuyas características analíticas se indican en la tabla 3.

Ejemplo 2 (Método B)

20. 5-nitro-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-pirimidina

- 12 g (0,0789 moles) de nitrilo del ácido 1-metil-  
-5-nitroimidazol-2-carboxílico se agitan a temperatura am-  
biente con 70 cc de alcohol etílico y 0,55 g de tercibutila-  
to potásico por 2 horas, luego se adicionan 165 cc de meta-  
25. nol, 15 cc de piridina, 5,9 g de cloruro amónico y se refluye  
a baño maría por una hora.

- Se adicionan 9,3 g (0,0592 moles) de sal sódica  
hidratada del dialdehido nitromalónico y se refluje a baño  
maría por otras 6 horas con agitación. Tras enfriamiento,  
30. se evapora el disolvente a presión reducida, se adiciona

agua al residuo, se filtra el sólido pardo oscuro, se lava con agua, alcohol etílico y éter y se seca. El producto crudo así obtenido (11,5 g) se disuelve en aproximadamente 40cc de ácido acético hirviente y se filtra con carbón. Del filtrado, por adición de un volumen igual de agua precipitan 10,5 g de producto, que recristalizado en 40 cc de ácido acético al 75% da 9 g (45,6%) de 5-nitro-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-pirimidina, cuyas características analíticas se indican en la tabla 3.

5.

10.

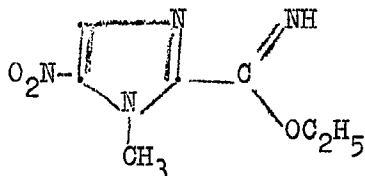
Con procedimiento idéntico se han preparado los compuestos de la fórmula I, cuyas características analíticas se indican asimismo en la tabla 3.

Ejemplo 3 (Método C)

5-fenilazo-2-(1-bencil-5-nitro-2-imidazolil)-pirimidina.

15.

9,9 g (0,050 moles) del iminoéster(Va)



(V a)

20.

se refluyen por 60 minutos con 150 cc de metanol, 9 cc de piridina y 3,5 g de cloruro amónico, luego se adicionan 8,8g (0,050 moles) de dialdehido fenilazomalónico y la mezcla se refluye con agitación por 3 horas. Tras enfriamiento, se filtra el precipitado de color rojo (9 g) y, después del secado,

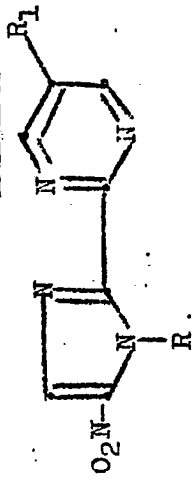
25.

cristaliza en ácido acético, para dar 7,5 g (48,5%), punto de fusión 232-235°.

En la tabla siguiente se resumen los datos característicos de los productos obtenidos según la invención.

30.

TABLA 3



	rendimiento %			P.F.	O%		H%		N%	
	Met. A	Met. B	Met. C		Calcu.	Halia.	Calcu.	Halia.	Calcu.	Halia.
$CH_3$	54	45	50	192-194 <sup>o</sup>	38,42	38,21	2,41	2,33	33,62	33,46
$C_2H_5$		43	42	138-141 <sup>o</sup>	40,90	40,77	3,03	2,93	31,81	31,75
$C_6H_5CH_2$	57	43	45	184-185 <sup>o</sup>	51,40	51,44	3,06	2,95	25,75	25,65
$CH_3$	59	57		280-285 <sup>o</sup>	43,63	43,93	3,66	3,40	38,17	37,95
$CH_3$	60		58	300 <sup>o</sup>	45,79	45,74	3,84	3,54	32,05	31,90
$CH_3$	63	59		215-220 <sup>o</sup>	56,79	56,73	4,17	4,24	24,84	24,63
$CH_3$	91			290 <sup>o</sup>	55,55	55,21	3,73	3,78	25,91	26,02
$CH_3$	67	53		208-210 <sup>o</sup>	46,82	46,71	3,43	3,30	34,13	33,86
$CH_3$	52		49	172-175 <sup>o</sup>	40,09	39,85	2,52	2,69	29,22	29,48
$CH_3$		47	43	205-207 <sup>o</sup>	33,82	34,11	2,12	2,17	24,65	24,90
$CH_3$	56		48,5	232-235 <sup>o</sup>	54,36	54,16	3,58	3,52	31,70	31,48
$CH_3$	53		47	247 <sup>o</sup>	40,91	48,61	2,93	2,79	28,62	28,14

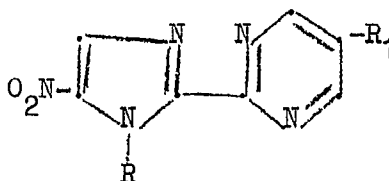
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 24297 A/71 del 8.5.71.

5.



1.- Procedimiento para la preparación de las pirimidinas 1,5-disustituídas, componente activo en el tratamiento clínico de la vaginitis, de la fórmula general

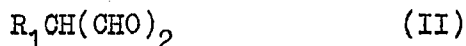
10.



en la que R representa metilo, etilo o bencilo y R<sub>1</sub> representa H, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,



15.

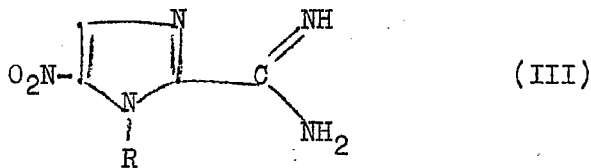
 ,  -Cl, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un dialdehído malónico sustituido (II)



en la que R<sub>1</sub> representa H, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

20.

 ,  -Cl, con la amidina de un ácido 5-nitro-2-imidazolcarboxílico 1-sustituído (III)



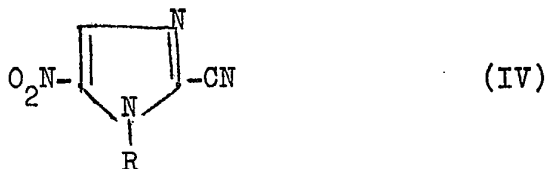
25.

en la que R representa metilo, etilo o bencilo.

2.- Procedimiento, como se ha descrito en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la amidina III está preparada en el seno de la mezcla de reacción a partir del correspondiente nitrilo del ácido 5-nitro-imida-

30.

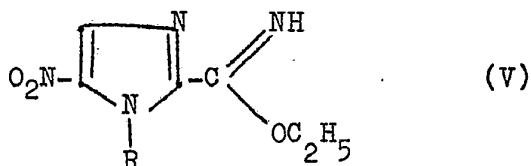
zol -2-carboxílico 1-substituido (IV)



en la que R representa metilo, etilo o bencilo.

3.- Procedimiento, como se ha descrito en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la amidina III se prepara en el seno de la mezcla de reacción a partir del correspondiente iminoéster V

10.



15. en la que R representa metilo, etilo o bencilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que especialmente para la obtención de 5-amino-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-

20.

pirimidina, se somete a hidrólisis ácida la 5-acetilamino-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-pirimidina o la 5-fenilacetamino-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-pirimidina, o la 5-benzoilamino-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-pirimidina.

5.- Procedimiento para la preparación de pirimidinas 2,5-disubstituidas.

25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 MAYO 1972

p.a.

JAIMIE ISEBA

Firmado: JOSE F. NIETO