

Case 4440/122



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

409.124

PATENTE

409124

DE

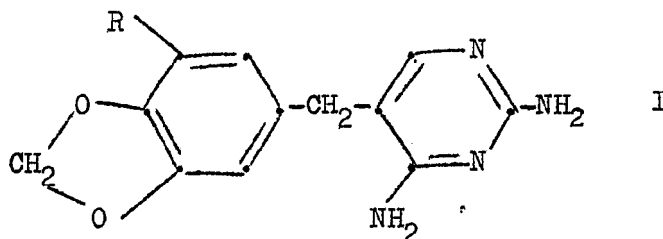
INVENCIÓN

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a compuestos caracteri-  
zados por la fórmula



en la que R es alcoxilo inferior, que preferente-  
mente tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejem-  
plo metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pen-  
toxilo y similares,

sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente,  
y su preparación. Los compuestos de la fórmula I son útiles

5.

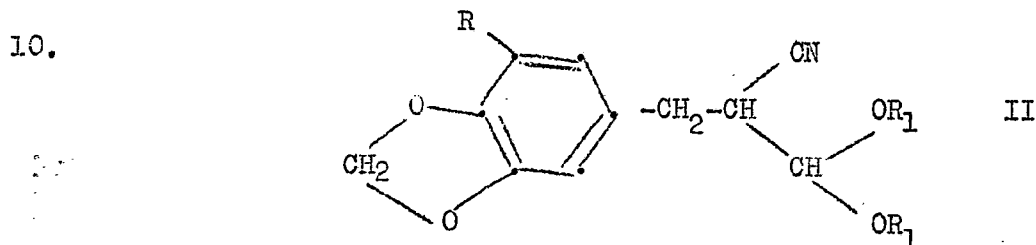
10.



como potenciadores de la actividad antibacteriana de sulfonamidas, así como también antibióticos.

La modalidad más preferida de la invención es la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina.

5. Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



15. en la que R tiene el mismo significado anterior y  $R_1$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_7$ , con guanidina, y si se desea, convertir el producto de reacción básico en una sal de adición de ácido con un ácido aceptable farmacéuticamente.

20. Esta reacción con guanidina se realiza en presencia de un disolvente, si se requiere, para dar un rendimiento casi cuantitativo de un compuesto de la fórmula I.

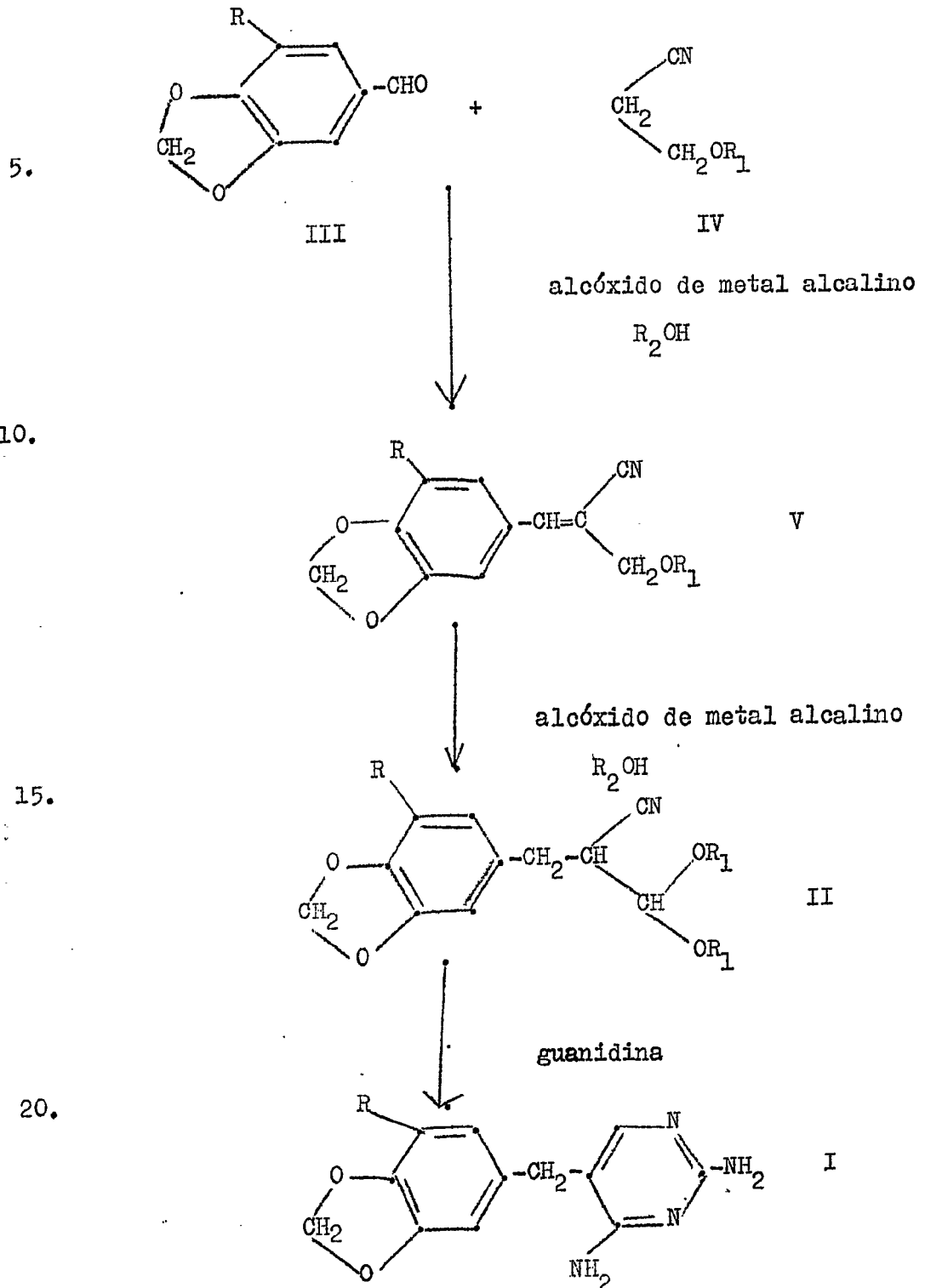
- Los disolventes apropiados son los alcoholes, por ejemplo el metanol, el etanol o similares; la dimetilformamida, el sulfóxido dimetílico, el acetonitrilo o similares.
- 25.

La temperatura de reacción puede encontrarse en la zona de 25° a 200°C, de preferencia en la zona de 50° a 170°C.

La preparación de los materiales de partida, es decir los compuestos de la fórmula II se ilustra por el esqu-



ma de reacción siguiente:





en las que R tiene el mismo significado anterior y  $R_1$  y  $R_2$  son alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono; se prefiere metilo.

- La reacción anterior se realiza haciendo reaccionar
5. primeramente un aldehido de la fórmula III con un beta-alco-xilo inferior-propionitrilo de la fórmula IV en presencia de un alcóxido inferior de metal alcalino (como el metóxido sódico, el etóxido potásico, etc.) y un alcohol inferior de la fórmula  $R_2OH$  (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, etc.).
10. La temperatura de reacción no es crítica, pero se halla generalmente en el intervalo de unos 60 a unos 140°C. El producto de reacción que se obtiene, es un compuesto de la fórmula V que se convierte con facilidad en un compuesto de la fórmula II mediante tratamiento con  $R_2OH$  en presencia
15. de un alquilato inferior de metal alcalino en condiciones substancialmente anhidras. La temperatura de reacción tampoco es crítica para este paso, y son aptas también aquí las temperaturas desde unos 60° hasta unos 140°C.

- Los aldehidos de la fórmula III son compuestos conocidos o pueden prepararse con facilidad por técnicas conocidas, por ejemplo mediante el método de Rosenmund (Organic Synthesis, I.C., pág. 1332), o mediante el método de W. Bonthron y J.V. Cornforth, J. Chem. Soc. (c) 1202 (1969).
- 20.

- Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido, y estas sales se hallan también dentro del objeto de esta invención. Así, los compuestos de la fórmula I forman sales de adición farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, como el ácido acético, el ácido succínico, el
- 25.

ácido fórmico, el ácido metansulfónico, el ácido p-toluen-sulfónico, el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, el ácido láctico, y similares.

5. Los compuestos de la fórmula I se utilizan en combinación con una o más drogas sulfamídicas, como por ejemplo, la N<sup>1</sup>-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida, el 5-metil-3-sulfanilamido-isoxazol, la N<sup>1</sup>-(2,6-dimetoxi-4-pirimidil)-sulfanilamida, la N<sup>4</sup>-etoxiacetil-N<sup>1</sup>-(5-metil-3-isoxazolil)-sulfanilamida, la N<sup>1</sup>-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-sulfanilamida, la N<sup>1</sup>-(5,6-dimetoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida, y similares, como agentes antibacterianos. La adición de un compuesto de la fórmula I a una de las sulfonamidas mencionadas antes da por resultado una marcada potenciación de la actividad antibacteriana de la sulfonamida. Así pues, los compuestos de la fórmula I son útiles como potenciadores de las sulfonamidas. La combinación de un compuesto de la fórmula I y una sulfonamida se realiza por simple mezcla, que en definitiva puede elaborarse en una forma apropiada y dosificación oral, según luego se describe. Inesperadamente, los compuestos de la fórmula I potencian también<sup>la</sup> actividad antibacteriana de los antibióticos, como, por ejemplo, la oxate tetraciclina, la penicilina, etc. Así, los compuestos de la fórmula I son también útiles como potenciadores de los antibióticos. La combinación de un compuesto de la fórmula I y un antibiótico se realiza por simple mezcla, la cual debe elaborarse definitivamente en una forma apropiada de dosificación oral, como se describe más adelante.

Las proporciones en que se utilizan un compuesto

409 124



- terapéuticamente activo de la fórmula I y una sulfonamida pueden variar dentro de amplios límites. Por ejemplo, la combinación puede contener de 1 parte aproximadamente a 50 partes aproximadamente, y preferentemente de 1 parte aproximadamente a 20 partes aproximadamente, de sulfonamida, o una cantidad equivalente de la sal de ésta, por una parte de un compuesto de la fórmula I o cantidad equivalente de sal de éste.
- 5.
- Las proporciones en que se utilizan un compuesto terapéuticamente activo de la fórmula I y un antibiótico pueden variar dentro de amplios límites. Por ejemplo, la combinación puede contener de 1 parte aproximadamente a 50 partes aproximadamente, y preferentemente de 1 parte aproximadamente a 20 partes aproximadamente, de antibiótico, o una cantidad equivalente de sal de éste, por una parte de un compuesto de la fórmula I o una cantidad equivalente de sal de éste.
- 10.
- 15.
- Los productos de este invento pueden elaborarse en formas típicas de dosificación farmacéutica, por ejemplo, son útiles para la aplicación oral o parenteral con las materias coadyuvantes usuales en farmacia, por ejemplo, los materiales de vehículo inertes, orgánicos o inorgánicos, tales como el agua, la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los polialquilenglicoles, etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, trociscos, supositorios, cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). El material coadyuvante farmacéutico puede añadirse y puede incluir agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o
- 20.
- 25.



emulgentes, sales para variar la presión osmótica o sales para actuar de tampones, Asimismo pueden contener otros materiales de actividad terapéutica. La combinación de un compuesto de la fórmula I y una sulfonamida puede administrarse en formas de dosificación unitaria que contengan 500 mg de sulfonamida o una cantidad equivalente de una sal de ésta, y de unos 10 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula I, o una cantidad equivalente de una sal de éste. Sin embargo, se incluye también en el ámbito de este invento la utilización de una forma de dosificación unitaria que contendrá de aproximadamente 250 mg a 750 mg de sulfonamida o una cantidad equivalente de una sal de ésta y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg de un compuesto de la fórmula I o una cantidad equivalente de una sal de éste.

15. La combinación de un compuesto de la fórmula I y un antibiótico puede administrarse en formas de dosificación que contengan 250 mg de antibiótico a una cantidad equivalente de éste, y de unos 5 mg a unos 50 mg de un compuesto de la fórmula I, o una cantidad equivalente de una sal de éste.

20. Sin embargo, se incluye también dentro del ámbito de este invento la utilización de una forma de dosificación unitaria que contendrá de unos 250 mg a unos 750 mg de antibiótico, o una cantidad equivalente de una sal de éste, y de unos 5 mg a unos 150 mg de un compuesto de la fórmula I, o una cantidad equivalente de una sal de éste.

25. La frecuencia con que se administrará cualquiera de tales dosis unitarias a un animal de sangre caliente variará según la cantidad de medicamento que ella contenga y las necesidades y requerimientos del animal de sangre caliente.



Las sulfonamidas que aquí se han descrito forman sales con bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, forman sales con bases alcalinometálicas, tales como, por ejemplo, el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etc.

5. Los ejemplos que siguen contribuyen a ilustrar el invento. Todas las partes son partes en peso, y todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados a menos que se haga constar otra cosa.

EJEMPLO 1

10. Preparación de 3-metoxi-4,5-metilendioxi-alfa-metoximetil-cinamonitrilo.

15. Se disolvieron a reflujo 3,8 g de sodio en 120 cc de metanol. Luego se añadieron 56 g de metoxipropionitrilo y 60 g de aldehído 3-metoxi-4,5-metilendioxi-benzoico y se prosiguió el reflujo en la mezcla metanólica por 5 horas. Después de enfriamiento, se cristalizó 3-metoxi-4,5-metilendioxi-alfa-metoximetil-cinamonitrilo en agujas de punto de fusión = 115°, en un rendimiento de 68 g = 83%. Se recristalizó en metanol una muestra para análisis, punto de fusión 115,5-116,5°.

Análisis -  $C_{13}H_{13}NO_4$ :

Calculado: C, 63,2; H, 5.26; N, 5.67

Hallado: C, 63.15; H, 5.22; N, 5.62

EJEMPLO 2

25. Preparación de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)pirimidina

Con agitación y a reflujo, se disolvieron 12,8 g de sodio en 185 cc de metanol. Se añadieron 68 g de 3-metoxi-4,5-metilendioxi-alfa-metoximetilcinamonitrilo y se mantuvo

409124



- la mezcla a reflujo por 48 horas. El reactivo se disolvió gradualmente, y la solución se oscureció. A continuación se templó la reacción con 500 cc de agua y se la neutralizó con 20 cc de ácido acético, a lo que siguió la extracción con tres porciones de benceno, a saber 600 + 50 + 50 cc. Se se-  
5. có sobre sulfato sódico la fase bencénica y se la clarificó filtrándola en un filtro que contenía carbón. El disolvente se evaporó en vacío y se eliminó el residuo por destilación a 184-198°, 1,5 mmHg. El producto resultó un aceite viscoso e incoloro de  $n_D^{22} = 1,5320$ . De este aceite se sometieron a  
10. reflujo 41 g con 290 cc de solución 1-molar de guanidina metanólica, durante 1,5 horas. Luego se eliminó el metanol por destilación en un baño de aceite a 150° y se mantuvo el residuo a esta temperatura hasta que se solidificó en una  
15. masa cristalina (10 a 15 minutos). A continuación, se suspendió el producto con agua y se filtró por succión. El rendimiento del producto bruto fue de 37 g = 92%, punto de fusión impreciso 215°.

- Para purificar el producto bruto, se le suspendió  
20. con 120 cc de ácido acético y se calentó hasta que estuvo disuelto. Con el enfriamiento, el acetato cristalizó en forma de agujas blancas, que se comprimieron en un filtro de succión y se disolvieron en 250 cc de agua caliente. Se trató la solución con carbón y precipitó la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina con un exceso de amoniac, punto de fusión = 236-237°, rendimiento 28,5 g = 70%.

25. Análisis -  $C_{13}H_{14}N_4O_3$ :

Calculado: C, 56.9; H, 5.11; N, 20.45

Hallado: C, 56.67; H, 5.27; N, 20.35

409 124



EJEMPLO 3

Preparación de 3-etoxi-3,4-metilendioxi-alfa-metoximetil-cinamonitrilo

5. A una solución que contenía 2,16 g de sodio en 100 cc de metanol, se añadieron 32 g de beta-metoxipropionitrilo y 36,5 g de aldehído 3-etoxi-4,5-metilendioxi-benzoico. Luego se mantuvo la mezcla a reflujo por 6,5 horas. Se añadieron 300 cc de agua y se extrajo el 3-etoxi-3,4-metilendioxi-alfa-metoximetil-cinamonitrilo con cloruro de metileno. Después de la evaporación del disolvente y la destilación en vacío, el 3-etoxi-3,4-metilendioxi-alfa-metoximetil-cinamonitrilo presentó un punto de ebullición de 175°/0,3 mmHg y un punto de fusión de 64-65°.

Análisis -  $C_{14}H_{15}NO_4$

15. Calculado: C, 64.36; H, 5.79; N, 5.36  
Hallado: C, 64.57; H, 5.83; N, 5.28

EJEMPLO 4

Preparación de dimetilacetal de 3-etoxi-4,5-metilendioxi-alfa-cianodihidrocinamaldehído.

- 20 A 6,6 g de sodio disueltos en 96 cc de metanol se añadieron 37,5 g de 3-etoxi-4,5-metilendioxi-alfa-metoximetil-cinamonitrilo. Se sometió a reflujo por 24 horas la mezcla resultante. Se vertió la solución en 400 cc de agua y se extrajo con cloruro de metileno. Después de la evaporación del disolvente, se destiló en vacío el producto, dimetilacetal de 3-etoxi-4,5-metilendioxi-alfa-cianodihidrocinamaldehído, que presentó un punto de ebullición de 191°/0,4 mmHg,  $n_D^{23} = 1,5340$ .

Análisis -  $C_{15}H_{19}NO_5$

409 124



Calculado: C, 61.41; H, 6.53; N, 4.78

Hallado: C, 62,23; H, 6.17; N, 4.78

EJEMPLO 5

5. Preparación de 2,4-diamino-5-(3-etoxi-4,5-metilendioxi-ben-  
cil)pirimidina

- Se añadieron 30,5 g de dimetilacetal de 3-etoxi-4,5-metilendioxi-alfa-cianodihidrocinamaldehído a 200 cc de solución 0,2 molar, recién preparada, de guanidina en metanol, y se eliminó el disolvente gradualmente por destilación en un baño de aceite a una temperatura de 120-140°. El residuo se calentó por 10 minutos a 140-160°, y se solidificó completamente para formar una masa cristalina. Para la purificación, se disolvió la masa en 100 cc de ácido acético caliente y se dejó cristalizar el producto en forma de acetato con el enfriamiento. Se separó el producto filtrando por succión, se disolvió en 400 cc de agua caliente y se alcalinizó la solución con amoniacó, lo que precipitó 2,4-diamino-5-(3-etoxi-4,5-metilendioxi-bencil)pirimidina, con forma de cristales blancos de la base libre, de punto de fusión 202,5-203,5°.

Análisis -  $C_{14}H_{16}N_4O_3$ 

Calculado: C, 58.32; H, 5.59; N, 19.44

Hallado: C, 58,51; H, 5.72; N, 19.69.

25. El material de partida, el aldehído 3-etoxi-4,5-metilendioxi-benzoico se obtuvo por metilación de aldehído 3-etoxi-4,5-dihidroxibenzoico esencialmente según el método de W. Bonthron y J.W. Cornforth, J. Chem. Soc. (C) 1202 (1969).

Cristales blancos, de punto de fusión 60-61°, y



punto de ebullición 103-104°/0,1 mmHg.

Análisis -  $C_{10}H_{10}O_4$

Calculado: C, 61.85; H, 5.19

Hallado: C, 61,70; H, 5,18

5. El aldehído 3-etoxi-4,5-dihidroxibenzoico se obtuvo del aldehído 3-etoxi-4-hidroxi-5-bromobenzoico, P. Mariella y J.M. Bauer, J. Org. Chem. 23: 120 (1958) en analogía con Bradley, Robinson y Schwarzenbach, J. Chem. Soc. 811 (1930), cristales blancos, en agua, de punto de fusión 117-118°.

10. Análisis -  $C_9H_{10}O_4$

Calculado: C, 59.33; H, 5.53

Hallado: C, 59.65; H, 5.52.

#### EJEMPLO 6

	<u>Formulación para cápsula</u>	<u>Por cápsula</u>
15.	N <sup>1</sup> -(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida	250 mg
	2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)pirimidina	25 mg
	Lactosa	68 mg
20.	Almidón de maíz	27 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	225 mg

#### Procedimiento:

1. Se mezclan en una mezcladora apropiada la N<sup>1</sup>-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida, la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)pirimidina, la lactosa y el almidón de maíz.

2. Se homogeneiza luego la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick con un tamiz número 1A y cuch-

409 124



llas hacia adelante.

3. Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añade el talco y se homogeneiza perfectamente. Luego la mezcla en envasa en cápsulas de gelatina dura número 4 en una máquina encapsuladora Parke Davis.
- 5.

EJEMPLO 7

<u>Formulación para cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
Oxitetraciclina	250 mg
2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilen-	
10. dioxibencil)-pirimidina	25 mg
Lactosa	68 mg
Almidón de maiz	27 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	225 mg

15. Procedimiento:

1. Se mezclaron en una mezcladora apropiada la oxitetraciclina, la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil) pirimidina, la lactosa y el almidón de maiz.
2. Se homogeneizó ulteriormente la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick, con un tamiz número 1A y cuchillas hacia adelante.
3. Se devolvió a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añadió el talco y se homogeneizó perfectamente. Luego se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina dura número 4, en una máquina encapsuladora Parke Davis,
- 20.
- 25.

EJEMPLO 8

<u>Formulación para pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
N <sup>1</sup> -(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida	225 mg

409 124



	2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilen-	
	dioxibencil)pirimidina	60 mg
	Lactosa	233 mg
	Almidón de maíz	100 mg
5.	Gelatina	12 mg
	Talco	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg

Procedimiento:

10. 1. Se mezclan perfectamente en un equipo mezclador apropiado la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina, la N<sup>1</sup>-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)sulfanilamida, el almidón de maíz y la lactosa y se granula con una solución de gelatina al 10%.
15. 2. Se pasa la masa húmeda por un tamiz número 12 y se secan los gránulos en bandejas forradas de papel, durante una noche.
20. 3. Se pasan los gránulos secos en un tamiz número 14 y se depositan en una mezcladora apropiada. Se añaden el talco y el estearato de magnesio y se homogeneiza.
4. Se comprime el granulado en pastillas que pesan 650 mg aproximadamente cada una, utilizando troqueles de 12,7 mm (1/2") aproximadamente de diámetro. La pastilla final tiene alrededor de 5,35 mm de espesor.

EJEMPLO 9

25.	<u>Formulación para pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
	Oxitetraciclina	225 mg
	2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendio-	
	xibencil)pirimidina	60 mg



409 124

	Lactosa	233 mg
	Almidón de maíz	100 mg
	Gelatina	12 mg
	Talco	15 mg
5.	Estearato de magnesio	5 mg

Procedimiento:

1. Se mezclan perfectamente en equipo mezclador apropiado la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)-pirimidina, la oxitetraciclina, el almidón de maiz y la lactosa y se granula con una solución de gelatina al 10%.
10. 2. Se pasa la masa húmeda por un tamiz número 12 y se secan los gránulos por una noche en bandejas forradas de papel.
15. 3. Se pasan los gránulos secos por un tamiz número 14 y se depositan en una mezcladora apropiada. Se añaden el talco y el estearato de magnesio y se homogeneiza.
20. 4. Se comprime el gránulo en pastillas que pesan aproximadamente 650 mg cada una, utilizando troqueles de 12,7 mm (1/2") aproximadamente de diámetro. El espesor de la pastilla final es de 5,35 mm aproximadamente.

EJEMPLO 10

	<u>Formulación para suspensión</u>	<u>Gm por litro</u>
	Metilparaben	0,9
	Propilparaben	0,5
25.	Edetato sódico	0,1
	Acido láctico al 85%	8,3 cc
	2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilen- dioxibencil)pirimidina	5,1
	Veegum	26,4

409 124



	Benzoato sódico	2,5
	Sacarosa	400,0
	Sorbo	110,0
	Tragacanto Penick Super Initial	3,5
5.	Methocel MC 100 cps	0,3
	Span 20	0,035
	N <sup>1</sup> -(3,4-dimetil-5-isoxazolil)sulfanilamida ultra fina	118,29
	Glicerina	125,0
10.	Amarillo FD y C número 5	0,016
	Sabor de banana Firmenich F 59.256A	0,16
	Sabor de banana Givaudan F 4929	0,4
	Solución de NaOH al 40% q.s. hasta pH 5,1	
	Agua destilada q.s.	1000 cc
15.	Procedimiento:	
	1. Se disuelven el metilparaben, el propilparaben, el edetato sódico y el ácido láctico en 750 cc de agua destilada hirviente. Se añade con agitación la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina.	
20.	2. Se añade el veegum y se cuece por 1 hora en baño de agua a 80-85°C.	
	3. Se disuelve el benzoato sódico en 30 cc de agua y se añade a la mezcla. Se agregan la sacarosa y el sorbo.	
	4. Se añade el tragacanto a la glicerina con gran cizallamiento y luego se añade a la mezcla con gran mixturación.	
25.	5. Se disuelve el methocel en 525 cc de agua, se calienta a 60-65°C y se mezcla por 10 a 15 minutos. Se disuelve el span en 15 cc de agua caliente y se añade a la solución de methocel. Se añade con gran cizallamiento la N <sup>1</sup> -(3,4-dime-	

409124



til-5-isoxazolil)sulfanilamida y cuando está uniforme se agrega a la mezcla.

6. Se añaden cuando sea preciso los colores y los sabores.

7. Se ajusta el pH a 5,1 con NaOH al 40% y se ajusta la mezcla al volumen.

5.

8. Se deja reposar la mezcla por una noche antes de verterla y homogeneizarla.

EJEMPLO 11

10. El inesperado incremento de la actividad antibacteriana de los antibióticos y, por ejemplo, de la N<sup>1</sup>-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)sulfanilamida, cuando se los combina con la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)pirimidina en el tratamiento de las diversas infecciones bacterianas se ha demostrado utilizando el procedimiento que se expone a continuación.

15.

Se infectaron intraperitonealmente con 100 a 1000 dosis letales mínimas del organismo unos ratones albinos suizos de 18 a 20 gramos de peso. El inóculo se obtuvo de un cultivo de caldo de una noche, apropiadamente diluido. En todas las infecciones, excepto *D. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *K. pneumoniae*, el inóculo se diluyó finalmente en mucina gástrica de cerdo al 5%.

20.

Para todas las infecciones, los animales de experimentación se trataron oralmente por empapuzamiento con 1,0 cc de la concentración deseada de la materia activa sola o de la apropiada combinación de sulfonamida-pirimidina en carboximetilcelulosa al 1%. El tratamiento consistió en un total de 6 dosis. Se administraron dos tratamientos, a cinco horas de distancia entre sí, en el día de la infección y al día

25.



- siguiente y un tratamiento el segundo y tercer día después de la infección. La primera dosis se administró 5 a 10 minutos después de la infección. Cuando se administraron combinaciones, se prepararon concentraciones variables de sulfonamida o antibiótico en presencia de una concentración inactiva de un potenciador según esta invención. El período de observación experimental fue de 14 días. Se cultivó en medios sólidos apropiados la sangre del corazón de los ratones que sucumbieron durante este período de tiempo, para determinar la presencia o ausencia del organismo infectante.

Los resultados obtenidos se exponen en las tablas I y II.

Tabla I

(se expone aquí el efecto antibacteriano de la N<sup>1</sup>-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-sulfanilamida en combinación con, por ejemplo, la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina contra las infecciones bacterianas en los ratones)

Organismos	dosis: mg/kg <sup>b</sup> 2,4-diamino-5- -(3-metoxi-4,5- metilendioxiben- cil)pirimidina	actividad incremen- tada a de N <sup>1</sup> -(3,4- -dimetil-5-isoza- zol)sulfanilamida (x aumentos de po- tenciación)
D. pneumoniae No 6301	50	11.9
	25	11
	10	> 2.3
S. pyogenes 4	50	> 31.3
	25	3.9
	10	1.4
S. aureus Smith	5	2.1
E. Coli 257	10	> 5.7
K. pneumoniae A	5	2.3

409 124



P. vulgaris 190	10	9.1
	5	2.9
S. typhosa P. 58a	5	2.5

<sup>a</sup> actividad incrementada (x-aumentos) dosis de sulfonamida sola  
 dosis de sulfonamida en combinación

<sup>b</sup> estas dosis de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina, cuando se administra sola, son inactivas.

Tabla II

(se expone aquí el efecto antibacteriano, de la penicilina o el clorhidrato de oxitetraciclina en combinación con la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina contra las infecciones bacterianas en ratones).

Organismos	dosis: mg/kg <sup>b</sup> 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina	actividad incrementada <sup>a</sup> de la penicilina (x aumentos de potenciación)	actividad incrementada <sup>a</sup> del clorhidrato de oxitetraciclina (x aumentos de potenciación)
D. pneumoniae N° 6301	50	--	4,0
S. pyogenes 4	50	--	2,7
E. coli 257	50	3	3,8
S. schottmuelleri	50	> 4.2	10,7

<sup>a</sup> actividad incrementada (x aumentos) Dosis del antibiótico solo  
 Dosis del antibiótico en combinación

<sup>b</sup> estas dosis de la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina, cuando se administra sola son inactivas.

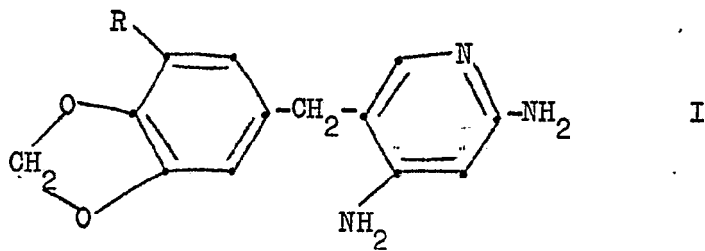


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 203.869 del 1 de Diciembre de 1971.

- 5. 1. Un procedimiento para la preparación de bencilpirimidinas de la fórmula general

10.



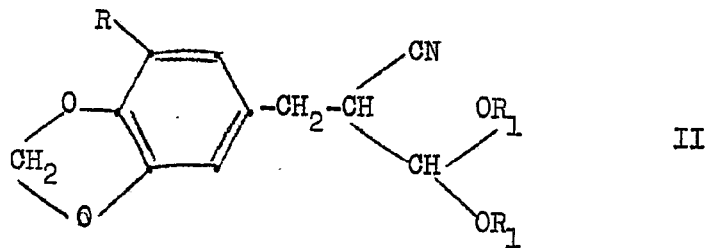
en la que

R es alcoxilo inferior,

y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente acep-

- 15. tables, que comprenden hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



en la que

R tiene la significación anterior y R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>

- 25. con guanidina, y si se desea, convertir el producto de

*Rey*



reacción básico en una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que R es metoxilo.

5. 3. Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que R es etoxilo.

4. Procedimiento para la preparación de bencilpirimidinas.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Noviembre de 1972

p. a.

JAIME ISERN

p. p.



~~Firma de JOSÉ F. NIETO~~

pe