



RAN 4440/125

FC-10-6-75

Int. Cl.:

C07D/A61K

16266

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 DE
2,4-DIAMINO-5-(3-METOXI-4,5-METILEN-DIOXIBENCIL)-PIRIMIDINA",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- El invento se refiere a los N-óxidos de 2,4-dia-
mino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina, o
sea, al N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilen-
dioxibencil)-pirimidina, al N₃-óxido de 2,4-diamino-5-
5. -(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina y a sus
sales de adición de ácido aceptables en farmacia. Los
compuestos del invento son útiles como potenciadores de
la actividad antibacteriana de las sulfonamidas, tales como,
por ejemplo, la N¹-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanila-
10. mida y similares.



Estos compuestos pueden prepararse a partir de la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)pirimidina de la manera que se describe a continuación.

5. La modalidad mas preferida de este invento comprende el N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

10. La N-oxidación de la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina puede efectuarse según métodos conocidos, utilizando agentes de N-oxidación tradicionales, por ejemplo, el ácido perbenzoico y similares; lo más preferido es el ácido m-cloroperbenzoico.

15. De convenciencia, la N-oxidación se efectúa en un disolvente inerte, por ejemplo en un hidrocarburo clorado (como el cloroformo, el cloruro de metileno, etc.), en un alcohol (como el metanol, el etanol, etc.), en dimetilformamida, en sulfóxido de dimetilo o en agua. Un disolvente preferido es el dioxano.

20. La temperatura con que se realiza la reacción puede hallarse entre la del ambiente y el punto de ebullición del disolvente. De convenciencia, puede hallarse entre unos 20° y unos 100°C. Se prefiere el intervalo donde unos 40° hasta unos 60°C.

25. Los N-óxidos de este invento pueden aislarse de la mezcla reaccional por medios tradicionales. Por ejemplo, cuando se usa ácido m-cloro-perbenzoico o ácido perbenzoico como agente N-oxidante, la solución reaccional puede sacudirse con una mezcla de cloruro de hidrógeno

416266



etanólico y éter etílico. El precipitado de la sal amónica puede separarse del ácido benzoico por filtración.

5. La N-oxidación conduce a una mezcla de los óxidos N_1 y N_3 y esta mezcla isomérica está también comprendida dentro del ámbito de este invento.

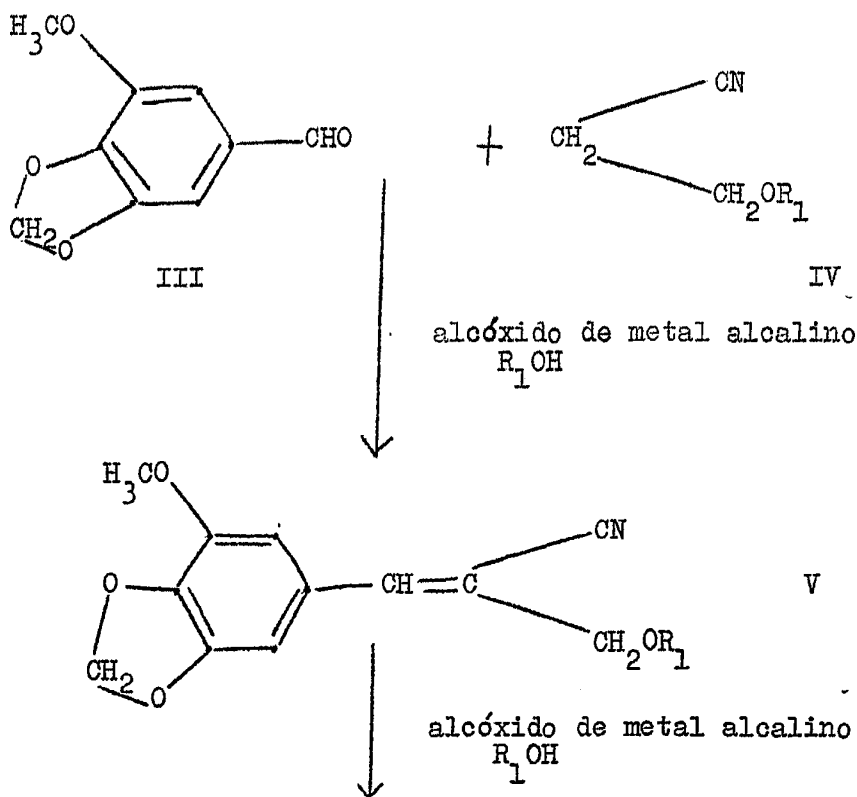
10. La separación y la purificación de los productos isoméricos obtenidos de la mezcla reaccional puede efectuarse por cromatografía (por ejemplo, cromatografía en columna) y/o recristalización, de preferencia en un disolvente polar (como alcoholes, agua, etc.).

15. El material de partida, 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)piridimina, puede prepararse tal como se ilustra en el Esquema de Reacción que sigue:

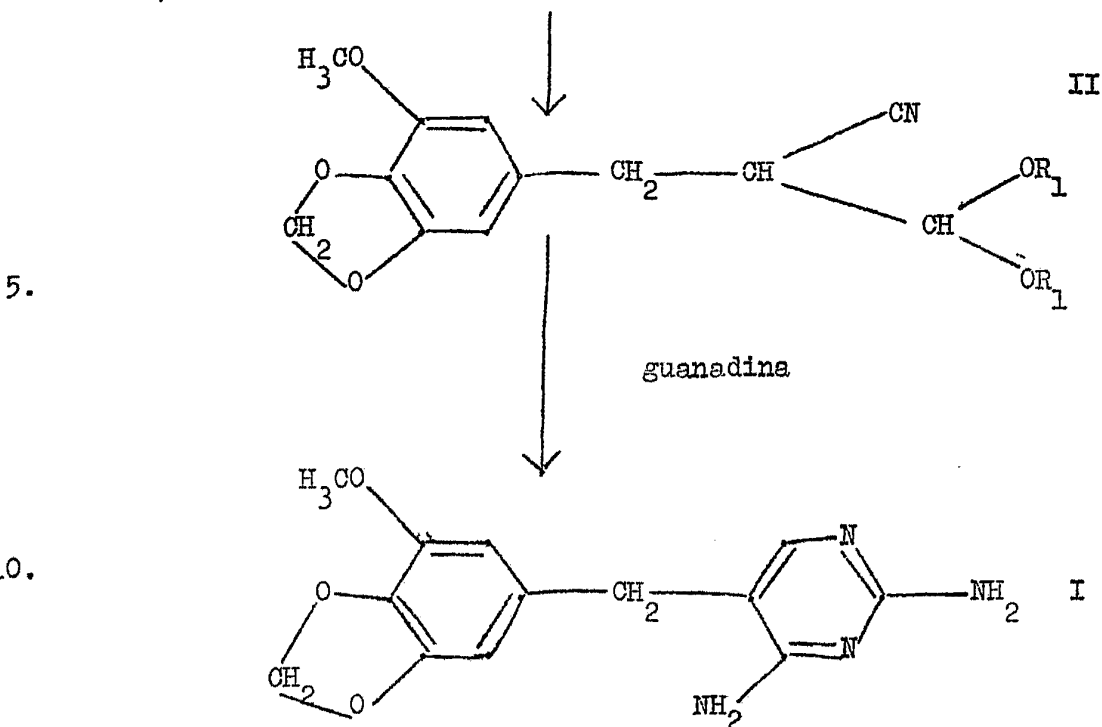
15.

20.

25.



416266



15. donde R_1 es alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono; se prefiere el metilo.

20. La reacción anterior se lleva a cabo haciendo reaccionar primeramente el aldehído de la fórmula III con un beta-alcoxilo inferior-propionitrilo de la fórmula IV, en presencia de un alcóxido inferior de metal alcalino (como metóxido sódico, etóxido potásico, etc.) y un alcohol inferior de la fórmula R_1OH (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, etc.).

25. La temperatura de reacción no es crítica, pero se halla generalmente en el intervalo de unos 60 a unos 140°C. El producto obtenido de la reacción es el compuesto de la fórmula V, el cual puede convertirse fácilmente en el compuesto de la fórmula II por tratamiento con R_1OH en presencia de un alquilato inferior de metal alcalino, en condiciones fundamental-

416266



mente anhidras. La temperatura de reacción para esta etapa tampoco es crítica, y asimismo son aptas aquí las temperaturas de unos 60 a unos 140°C. El compuesto de la fórmula II se hace reaccionar luego con guanidina, en

5. presencia de un disolvente, si es preciso, para obtener un rendimiento casi cuantitativo de un compuesto de la fórmula I.

El aldehído de la fórmula II puede prepararse con facilidad mediante técnicas conocidas; por ejemplo,

10. con el método Rosenmund (Organic Synthesis, I.C., pág. 1332) o con el método de W. Bonthrone y J.W. Cornforth, J. Chem. Soc. (c) 1202 (1969).

El N₁-óxido y el N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina forman

15. sales de adición de ácido, y estas sales se hallan también dentro del ámbito del invento. Así, por ejemplo, forman sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables, lo mismo orgánicos que inorgánicos, como el ácido acético, el ácido succínico,

20. el ácido fórmico, el ácido metansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, el ácido láctico, etc.

El N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina, el N₃-óxido de

25. 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina y sus citadas sales de adición son útiles en combinación con uno o más farmacos sulfamídicos, como, por ejemplo, la N¹-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida, el

416266

- 6 -



- 5-metil-3-sulfanilamido-isoxazol, la N¹-(2,6-dimetoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida, la N⁴-etoxiacetil-N¹-(5-metil-3-isoxazolil)-sulfanilamida, la N¹-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-sulfanilamida, la N¹-(5,6-dimetoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida, etc., como agentes antibacterianos. La adición de un compuesto de este invento 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 este invento son útiles como potenciadores de las sulfonamidas. La combinación de un compuesto de este invento y una sulfonamida se prepara simplemente por mezcla y puede materializarse definitivamente en una forma apropiada de dosificación oral, de la manera que a continuación se describe.

- Las proporciones en que se utilizan un compuesto terapéuticamente activo de este invento y una sulfonamida pueden variarse dentro de amplios límites. Por ejemplo, la combinación puede contener de 1 parte, aproximadamente, a 50 partes, aproximadamente, y de preferencia de 1 parte, aproximadamente, a 20 partes, aproximadamente, de sulfonamida, o una cantidad equivalente de una sal suya, por una parte de un compuesto del invento o una cantidad equivalente de una sal suya.

- Los productos de este invento pueden incorporarse en formas corrientes de dosificación farmacéutica; por ejemplo, son útiles para aplicación oral o parenteral con las materias coadyuvantes que son usuales en farmacia, como materiales de vehículo inertes, orgánicos o inorgá-

416266



- nicos (por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, etc.). Los preparados farmacéuticos pueden emplearse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, trociscos, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). El material farmacéutico coadyuvante puede ser añadido y puede incluir agentes preservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o sales para actuar de amortiguadores. Los preparados pueden contener asimismo otros materiales de actividad terapéutica. La combinación de un compuesto del invento y una sulfonamida puede administrarse en formas de dosificación unitaria que
5. contengan 500 mg de sulfonamida, o una cantidad equivalente de una sal suya, y de unos 10 mg a unos 100 mg de un compuesto del invento, o una cantidad equivalente de una sal suya. No obstante, se halla también dentro del alcance del invento la utilización de una forma de dosificación unitaria que contenga de unos 250 mg a unos
10. 750 mg de sulfonamida, o cantidad equivalente de una sal suya, y de unos 5 mg a unos 150 mg de un compuesto del invento, o cantidad equivalente de una sal suya.

- La frecuencia con que se administre una dosis unitaria de esta índole a un animal de sangre caliente variará según la cantidad de medicamento existente en ella y las necesidades y requerimientos del animal de sangre caliente.
- 25.

Las sulfonamidas que a continuación se dos-



1416266

criben forman sales con bases farmacéuticamente aceptables; por ejemplo, forman sales con bases de metal alcalino, tales como por ejemplo, el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etc.

5. Los ejemplos que siguen contribuyen a ilustrar el invento. En ellos, todas las partes se entienden en peso y todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados, a menos que se haga constar de otro modo.

EJEMPLO 1

10.

Preparación de clorhidrato de N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina y de clorhidrato de N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina.

15.

A una solución de 6 g de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina en 105 cc de dioxano se añadieron en porciones 8,7 g de ácido m-cloroperbenzoico (al 85%). La temperatura subió hasta 45°. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del

20.

ambiente por 5 horas, se separó por filtración el sólido formado y se le lavó con 20 cc de dioxano frío, lo que proporcionó 1 g (16 %) de N₁-óxido de 2,4-

25.

-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina, con punto de fusión de 236°-237°. Se agitaron las aguas madres durante una noche y luego se enfriaron y se filtró el nuevo precipitado, lo que dió 1,9 g (30 %) de N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina. Recristalizando en metanol el N₁-óxido, se obtuvo la muestra analítica, fundente a 249-250°. El

416266



- N_3 -óxido se recrystalizó en agua, lo que dió la muestra analítica con un punto de fusión de 237-238°. Los clorhidratos del N_1 -óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)-pirimidina y del N_3 -óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)-pirimidina, recrystalizados en metanol, presentaron puntos de fusión de 232-234° y 192-193°, respectivamente.

EJEMPLO 2

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

Se disolvieron en reflujo 3,8 g de sodio en 120 cc de metanol. Se añadieron luego 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 enfriar, cristalizó en agujas 3-metoxi-4,5-metilendioxi-alfa-metoximetil-cinamonitrilo, de punto de fusión 115°, con un rendimiento de 68 g = 83 %. Una muestra para análisis, recrystalizada en metanol, presentó punto de fusión de 115,5-116,5°.

EJEMPLO 3

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

En reflujo y con agitación se disolvieron 12,8 g de sodio en 185 cc de metanol. Se añadieron 68 g de 3-metoxi-4,5-metilendioxi-alfa-metoximetil-cinamonitrilo y se sometió la mezcla a reflujo por 48 horas.

416266

- 10 -



- El reactivo se disolvió gradualmente y la solución se oscureció. A continuación se templó la mezcla reaccional con 500 cc de agua y se la neutralizó con 20 cc de ácido acético, a lo que siguió la extracción con tres porciones
5. de benceno, a saber, de 600 + 50 + 50 cc. Se secó sobre sulfato sódico la fase bencénica y se la clarificó filtrándola en un filtro que contenía carbón. Se evaporó el disolvente en vacío y se separó el residuo por destilación a 184-198°/1,5 mm de Hg. El producto resultó ser
10. un aceite incoloro, viscoso, de $n_D^{22} = 1,5320$. 41 g de este producto se sometieron a reflujo durante 1 1/2 horas con 290 cc de solución metanólica 1-molar de guanidina. Luego se excluyó el metanol, por destilación en un
15. baño de aceite a 160°, y se mantuvo el residuo a esta temperatura hasta que se solidificó en una masa cristalina (10 a 15 minutos). A continuación se diluyó el producto con agua y se filtró por succión. El rendimiento de producto bruto fue de 37 g = 92%; punto de fusión inconcreto, 215°.
20. Para purificar el producto bruto, se le diluyó con 120 cc de ácido acético y se le calentó hasta que estuvo disuelto. Después del enfriamiento, el acetato cristalizó en forma de agujas blancas, que se comprimieron sobre un filtro de succión y se disolvieron en
25. 250 cc de agua caliente. Se filtró la solución por carbón y se precipitó con un exceso de amoníaco la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)-pirimidina, de punto de fusión 236-237°; rendimiento, 28,5 g = 70%.

416266



EJEMPLO 4

Formulación para cápsulas

	<u>por cápsula</u>
5. N ¹ -(3,4-dimetil-5-isoxazolil)- sulfanilamida	250 mg
N ₁ -óxido de 2,4-diamino-5-(3- -metoxi-4,5-metilendioxibencil)- pirimidina	25 mg
10. lactosa	68 mg
almidón de maíz	27 mg
talco	5 mg
	<hr/>
Peso total	225 mg

Procedimiento:

15. 1. En una mezcladora apropiada, se mezclan la N¹-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida, el N₁-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina, la lactosa y el amidón de maíz.
20. 2. Se combina todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick con tamiz n° 1A y cuchillas hacia delante.
25. 3. Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añade el talco y se combina a fondo. Luego se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, n° 4, en una máquina encapsuladora Parke Davis.

EJEMPLO 5

Formulación para pastillas

	<u>por pastilla</u>
N ¹ -(3,4-dimetil-5-isoxazolil)- sulfanilamida	225 mg

416266



N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)-

-pirimidina	60 mg
lactosa	233 mg
5. almidón de maíz	100 mg
gelatina	12 mg
talco	15 mg
estearato de magnesio	5 mg

10. Procedimiento:

1. En un equipo mezclador apropiado se mezclan perfectamente el N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)-pirimidina, la N¹-(3,4-dimetil-5-isoxazoli)-sulfanilamida, el almidón de maíz y la lactosa y se granula con una solución de gelatina al 10%.
15. 2. La masa húmeda se pasa por un tamiz nº 12 y luego se secan los gránulos durante la noche sobre bandejas forradas de papel.
20. 3. Los gránulos secos se pasan por un tamiz nº 14 y se depositan en una mezcladora apropiada. Se añaden el talco y el estearato de magnesio y se mezcla.
25. 4. Se comprime la granulación en pastillas de unos 650 mg de peso cada una, utilizando troqueles de un diámetro aproximado de 12,7 mm ($\frac{1}{2}$ "). El espesor final de las pastillas es de unos 5,35 mm.

EJEMPLO 6

Formulación para suspensión

	<u>g por litro</u>
metilparabén	0,9



	propilparabén	0,5
	adetato sódico	0,1
	ácido láctico al 85%	8,3 cc
5.	N ₃ -óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina	5,1
	Veegum	26,4
	benzoato sódico	2,5
	sacorosa	400,0
	Sorbo	110,0
10.	tragacanto Penick Super Initial	3,5
	Methocel MC 100 cps	0,3
	Span 20	0,035
	N ¹ -(3,4-dimetil-5isoxazolil)-sulfanilamida ultrafina	118,29
15.	glicerina	125,0
	amarillo FD y C nº 5	0,016
	sabor de banana Firmenich F 59.256 A	0,16
	sabor de banana Givaudan F 4929	0,4
20.	Agua destilada c.s. hasta	1 litro

Procedimiento:

1. Se disuelven en 750 cc de agua destilada hirviente el metilparabén, el propilparabén, el E D T A sódico y el ácido láctico. Agitando, se añade el N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina.
2. Se agrega el Veegum y se cuece durante una hora en baño de agua, a 80-85°C.



3. Se disuelve el benzoato sódico en 30 cc de agua y se añade la solución a la mezcla. Luego se agregan la sacarosa y el Sorbo.
4. Se añade el tragacanto a la glicerina con alta agitación y luego se añade a la mezcla combinación bien.
5. Se disuelve el Methocel en 525 cc de agua, se calienta la solución hasta 60-65°C y se mezcla durante 10 a 15 minutos. Se disuelve el Span en 15 cc de agua caliente y se añade a la solución de Mthocel.
10. Luego se añade la N¹-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida con gran agitación y, cuando está uniforme, se añade todo ello a la mezcla.
6. Se agregan los colores y los sabores cuando es preciso.
15. 7. Se lleva el pH a 5,1 con NaOH al 40% y se ajusta la mezcla a volumen.
8. Se deja reposar la mezcla por una noche antes de verterla y homogeneizarla.

EJEMPLO 7

20. El inesperado aumento de la actividad antibacteriana de las sulfonamidas, por ejemplo de la N¹-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida, cuando se las combina con N₁-óxido o N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas se demostró
25. utilizando el procedimiento que se expone a continuación.

Unos ratones albinos suizos, que pesaban de 18 a 20 gramos, se infectaron por vía intraperitoneal



4. 3266

5. con 100 a 1000 dosis letales mínimas del microorganismo de ensayo. El inóculo se obtuvo de un cultivo en caldo desde el día anterior, apropiadamente diluido. En todas las infecciones, salvo para *D. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *K. pneumoniae*, el inóculo se diluyó finalmente en mucina gástrica de cerdo al 5%.

10. Para todas las infecciones, los animales de experimentación se trataron oralmente, por empapuzamiento, con 1,0 cc de la concentración deseada del farmaco solo o la combinación apropiada de sulfonamida y pirimidina en carboximetilcelulosa al 1%. El tratamiento consistió en un total de 6 dosis. Se realizaron dos tratamientos, en un intervalo de cinco horas, el día de la infección y el día siguiente, y un tratamiento al segundo y al

15. tercer día consecutivos a la infección. La primera dosis se administró 5-10 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 del invento. El período de observación experimental fue de 14 días. Se cultivó en terrenos sólidos apropiados, para determinar la presencia o ausencia del organismo infectivo, sangre del corazón de los ratones que sucumbieron durante este período de tiempo.

20.

25. Los resultados que se obtuvieron se muestran en la Tabla I.



416266

TABLA I

(Se expone aquí el efecto antibacteriano de la N¹-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida en combinación con N₁-óxido o N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina contra infecciones bacterianas en los ratones)

	<u>Organismo</u>	Dosis: mg/kg de N ₁ -óxido de 2,4- -diamino-5-(3- -metoxi-4,5-meti- lendioxibencil)- -pirimidina	Actividad incrementada de la N ¹ -(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida (potenciación \bar{x} veces)
5.			
10.	D. pneumoniae No. 6301	50	>5.4
	S. aureus Smith	10	5.8
	K. pneumoniae A	10	1.9
	P. vulgaris 190	10	3.9
	S. typhosa P. 58a	10	>2
15.			
		Dosis: mg/kg ^b de N ₃ -óxido de 2,4-diamino-5- -(3-metoxi-4,5- -metilendioxiben- cil)-pirimidina	Actividad incrementada ^a de la N ¹ -(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida (potenciación \bar{x} veces)
	D. pneumoniae No. 6301	50	>1.7
20.	S. aureus Smith	10	2.1
	E. coli 257	50	11.0
	K. pneumoniae A	10	1.9
	P. vulgaris 190	10	2.2
	S. typhosa P. 58a	10	~1.0

25. ^aActividad incrementada (\bar{x} veces) = $\frac{\text{dosis de sulfonamida sola}}{\text{dosis de sulfonamida en combinación}}$

^bEstas dosis de N₁-óxido o N₃-óxido de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxibencil)-pirimidina son inactivas cuando se administran solas.

416266

416266



REIVINDICACIONES

5.

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente USA nº 266.026 del 26 de Junio de 1972.

10.

1.- Procedimiento para la preparación de N-óxidos de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)-pirimidina y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, aptos como potenciadores de la sulfonamida en composiciones antibacterianas, caracterizado por someterse la 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metilendioxi-bencil)-pirimidina a N-oxidación de preferencia por el ácido perbenzoico y similares y más preferentemente por el ácido m-cloro-perbenzoico y de un modo conveniente en disolvente orgánico inerte, a temperaturas comprendidas entre la ambiente y la de ebullición del disolvente y, si se desea, convertir el producto reaccional básico en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

15.

20.

2.- Procedimiento para la preparación de N-óxidos de 2,4-diamino-5-(3-metoxi-4,5-metiloxibencil)-pirimidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25.

Madrid, a 25 de Junio de 1973.

p.a. JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

fm.