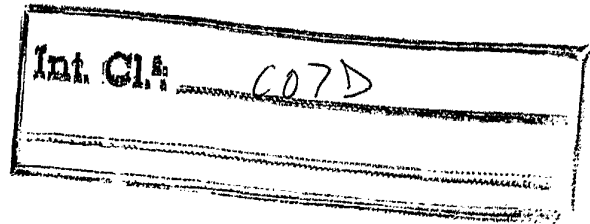


436974



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

a favor de FARMHISPANIA, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Ripollés, 60, por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE DIAMINO-2,4(TRIMETOXI-3,4,5-BENCIL)-5-PIRIMIDINA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los procedimientos para la obtención de la diamino 2,4(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-pirimidina ya son conocidos. En estos procedimientos se parte, por lo general, de sustancias tales como el 3,4,5-trimetoxibencilo y su alcohol, que son de coste elevado y ocasionan la correspondiente repercusión económica en la substancia final obtenida.

5.

La presente invención tiene por objeto evitar este problema conocido, proporcionando un nuevo procedimiento para la obtención de la diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-ben-

10.

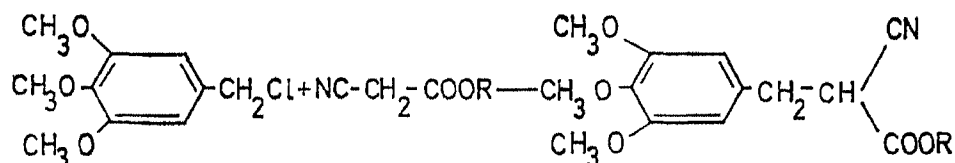
cil)-5-pirimidina, mediante el cual resulta posible partir de sustancias más sencillas y asequibles que las mencionadas anteriormente.

5. Para ello, el nuevo procedimiento para la obtención de la diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-pirimidina, sustancia asimismo conocida bajo la denominación de Trimetoprim, presenta la particularidad de hacer reaccionar, en una etapa inicial del procedimiento, un cianoacetato de alquilo con cloruro de trimetoxi-3,4,5-bencilo.

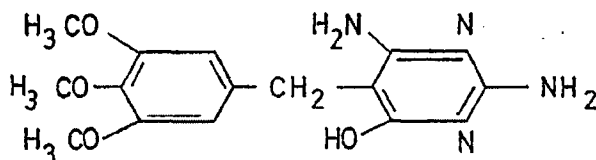
10. En la realización preferida de la invención se utiliza como cianoacetato de alquilo el derivado etílico correspondiente. Por otra parte, el producto de la reacción inicial es hecho reaccionar posteriormente con guanidina y sometido luego a una reacción de deshidroxilación para llegar a la sustancia final del procedimiento.

15. La deshidroxilación se lleva a cabo preferiblemente por substitución del grupo OH formado en el producto resultante de la reacción inicial mediante cloro, eliminando finalmente este último por métodos conocidos.

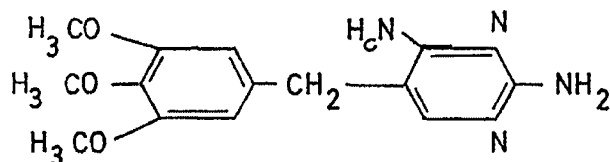
20. En una realización práctica de la invención se procede primeramente a obtener el cloruro de 3,4,5-trimeto-xi-bencilo, empleando el cloruro de tionilo como agente clorurante. Como segunda etapa se procede a obtener ésteres del ácido trimetoxi-3,4,5-bencilcianacético, partiendo de  
25. sustancias básicas como el cianacetato de alquilo y el metilato sódico en solución alcohólica, o el carbonato potásico en solución de ácido acético o butírico.



Como tercera etapa del procedimiento se hace reaccionar el cianoacetato obtenido en la fase anterior, con guanidina, a temperaturas de ebullición y utilizando catalizadores simples como el etilato sódico.



5. De esta manera se obtiene el intermedio diamina-2,4-(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-hidroxi-6-pirimidina, cuyo grupo hidróxilo en posición 6 es eliminado luego, fácilmente, por substitución con ión cloro. A continuación se procede a deshalogenar el compuesto clorado así obtenido:



10. Este nuevo procedimiento de fabricación presenta numerosas ventajas, principalmente debido a que las etapas de la síntesis son muy rápidas y pueden ser realizadas con facilidad a escala industrial. La obtención del ácido cianacético es relativamente simple y proporciona rendimientos
15. relativamente elevados, del orden de 85 a 90%.

La invención es ilustrada ulteriormente mediante el ejemplo siguiente, que es facilitado a título puramente descriptivo y que no constituye ninguna limitación del alcance de las reivindicaciones.

5. EJEMPLO

1. Trimetoxi-3,4,5-bencilcianacetato de etilo.

- Se agita durante aproximadamente 30 minutos una mezcla de 1 mol de cianacetato de etilo y 300 ml de etilato sódico con un contenido de 1 mol de sodio. Inmediatamente después se añade 1 mol de cloruro de trimetoxi-3,4,5-bencilo, procurando mantener fría la mezcla reaccionante. Se agita durante 15 a 20 horas y se vierte la mezcla resultante de la reacción sobre un exceso de agua, manteniendo el pH de la mezcla a 5. El producto es separado por precipitación, se escurre en la centrifugadora y es desecado.
- 10.
- 15.

El rendimiento es del orden del 95%. El punto de fusión del producto obtenido, recristalizado de alcohol, es de 118-9°C.

20. 2. Clorhidrato de diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-(hidroxi-6)pirimidina.

- Se mantiene en ebullición durante 10 a 12 horas una mezcla de 4 moles de 3,4,5-bencilcianacetato de etilo, 15 litros de etanol y 8 moles de sodio metal. Se añade 4 moles de guanidina. El alcohol es eliminado destilando en vacío, el residuo es tratado agitándolo con agua destilada y acidificado con ácido clorhídrico diluido, del orden de 5 a 10%. La solución acuosa obtenida es llevada a sequedad, preferentemente en vacío, y el residuo obtenido es
- 25.

tratado con alcohol diluído al 50%.

Cristaliza un producto que es enfriado, escurrido en centrifugadora y desecado. El rendimiento es de 92%.

3. Diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-cloro-6-pirimidina.

5.

Una mezcla de 2 moles de diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-hidroxi-6-pirimidina y 3 litros de oxocloruro de fósforo, es mantenida durante 45 minutos a 90°C. Se elimina por destilación el exceso de oxocloruro, quedando un residuo que es enfriado exteriormente, procurando mantener el pH siempre neutro con carbonato sódico.

10.

El producto separado es escurrido en centrifugadora y desecado. El rendimiento es de 90%.

Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características no esenciales, empleados en la puesta en práctica de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del marco de las siguientes reivindicaciones.

15.

- . -

#### N O T A

20. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la fabricación de diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-pirimidina, caracterizado e-

sencialmente por el hecho de comprender una etapa inicial consistente en hacer reaccionar un cianoacetato de alquilo con cloruro de trimetoxi-3,4,5-bencilo.

5. 2. Procedimiento para la fabricación de diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencilo)-5-pirimidina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que se utiliza el cianoacetato de etilo como cianoacetato de alquilo.

10. 3. Procedimiento para la fabricación de diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencilo)-5-pirimidina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que el producto de la reacción es hecho reaccionar subsiguientemente con guanidina.

15. 4. Procedimiento para la fabricación de diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-pirimidina, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado esencialmente por el hecho de que el producto resultante es sometido a su vez a una reacción de deshidroxilación.

20. 5. Procedimiento para la fabricación de diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-pirimidina, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado esencialmente por el hecho de que la reacción de deshidroxilación se lleva a cabo por substitución del grupo OH mediante cloro y posterior deshalogenación del producto obtenido.

25. 6. Procedimiento para la fabricación de diamino-2,4(trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-pirimidina.

Todo ello según queda descrito en la presente memoria y resumido en las reivindicaciones contenidas al fi-

nal de la misma, establecidas de acuerdo con el artículo 100 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y que comprenden en conjunto siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 25 de abril de 1975

FARMHISPANIA, S. A.

P.a.

A large, loopy handwritten signature or scribble in black ink is written over the text 'FARMHISPANIA, S. A.' and 'P.a.'. The signature starts with a large loop on the left, crosses itself, and ends with a long horizontal stroke that extends to the right.