

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A1
	21	437008	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		25 ABR. 1975	

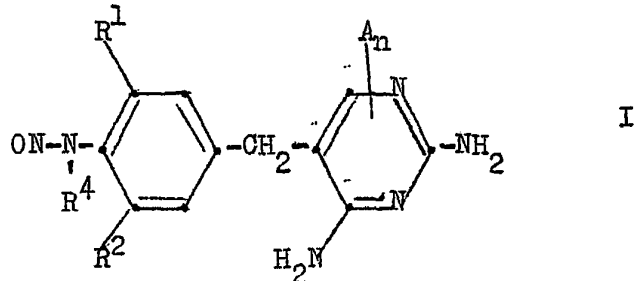
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//AGAK	española nº 429.949
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE HENCILPIRIMIDINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BASILEA (Suiza)		
72 INVENTOR (ES)		
Ivan Kompis - Gérald Rey-Bellet - Guido Zanetti		
73 TITULAR (ES)		
F. HOFFMANN- LA ROCHE & CIE., S.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de bencilpirimidina de la fórmula general

5.



10.

en la que

R^1 y R^2 representan cada uno, independientemente, un grupo de alquilo de C_{1-3} , alcoxilo de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-3} o alqueniloxilo de C_{2-3} ,

15.

R^4 representa un grupo de alquilo de C_{1-3} o de alquenilo de C_{2-3} ,

A representa un átomo de oxígeno enlazado a uno de los átomos de nitrógeno cíclicos y

n tiene un valor de cero o 1

20.

y sus sales.

Los términos " C_{1-3} " y " C_{2-3} " utilizados en esta descripción y en las reivindicaciones anexas denotan que los grupos con este sufijo contienen 1-3 o 2-3 átomos de carbono. Los grupos de alquilo, alcoxilo, alquenilo y alqueniloxilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de estos grupos son metilo, etilo, propilo e isopropilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo e isopropoxilo, vinilo y alilo y viniloxilo y aliloxilo. Los grupos acíclicos preferidos pueden derivarse de ácidos carboxílicos o ácidos tio-carboxílicos o de ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos.

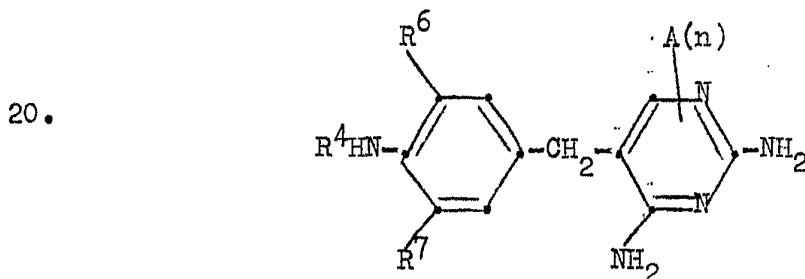
25.

Los grupos acílicos preferidos se derivan de ácido monocarboxílicos alifáticos de C₁₋₄ (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo y etoxiacetilo), ácidos monocíclicos aromáticos y sulfónicos aromáticos (por ejemplo, benzoilo,

5. tolucilo y tosilo) y ácidos sulfónicos alifáticos (por ejemplo mesilo). Ejemplos de ácidos heteroaromáticos son los ácidos piridincarboxílicos (por ejemplo ácido nicotínico) y ácidos tiofencarboxílicos. Ejemplos de ácidos tiocarboxílicos son el ácido tioacético y el ácido tiopropiónico.

10. Una clase preferida de compuestos de la fórmula I anterior comprende aquellos en donde R¹ y R² representan, cada uno, un grupo de alcoxilo de C₁₋₃, especialmente un grupo de metoxilo o etoxilo. También se prefieren los compuestos en donde n tiene un valor de cero.

15. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los derivados de bencilpirimidina antes citados (o sea, los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan tratando un compuesto de la fórmula general



25. en la que
R¹, R², R⁴, A y n tienen el significado antes
indicado,

con ácido nítrico y convirtiendo si se desea un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

El tratamiento de un compuesto de la fórmula II de conformidad con el invento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida utilizando ácido nítrico o un nitrito y ácido. Para esta reacción puede utilizarse ácido clorhídrico acuoso en calidad de disolvente.

5.

Los materiales de partida utilizados en el presente procedimiento pueden prepararse de modo análogo al descrito en el ejemplo que sigue.

Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales de adición de ácido, especialmente aquellas que son habituales en los preparados farmacéuticos, mediante tratamiento con ácidos inorgánicos, (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc) o ácidos orgánicos (por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.).

10.

15.

20.

25.

Los derivados de bencilpirimidina proporcionados por el presente invento (o sea los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición de ácido) poseen actividad bactericida. Inhibien la dihidrofolato reductasa bacteriana y potencian la actividad bactericida de las sulfonamidas tales como, por ejemplo, sulfisoxazol, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, 4-sulfanilamido-5,6-dimetoxi-pirimidina, 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-pirimidina, sulfaquinoxalina, sulfadiaquina, sulfamonometoxina, 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-isoxazol y otros inhibidores para enzimas que están implicadas en la biosíntesis de ácido fólico como, por ejemplo, derivados de pteridina.

- Una combinación de uno o mas derivados de bencilpirimidina antes citados con sulfonamidas puede utilizarse en la medicina humana en forma apta para administración oral, rectal o parenteral. La relación entre un compuesto de la fórmula I y una sulfonamida puede variar dentro de una amplia gama; por ejemplo, entre 1:40 (partes en peso) y 5:1 (partes en peso), siendo la relación preferida entre 1:1 y 1:5.
- 5.

- Asi pues, por ejemplo, una pastilla puede contener 80 mg de un compuesto de la fórmula I y 400 mg de sulfametoxazol, una pastilla para niños puede contener 20 mg de un compuesto de la fórmula I y 100 mg de sulfametoxazol y un jarabe (para 5 cc) puede contener 400 mg de un compuesto de la fórmula I y 200 mg de sulfametoxazol.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I poseen elevada actividad bactericida o un pronunciado efecto sinérgico en combinación con las sulfonamidas. Poseen también una buena compatibilidad.
- 15.

El ejemplo que sigue amplía la ilustración del invento.

20. EJEMPLO

- Se trató a gotas una solución de 2,9 g de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-metilamino-bencil)-pirimidina en 40 cc de ácido clorhídrico 1-N con una solución de 830 mg de nitrito sódico en 10 cc de agua al tiempo que se agitaba y con enfriamiento por hielo. Se agitó la mezcla durante 3 horas a la temperatura del ambiente y luego se adicionó carbonato sódico hasta producirse una reacción alcalina. Se separó por filtración bajo succión el precipitado, se lavó con agua y se recristalizó en metanol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-
- 25.

-[3,5-dimetoxi-4-(metil-mitrosoamino)-bencil]-pirimidina de punto de fusión 249°-250° C (descomposición).

El material de partida se preparó como sigue:

- Se trató durante 30 minutos una solución de 50,6 g
5. de éster metílico de ácido 4-amino-3,5-dimetoxibenzoico en 1 litro de piridina absoluta con 82 g de cloruro de carbobenzoxilo al tiempo que se agitaba y con enfriamiento por hielo. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 20 horas. Se evaporó la piridina en vacío y se trató el
10. residuo con 1 litro de agua y ácido clorhídrico 3-N hasta obtener una reacción fuertemente ácida. Se extrajo la emulsión resultante con dos porciones de 1,5 litros de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 800 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Después de la recristalización
15. del residuo en acetato de etilo se obtuvo éster bencilico de ácido 2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-carbanílico de punto de fusión 132°-133° C.
- Se agitó a la temperatura del ambiente durante
20. 4 horas una suspensión de 34,2 g de éster bencilico de ácido 2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-carbanílico y 5,8 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 300 cc de dimetilformamida absoluta. Se trató la solución resultante con 17 g de yoduro metílico, mientras se agitaba
25. y con enfriamiento con hielo. Después de agitar a la temperatura del ambiente durante 1 hora, se separó la dimetilformamida en vacío a 60° C. Luego se adicionó 1 litro de agua al residuo y se extrajo la emulsión con dos porciones

de 2 litros de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con dos porciones de 1 litro de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío. Después de recristalización del residuo en alcohol se obtuvo éster bencílico de ácido 2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-N-metil-carbanílico de punto de fusión 130°-131°C.

- 5.
- Se hidrogenó una suspensión de 33,5 g de éster bencílico de ácido 2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-N-metil-carbanílico en 1 litro de metanol y en presencia de 1,5 g de carbónmpaladiado (5%) hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se calentó la suspensión hasta ebullición y se filtró. Se evaporó el filtrado en vacío y se recristalizó el residuo en ciclohexano. Se obtuvo éster metílico de ácido 3,5-dimetoxi-4-metilamino-benzoico de punto de fusión 49°-51°C.

- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Se agitó a 50°C durante 4 horas, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, una suspensión de 44,2 g de dimetilsulfona y 16 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 150 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se adicionaron 30,4 g de éster metílico de ácido 3,5-dimetoxi-4-metilamino-benzoico y se agitó la mezcla a 80°C durante 10 minutos y a 25°C durante 30 minutos. Luego se disolvió la mezcla en 600 cc de agua y se volvió neutra la solución mediante la adición de ácido acético glacial. Se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua, se secó y se recristalizó en acetato de etilo. Se obtuvo 3',5'-dimetoxi-4'-metilamino-2-metilsulfonil-acetofenona de punto de fusión 98°-99°C.

Se agitó a la temperatura del ambiente durante 16 horas una suspensión de 31 g de 3',5'-dimetoxi-4'-metila-

mino-2-metilsulfonil-acetofenona y 16,3 g de borohidruro sódico en 600 cc de etanol. Se diluyó la solución con 600 cc de agua y se separó el alcohol por destilación en vacío. Se separaron por filtración bajo succión los cristales formados, se lavaron con agua y se secaron. Se obtuvo alcohol 3,5-dimetoxi-4-metilamino-alfa-(metilsulfonil-metil)-benzílico de punto de fusión 141^o-142^o C.

5. Se agitó a 50^o C, bajo nitrógeno y durante 30 minutos una mezcla de 2,7 g de metilato sódico, 7,3 g de beta-anilino-propionitrilo y 12 g de alcohol 3,5-dimetoxi-4-metilamino-alfa-(metilsulfonil-metil)-benzílico en 100 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto y luego se vertió en 1 litro de agua. Se extrajo la emulsión resultante con dos porciones de 1 litro de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 500 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Después de la recristalización del residuo en acetato de etilo se obtuvo nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-3,5-dimetoxi-4-metilamino-hidrocinámico de punto de fusión 150^o-152^o C.
10. Se trató una solución de 1,29 g (56 mmol) de sodio en 200 cc de alcohol absoluto con 10 g (56 mmol) de carbonato de guanidina y 6 g (18,6 mmol) de nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-3,5-dimetoxi-4-metilamino-hidrocinámico y se hirvió bajo reflujo durante 20 horas. A continuación se adicionaron 200 cc de agua y se evaporó el alcohol en vacío. Después de permanecer en reposo a la temperatura del ambiente durante 2 horas, se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua y se recristalizó en alcohol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-metilamino-
- 15.
- 20.
- 25.

-bencil)-pirimidina de punto de fusión 204°C.

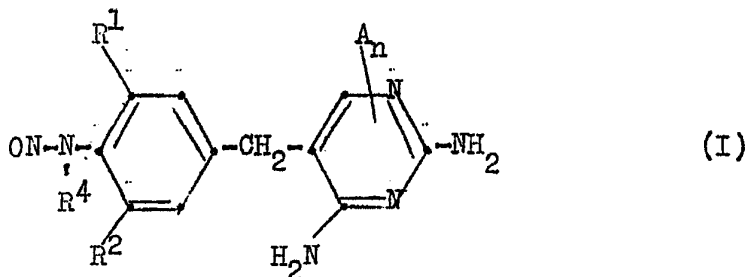
= . =

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 429.949 depositada el 11 de Septiembre de 1974.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de bencilpirimidina, de la fórmula general

10.



15.

en la que

R¹ y R² representan cada uno, independientemente, un grupo de alquilo de C₁₋₃, alcoxilo de C₁₋₃,

20.

alquenilo de C₂₋₃ o alqueniloxilo de C₂₋₃.
R⁴ representa un grupo de alquilo de C₁₋₃ o alquenilo de C₂₋₃,

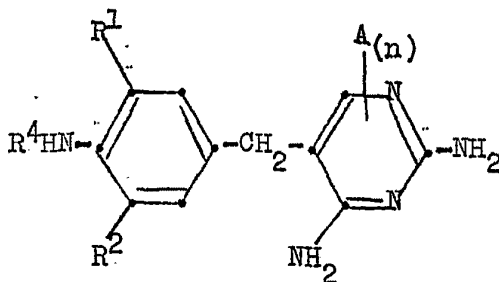
A representa un átomo de oxígeno enlazado a uno de los átomos cíclicos de nitrógeno y

25.

n tiene un valor de 0 o 1,

y sus sales, cuyo procedimiento comprende tratar un compuesto de la fórmula

5.



en la que

10. R¹, R², R⁴, A y n tienen el significado antes indicado, con ácido nítrico, y convertir si se desea, un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

15. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde R¹ y R² representan, cada uno, un grupo alcofílico de C₁₋₃ y n es cero.

3.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde R¹ y R² son metoxilo.

20. 4.- Un procedimiento para la preparación de derivados de bencilpirimidina.

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

Madrid, a 25 Abril 1975

P.a.

JAI ME ISE RN

D. P.

Entrado: JOSE L. MORIA

mpc.