

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO	10 A1
		437011	
22		FECHA DE PRESENTACION	
		25 ABR. 1975	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
130571/73	12-9-73	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZILPIRI- MIDINAS"

71 SOLICITANTE (ES)
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

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

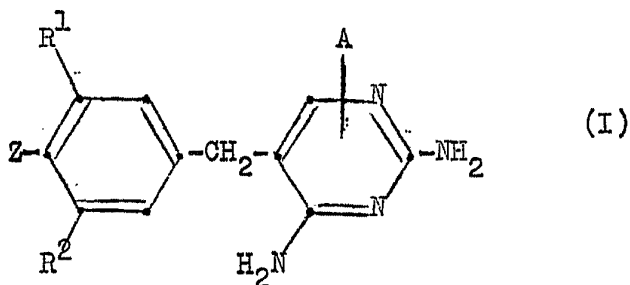
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENCILPIRIMIDINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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  $C_{2-3}$ ,
5.  $Z$  representa un grupo nitro, amino, pirrolo pirrolidino, piperidino,  $-NHR^4$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-NHR^5$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $-NR^4COOR^4$ ,  $-NHCOOR^4$ ,  $-NHCONHR^3$ ,  $-NHCSNHR^3$ ,
- $R^4$  representa un grupo de alquilo de  $C_{1-3}$  o alquenilo de  $C_{2-3}$ ,
- $R^5$  representa un grupo de acilo,
10.  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de  $C_{1-3}$  o alquenilo de  $C_{2-3}$  y
- A representa un átomo de oxígeno enlazado a uno de los átomos de nitrógeno cíclicos,
15. y sus sales.

Los términos " $C_{1-3}$ " y " $C_{2-3}$ ", utilizados en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, denotan que los grupos donde constan estos términos contienen de 1 a 3 o de 2 a 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 de acilo pueden derivarse de ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heteroaromáticos o de ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos. Los grupos de acilo preferidos se derivan de los ácidos monocarboxílicos alifáticos de  $C_{1-4}$  (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo y etoxiacetilo), ácidos

20.

25.

aromáticos monocíclicos y sulfónicos aromáticos (por ejemplo, benzoilo, toluoilo y toсило) y ácidos sulfónicos alifáticos (por ejemplo mesilo). Ejemplos de ácidos heteroaromáticos son los ácidos piridincarboxílicos (por ejemplo, el ácido nicotínico) y los ácidos tiofencarboxílicos. Ejemplos de ácidos tiocarboxílicos son el ácido tioacético y el ácido tiopropiónico.

5.

10.

15.

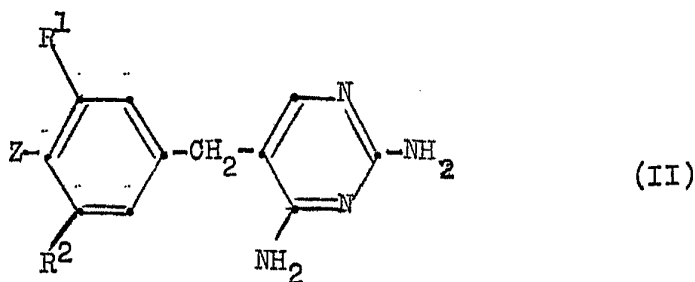
20.

25.

Los compuestos de la fórmula I especialmente preferidos son aquellos en donde Z representa un grupo nitro, amino,  $\text{NHR}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{COOR}^4$ ,  $-\text{NHCOOR}^4$  o  $-\text{N}_3$ .

De los compuestos preferidos antes citados se prefieren aquellos en que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representan, cada uno, un grupo de alcoxilo de  $\text{C}_{1-3}$ , especialmente un grupo de metoxilo o etoxilo. Asimismo se prefieren aquellos compuestos en donde Z representa un grupo amino.

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 sometiendo a N-oxidación un compuesto de la fórmula:

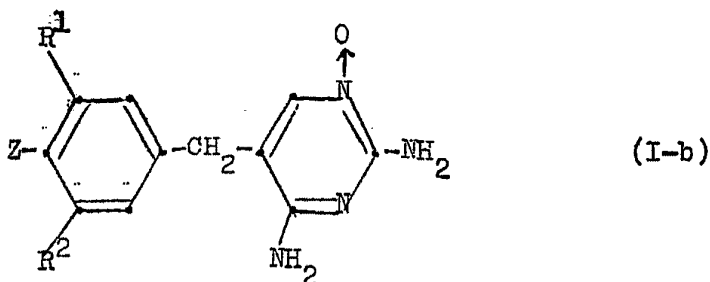


en la que

Z,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , tienen el significado antes indicado, y convirtiendo, si se desea, un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

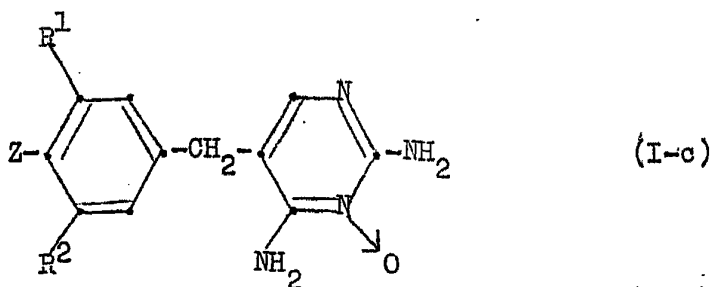
- La N-oxidación puede llevarse a cabo según métodos de por sí conocidos, utilizando un agente de N-oxidación habitual. Los agentes de N-oxidación especialmente preferidos son los ácidos perbenzoicos, particularmente el ácido
5. m-cloroperbenzoico. La N-oxidación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo clorado (por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno), un alcohol (por ejemplo metanol o etanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, agua o dioxano. La oxidación se lleva
10. a cabo, convenientemente, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición del disolvente, apropiadamente, a una temperatura comprendida entre unos 10°C y unos 60°C. Se prefiere una temperatura comprendida entre unos 10°C y unos 20°C.
15. Un N-óxido obtenido puede aislarse de la mezcla de oxidación en la forma usual. Cuando se utiliza ácido m-cloroperbenzoico o ácido perbenzoico en calidad de agente de N-oxidación, se ha encontrado conveniente extraer la mezcla de oxidación con una solución acuosa débilmente alcalina (por
20. ejemplo solución acuosa de bicarbonato sódico), para acidificar el extracto acuoso obtenido con el fin de precipitar el ácido sobrante y, después de separar por filtración el ácido sobrante, ajustar el filtrado a punto neutro o ligeramente básico.
25. La N-oxidación conduce, normalmente, a mezclas de N<sub>1</sub>- y N<sub>3</sub>-óxidos de las fórmulas generales
-

5.



y

10.



en donde

15.  $R^1$ ,  $R^2$  y Z tienen el significado antes indicado.

20.

La separación y la purificación de los productos isoméricos precedentes puede llevarse a cabo mediante cromatografía (por ejemplo, cromatografía de columna) y/o recristalización, de preferencia a partir de disolventes polares, tales como alcoholes, agua, etc.

25.

Las materias de partida empleadas en el presente procedimiento, siempre que no sean conocidas o se describan en cuanto sigue, pueden prepararse de modo análogo al descrito en los ejemplos que se exponen mas adelante.

Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales de adición de ácido, especialmente aquellas que se utilizan normalmente en los preparados farmacéuticos, mediante tratamiento con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido

5. clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.) o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.).

Los derivados de bencilpirimidina proporcionados por el presente invento (o sea, los compuestos de la fórmula I antes expuesta y sus sales de adición de ácido) poseen actividad antibacteriana. Inhiben la dihidrofoliat-reductasa bacterial y potencian la actividad antibacteriana de sulfonamidas tales como, por ejemplo, sulfisoxazol, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, 4-sulfanilamido-5,6-dimetoxi-pirimidina, 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-pirimidina, sulfaquinoxalina, sulfadiacina, sulfamonometoxina, 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-isoxazol y otros inhibidores para enzimas que participan en la biosíntesis del ácido fólico, tal como, por ejemplo, los derivados de pteridina.

10.

15.

Una combinación de uno o más de los derivados de bencilpirimidina antes citados con sulfonamidas puede utilizarse en la medicina humana en forma apta para la 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), estando comprendida la relación preferida entre 1:1 y 1:5.

20.

25.

Así, 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 pue-

de contener (por 5 cc) 400 mg de un compuesto de la fórmula I y 200 mg de sulfamotoxazol.

5. Los compuestos de la fórmula I poseen una elevada actividad antibacteriana o un pronunciado efecto sinérgico en combinación con sulfonamidas. Asimismo poseen una buena compatibilidad.

EJEMPLO 1.

10. Se adicionaron con agitación a 10°, durante 15 minutos, 22,3 g de ácido m-cloroperbenzoico a una suspensión de 14,9 g de éster etílico de ácido 4-[(2,4-diamino-5-pirimidinil)-metil]-2,6-dimetoxicarbónico en 400 cc de dióxano anhidro. Al cabo de 1 hora se disolvieron los sólidos y después de agitarse durante 3 horas más a 25° se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en
15. 100 cc de agua y se adicionaron 70 cc de ácido clorhídrico 3N a la solución. Se extrajo dos veces la solución con 150 cc cada vez de acetato de etilo, se lavó el extracto con 60 cc de agua y se descartó. Las soluciones acuosas combinadas se alcalinizaron fuertemente mediante la adición de solución
20. de hidróxido sódico concentrado y se extrajeron cinco veces con 300 cc, cada vez, de 1-butanol. Se lavaron las soluciones de butanol cinco veces con 60 cc cada vez de agua y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. Se cromatografió el residuo sobre 400 g de gel de sílice utilizando
25. acetato de etilo-etanol (1:1), lo que dió 2,3 g de material de partida, 3,7 g de 3'-óxido de éster etílico de ácido 4-[(2',4'-diamino-5'-pirimidinil)-metil]-2,6-dimetoxicarbónico con punto de fusión 237-238° (en etanol) y 0,8 g de 1'-óxido de éster etílico de ácido 4-[(2',4'-diamino-5'-pi-

rimidinil)-metil]-2,6-dimetoxicarbenílico con punto de fusión de 240-241° (en etanol).

EJEMPLO 2.

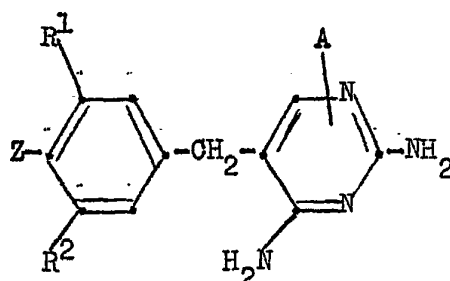
- Se adicionaron con agitación a 10° y en el curso
5. de 2 horas, 10,3 g de ácido m-cloro-perbenzoico a una suspensión de 8,25 g de 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina en 1 litro de dioxano anhidro. Después de agitar-se durante 1 hora a 10-15°, se evaporó el dioxano bajo presión reducida a 30°. Se trató el residuo con 300 cc de solución de hidróxido sódico 2N. Se separó el material sin disolver y se extrajo dos veces el filtrado con 2 litros cada vez de acetato de etilo. Se lavaron dos veces las soluciones orgánicas con 200 cc cada vez de agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida.
10. Se cromatografió el residuo sobre 140 g de gel de sílice utilizando cloroformo-1-propanol-amoniaco concentrado (80:20:1), lo que dió 0,35 g de una fracción A (conteniendo el N<sub>3</sub>-óxido) y luego 0,2 g de la fracción B (conteniendo el N<sub>1</sub>-óxido).
15. La cromatografía de la fracción A utilizando acetato de etilo-metanol (1:1) sobre gel de sílice dió 60 mg de 3-óxido de 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina, punto de fusión 248-250° (en etanol).
20. La cromatografía de la fracción B utilizando acetato de etilo-metanol (1:1) sobre gel de sílice dió 20 mg de 1-óxido de 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina bruto, que resultó idéntico al N<sub>1</sub>-óxido preparado en el ejemplo 1.
- 25.

REIVINDICACIONES

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 5. 429.949 depositada el 11 de Septiembre de 1974, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 13.057/73 del 12.9.73.

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

10.



(I)

15.

en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno, independientemente, un grupo de alquilo de C<sub>1-3</sub>, alcoxilo de C<sub>1-3</sub>, alquenilo de C<sub>2-3</sub> o alqueniloxilo de C<sub>2-3</sub>, o alqueniloxilo de C<sub>2-3</sub>,

20.

Z representa un grupo nitro, amino, pirrolo, pirrolidino, piperidino, -NHR<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), -NR<sup>4</sup>-COOR<sup>5</sup>, -NHCOOR<sup>4</sup>, -NHCONHR<sup>3</sup>, -NHCSNHR<sup>3</sup>,

25.

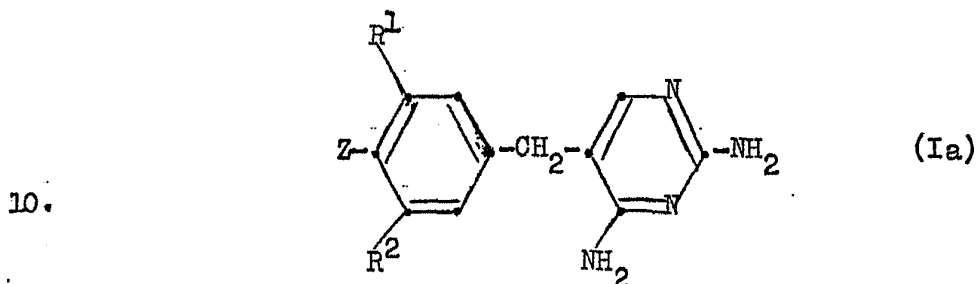
R<sup>4</sup> representa un grupo de alquilo de C<sub>1-3</sub> o alquenilo de C<sub>2-3</sub>,

R<sup>5</sup> representa un grupo de acilo,

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de C<sub>1-3</sub> o alquenilo de

C<sub>2-3</sub> y

5. A representa un átomo de oxígeno enlazado a uno de los átomos cíclicos de nitrógeno, y sus sales, cuyo procedimiento comprende someter a N-oxidación un compuesto de la fórmula



en donde

15. Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado indicado antes y convertir, si se desea, un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, cada uno, un grupo alcoxílico de C<sub>1-3</sub>.

20. 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 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metoxilo.

25. 4.- Un procedimiento para la preparación de derivados de benzoilpirimidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 Abril 1975

p.a.

JAIMÉ ISERN  
P. P.  
Firmado: JOSÉ L. MORA

