

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



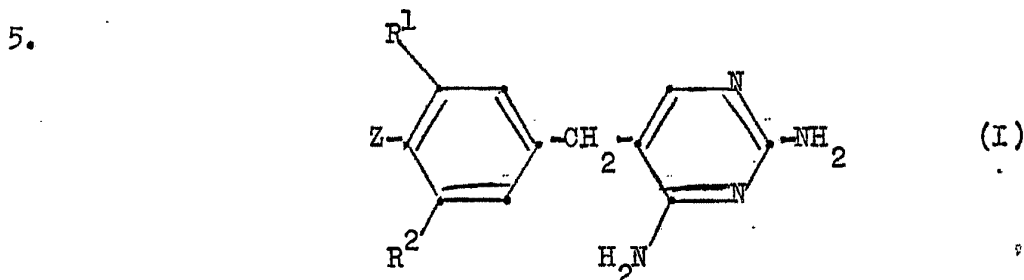
19 ES	11 21	NUMERO 437012	10 A1
	29	FECHA DE PRESENTACION 25 ABR. 1975	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13.057/73	12-9-73	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D//A61K	española nº 429.949.
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZILPIRIMIDINA"		
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.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

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



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} , alqueniilo de C_{2-3} o alqueniilo de C_{2-3} ,
15. Z representa un grupo nitro, amino, pirrolo, pirrolidino, piperidino, $-NHR^4$, $-N(R^4)_2$, $-NHR^5$, $-N(R^4)(R^5)$, $-NR^4COOR^4$, $-NHCOOR^4$, $-NHC ONHR^3$, $-NHC SNHR^3$,
20. R^4 representa un grupo de alquilo de C_{1-3} o alqueniilo de C_{2-3} ,
 R^5 representa un grupo de acilo, y
 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de C_{1-3} o alqueniilo de C_{2-3} ,
y sus sales.

25. 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, al-

coxilo, 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.

5. 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 aromáticos monocíclicos y sulfónicos aromáticos (por ejemplo, benzoilo, toluoilo y tosilo) y ácidos sulfónicos alifáticos (por ejemplo mesilo). Ejemplos de ácidos heteroaromáticos son los ácidos piridincarboxílicos (por ejemplo, el ácido nicotínico) y los ácidos tiofenocarboxílicos. Ejemplos de ácidos tiocarboxílicos son el ácido tioacético y el ácido tiopropiónico.
- 10.
- 15.

- Una clase preferida de los compuestos de la fórmula I antes expuesta comprende aquellos en que Z representa un grupo nitro, amino, pirrolo, pirrolidino, piperidino, $-NHR^4$, $-N(R^4)_2$, $-NHR^5$, $-N(R^4)(R^5)$, $-NR^4COOR^4$, $-NHCOOR^4$, $-NHCONHR^3$ o $-NHCSNHR^3$.
- 20.

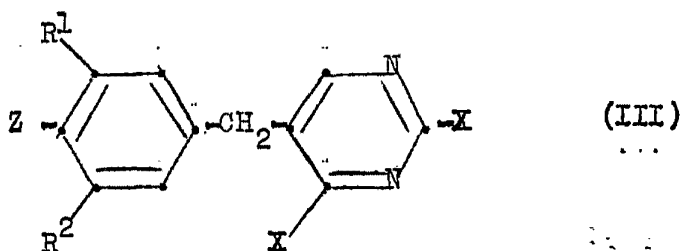
- Los compuestos de la fórmula I especialmente preferidos son aquellos en donde Z representa un grupo nitro, amino, NHR^4 , $-N(R^4)_2$, $-NHR^5$, $-NR^4COOR^4$, $-NHCOOR^4$.
- 25.

De los compuestos preferidos antes citados se prefieren aquellos en que R^1 y R^2 representan, cada uno, un grupo de alcóxido de 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)

5. se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



10.

en la que

X representa un átomo de cloro o de bromo o un grupo alquilmecapto, alquilsulfonilo o amino, con la salvedad de que uno de los símbolos X, por lo menos, tenga un significado distinto a un grupo amino, y

15.

Z, R¹ y R² tienen el significado antes expuesto, con amoníaco y si se desea convirtiendo un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

20.

En el presente procedimiento, se hace reaccionar con amoníaco un compuesto de la fórmula III, sustituyéndose por un grupo amino el átomo de bromo o cloro o el grupo alquilmecapto o alquilsulfonilo presente en el núcleo pirimidínico. Esta reacción se lleva a cabo, convenientemente,

25.

en una solución alcohólica, especialmente una solución metanólica. En un aspecto preferido, la reacción se lleva a cabo utilizando amoníaco metanólico. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, a una temperatura comprendida

entre 80°C y 200°C, especialmente a una temperatura comprendida entre unos 100°C y 150°C. Como sea que estas temperaturas se hallan por encima del punto de ebullición del metanol, la reacción se realiza en un sistema cerrado (por ejemplo en una autoclave).

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 o según los métodos que se indican en la tabla que sigue en donde R¹, R² y Z tienen el significado antes indicado;

TABLA

Material de partida	Preparado a partir de	Reacción	Literatura
III		Halogenación si se desea seguida de reacción con mercaptanos alcalinos	Patente belga nº 565.002.

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 clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.) o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido succínico, ácido láctico, áci-

do cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.).

5. 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 bacteriana 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, 10. sulfaquinoxalina, sulfadiacina, sulfamonometoxina, 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-isoxazol y otros inhibidores para encimas que participan en la biosíntesis del ácido fólico, tal como, por ejemplo, los derivados de pteridina.

15. Una combinación de uno o mas 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 20. la relación preferida entre 1:1 y 1:5.

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

Los compuestos de la fórmula I poseen una elevada

actividad antibacteriana o un pronunciado efecto sinérgico en combinación con sulfonemidas. Asimismo poseen una buena compatibilidad.

= . =

N O T A

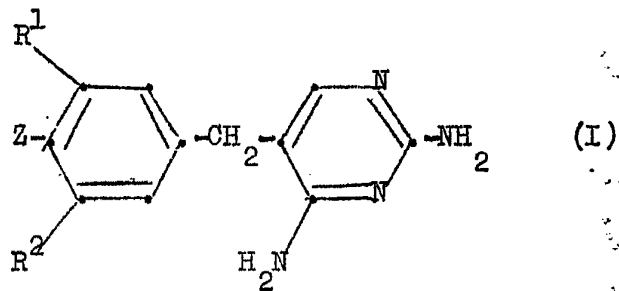
5.

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, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 13.057/73 del 12.9.73.

10.

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

15.



en la que

20.

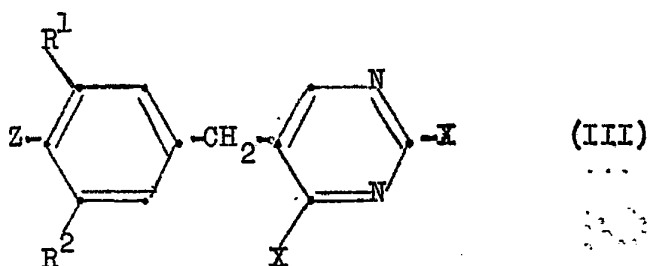
R^1 y R^2 representan cada uno, independientemente un grupo alquílico de C_{1-3} , alcoílico de C_{1-3} , alquénílico de C_{2-3} o alquénilo-
xílico de C_{2-3} ,

25.

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 alquílico de C_{1-3} o alquénílico de C_{2-3} ,

R⁵ representa un grupo acílico,
R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico de C₁₋₃ o alquénico de C₂₋₃,

5. y sus sales, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que

15. X representa un átomo de cloro o de bromo o un grupo de alquilmecapto, alquilsulfonilo o amino, con la salvedad de que una X, por lo menos, tiene un significado distinto a un grupo amino, Z¹, R¹ y R² tienen el significado antes indicado en esta reivindicación,

20. con amoníaco y convertir, si se desea, un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

25. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde R¹ y R² representa, cada uno, un grupo alcoxilico de C₁₋₃ y Z representa un grupo amino.

3. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se prepara 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-

-pirimidina o una sal respectiva.

4. Un procedimiento para la preparación de derivados de bencipirimidina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 Abril 1975

p.a.

Firma: JOSÉ L. ...