

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

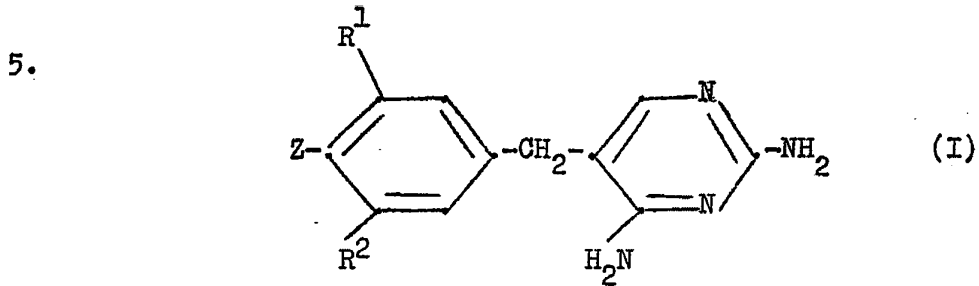
⑩ ES	⑪	NUMERO	⑬ AI
		437013	
⑫	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		25 ABR. 1975	

PATENTE DE INVENCION

⑭ PRIORIDADES:		
⑮ NUMERO	⑯ FECHA	⑰ PAIS
13057/73	12-9-73	SUIZA
⑱ FECHA DE PUBLICACION	⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑳ PATENTE DE LA QUE ES SUYENORADA
	C07D//A61K	429.949
㉑ TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENCILPIRI-MIDINA		
㉒ SOLICITANTE (ES)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S. A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BASILEA (Suiza)		
㉓ INVENTOR (ES)		
Ivan Kompis Gérald Rey-Bellet Guido Zanetti		
㉔ TITULAR (ES)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
㉕ 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 bencoilpirimidina 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} , alquenilo de C_{2-3} o alqueniloxilo de C_{2-3} ;
15. Z representa un grupo nitro, amino, pirrolo, pirrolidino, piperidino, $-NHR^4$, $-N(R^4)_2$, $-NHR^5$, $-N(R^4)(R^5)$, $-NR^4COOR^4$, $-NHCOOR^4$, $-NHCONHR^3$, $-NHCSNHR^3$
- R^4 representa un grupo de alquilo de C_{1-3} o alquenilo de C_{2-3} ;
20. R^5 representa un grupo de acilo,
 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de C_{1-3} o alquenilo 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, 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 tioarboxílicos 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, toluilo 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 tiofencarboxílicos. Ejemplos de ácidos tiocarboxílicos son el ácido tioacético y el ácido tiopropiónico.
- 5.
- 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 , $-N(R^4)_2$, $-NHR^5$, $-NR^4COOR^4$, $-NHCOOR^4$.

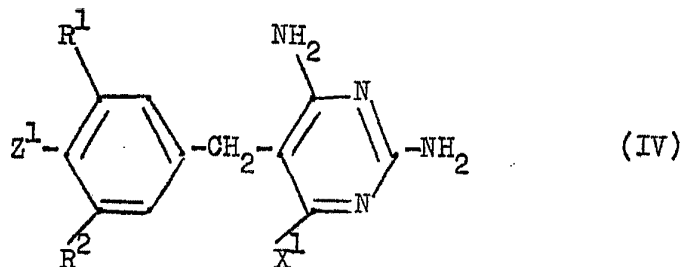
De los compuestos preferidos antes citados se prefieren aquellos en que R^1 y R^2 representan, cada uno, un grupo de alcóxilo de C_{1-3} , especialmente un grupo de metóxilo o etóxilo. Asimismo se prefieren aquellos compuestos en donde Z representa un grupo amino.

25.

Según el procedimiento proporcionado por el pre-

sente invento, los derivados de bencilpirimidina antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan eliminando reductivamente el sustituyente designado con X^1 en un compuesto de la fórmula general

5.



10.

en la que

X^1 representa un átomo de cloro o de bromo o un grupo hidroxílico y

R^1 , R^2 y Z^1 tienen el significado antes expuesto,

15.

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

20.

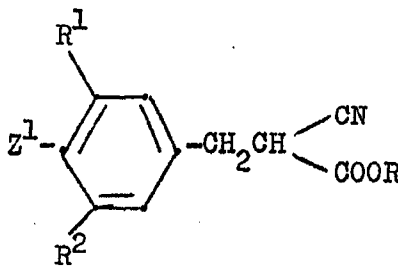
La eliminación de un átomo de bromo o de cloro o un compuesto de la fórmula IV, de conformidad con el presente procedimiento, puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un agente reductor tal como yoduro de hidrógeno o hidrógeno catalíticamente activado (como paladio en alcohol) o con zinc y ácido acético glacial o zinc amalgamado e hidróxido sódico. Cuando X^1 representa un grupo hidroxílico, el compuesto de la fórmula IV se hace reaccionar con 1-fenil-5-cloro-tetrazol y se hidrogena el éter 1-fenil-tetrazol-5-ilico resultante sobre carbón paladiado. Alternativamente, se hace reaccionar primero el compuesto de la fórmula IV con bromuro de cianógeno en presencia de trietilamina y se hidrogena el producto reaccional sobre carbón paladiado.

25.

Las materias de partida empleadas en el presente pro-

cedimiento, 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 R^1 , R^2 , Y y Z^1 tienen el significado antes indicado:

Tabla

Material de Preparado a partir de partida	Reacción	Literatura
<p>10.</p> <p>IV</p> 	<p>1) Condensación con guanidina en medio alcalino</p> <p>2) Sustitución del hidroxilo o cloro utilizando un haluro u oxihaluro de fósforo</p>	<p>Patente alemana nº 2003578</p>
<p>15.</p> <p>20.</p> <p>25.</p>	<p>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, ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.).</p> <p>Los derivados de benzilpirimidina proporcionados por el presente invento (o sea, los compuestos de la fórmula I antes expuesta y sus sales de adición de ácido) poseen</p>	

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, sulfadiazina, 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.

5. 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 la relación preferida entre 1:1 y 1:5.

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

15. 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.

25. EJEMPLO 1

Se adicionó una solución de 0,1 g de cloruro de mer-

- curio (II) en 2 cc de agua y 1,5 g de polvo de zinc a una solución de 1,5 g de 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-6-cloropirimidina en 15,5 cc de ácido acético glacial y se hirvió la mezcla bajo reflujo con agitación durante una
5. noche. Luego se filtró en caliente la mezcla, se lavó el polvo de zinc con 5 cc de ácido acético y se instilaron los filtrados combinados con agitación a una temperatura inferior a 20°C, a 40 cc de amoníaco concentrado. Se agitó la mezcla a 20°C durante una hora más y se separó por filtración bajo vacío el material sólido, se lavó con agua, se secó y se re-cristalizó en metanol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina, de punto de fusión 214°C.
- 10.

El material de partida se preparó como sigue:

- Se trataron 138 g de alcohol 4-amino-3,5-dimetoxi-
15. -alfa-(metilsulfonil-metil)-benoílico en 250 cc de sulfóxido de dimetilo con 9,75 g de amida sódica. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora y cuarto y se vertió luego en 2 litros de agua. Se extrajo el precipitado resultante con 2 litros de acetato de etilo y se extrajo la
20. fase acuosa con 2 litros de acetato de etilo. Se lavaron las fases de acetato de etilo combinadas con dos porciones de 1 litro de agua desionizada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad en vacío a 40°C. Se disolvió el residuo cristalino en 250 cc de metanol
25. caliente y se trató la solución con 150 cc de agua y se dejó reposar a 4°C durante 18 horas. Se separó por filtración bajo succión el 4-amino-3,5-dimetoxi-benzaldehído cristalizado, se lavó con una mezcla de 40 cc de metanol y 20 cc de agua desionizada y se secó en vacío a 50°C; punto de fusión 90°-93°C.

En un recipiente abierto se calentó durante 1 hora a 120°C una mezcla de 18,1 g de 4-amino-3,5-dimetoxi-benzaldehído, 11,3 g de éster etílico de ácido cianoacético y 3 gotas de piperidina, con lo que escapó el agua resultante. Se cristalizó el residuo en acetato de etilo/éter de petróleo. Se obtuvo éster etílico de ácido 4-amino-alfa-ciano-3,5-dimetoxi-cinámico de punto de fusión 134^o-136^o C.

Se hidrogenaron en 500 cc de etanol, en presencia de 3 g de carbón paladiado, a la temperatura del ambiente y una presión de 1 atmósfera, 13,8 g de éster etílico de ácido 4-amino-alfa-ciano-3,5-dimetoxi-cinámico. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno se interrumpió la reacción. Se separó el catalizador, se evaporó el filtrado en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía. Se obtuvieron 10,8 g de éster etílico de ácido 4-amino-alfa-ciano-3,5-dimetoxi-hidrocinámico, de punto de fusión 77^o-78^o C. (recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo).

A una solución de 1,15 g de sodio en 50 cc de etanol se adicionaron 13,9 g de éster etílico de ácido 4-amino-alfa-ciano-3,5-dimetoxi-hidrocinámico y una solución de guanidina (preparada a partir de 1,15 g de sodio en 50 cc de etanol y 5 g de clorhidrato de guanidina). Se agitó la mezcla bajo reflujo durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en un poco de agua y se filtró la solución, se ajustó a punto ligeramente ácido con ácido acético y luego se hizo alcalina con bicarbonato sódico. Se separó por filtración bajo vacío el 2,6-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-4-pirimidinol precipitado y se recristalizó en etanol/agua; punto de fusión 267-269^o C.

- Se instilaron, al tiempo que se agita, 2,5 g de dimetilanilina a una suspensión de 2,9 g de 2,6-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-4-pirimidinol en 15 cc de oxícloruro de fósforo. Luego se llevó a ebullición la mezcla durante 1 hora y se hirvió bajo reflujo durante 4 horas. Se separaron por destilación y bajo presión reducida de 8 a 9 cc de oxícloruro de fósforo y se vertió el residuo sobre 80 g de hielo mientras que se agita. Se dejó reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 6 días y luego se añadieron, en porciones, 35 cc de amoníaco concentrado. Después de reposar durante 2 horas, se separó por filtración bajo vacío el material sólido, se secó y se recrystalizó en dimetilformamida/éter. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-6-cloro-pirimidina de punto de fusión 222°-224°C.

EJEMPLO 2

Formulación por pastilla:

	díclorhídrido de 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina	101,2 mg
20.	Sulfametoxazol	400 mg
	Almidón de maíz	142 mg
	Talco	5 mg
	Estearato de magnesio	1,8 mg
	Peso total	650 mg

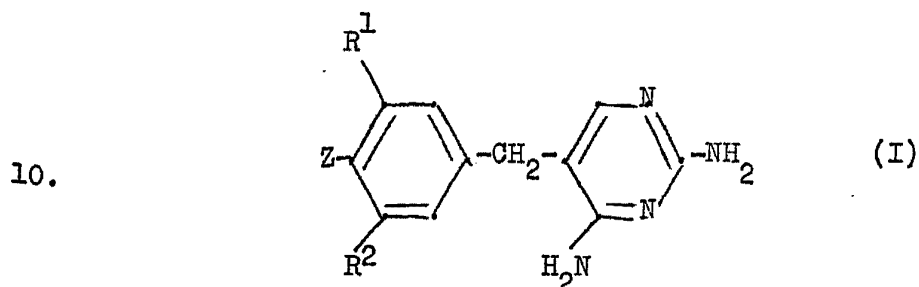
25.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto de la presente invención, 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 13057/73 del 12.9.73.

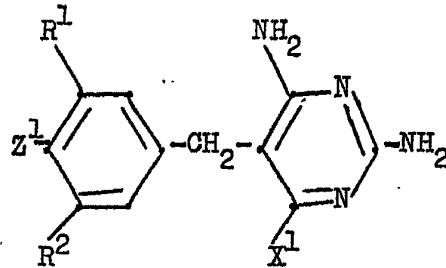
5. 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de bencilpirimidina de la fórmula general



en la que

15. 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} .
20. Z representa un grupo 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.
25. R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de C_{1-3} o alquenilo de C_{2-3} .

y sus sales, cuyo procedimiento comprende separar reductivamente el sustituyente indicado con X^1 en un compuesto de la fórmula general



(IV)

5.

en donde

X¹ representa un átomo de cloro o de bromo o un grupo hidroxílico,

10. Z¹ es nitro o un grupo Z y

R¹, R² y Z tienen el significado antes indicado en esta reivindicación,

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 alcoxílico de C₁₋₃ y Z representa un grupo amino.

20.

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-di-metoxibencil)-pirimidina o una sal respectiva.

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

25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 Abril 1975

p.a. 25 ABR 1975

JAI ME I SER NI

n. 7.

Firmado: JOSE L. MORA

