



ESPAÑA

19 ES	11	455825	10 A I
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		- 2 FEB. 1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
--	--	--
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	--
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS IMIDICOS DE LA TRIMETOPRIMA"		
71 SOLICITANTE (S)		
DOCTOR ANDREU S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BARCELONA - Moragas, 15		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Angel Lázaro Porta y D. Eduardo Mañé Sese		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
MARCELINO CURELL SUÑOL		

2491-43

POOR
QUALITY

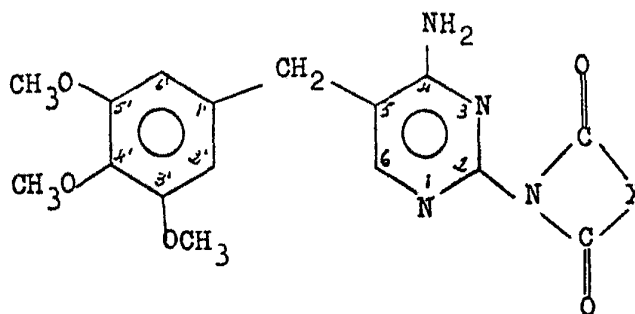
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada a favor de DOCTOR ANDREU S.A. entidad española, domiciliada en Barcelona, Moragas, 15, por "Procedimiento para la obtención de derivados imídicos de la trimetoprima". Inventores: Angel Lázaro Porta y Eduardo Mañe Sesé. - - - - -

MEMORIA D E S C R I P T I V A

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevo grupo de compuestos derivados imídicos de una diaminopiridina, la trimetoprima [5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-2,4-diaminopirimidina], cuyos compuestos son de la siguiente fórmula general: - - - -



10. en la que X es un resto hidrocarbonado. - - - - -

Estos compuestos son de interés por su aplicación en Medicina como agente antimicrobiano potenciador de la acción de las sulfamidas. - - - - -

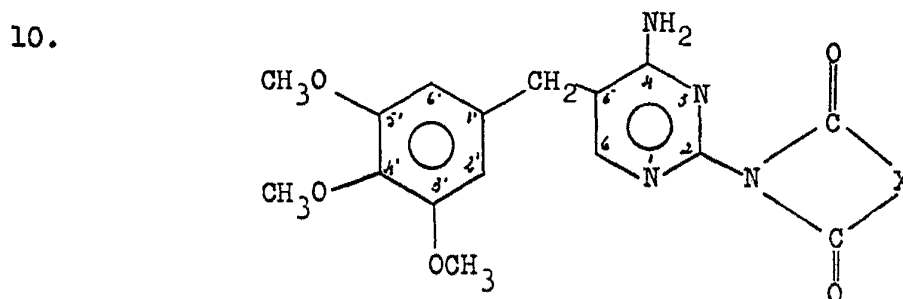
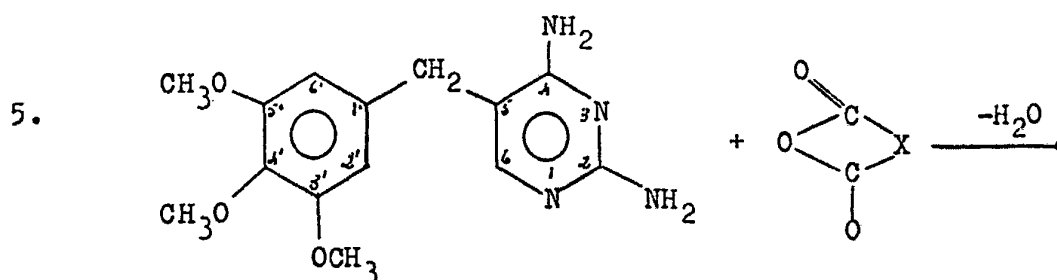
5. La acilación de las diaminopirimidinas o sus derivados, aparece apenas descrita en la literatura química; sólo en la patente USA 2.874.157 de 1959 (Chemical Abstracts, 53 - 12319b), se menciona excepcionalmente, la acetilación de la 4,6-diaminopiridimina por reacción entre la base y el anhídrido acético. - - - - -

10. A fin de buscar nuevos derivados de diaminopirimidinas, cuyo comportamiento cinético en el organismo vivo pudiera ser modificado convenientemente, se ha estudiado la reacción química entre 2,4-diaminopiridimas-5-sustituidas y los anhídridos de ácido, dando como resultado
15. la obtención de los nuevos compuestos antes citados, cuya característica común es la acilación con participación de los dos grupos carbonilo del anhídrido: es decir, dichos nuevos compuestos, presentan el grupo funcional imido. - - - - -

20. Dicho procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar la trimetoprima con un anhídrido de ácido dicarboxílico. - - - - -

25. La reacción química procede mejor en caliente, en medio de un solvente polar inerte (dioxano, piridina, metilisobutilcetona, dimetilformamida, etc.), generalmente con incremento del rendimiento al aumentar la relación mo-

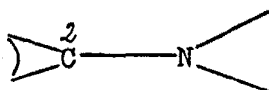
lar anhídrido/trimetoprima. Tal reacción puede ser esquematizada así: -----



15.

siendo X un resto hidrocarbonado que caracteriza al anhídrido de ácido empleado. La localización del centro reactivo (NH_2 sobre C^2) ha sido establecida en base a la libre rotación del enlace -----

20.



en la función imido, estéricamente impedida en el supuesto de que fuese el NH_2 sobre C^4 el grupo reaccionante (comprobación mediante la construcción del correspondiente esqueleto molecular). -----

25.

Para facilitar la comprensión de cuanto antecede,

a continuación se describen algunos ejemplos del procedimiento según la invención. Por razón de su naturaleza puramente ilustrativa, dichos ejemplos deben ser considerados sin ningún efecto limitativo en cuanto al alcance de la protección que se solicita. - - - - -

5.

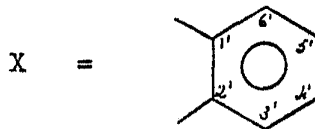
Podrán, por lo tanto, introducirse aquellas variantes de detalle que la experiencia aconseje, sin que ello menoscabe la esencialidad del contenido de la invención. - - - - -

10.

EJEMPLO 1

Obtención de trimetoprima-2-ftalimido.

En la fórmula general:



15.

5,88 g de trimetoprima y 3,0 g de anhídrido ftálico se refluja 10 horas en 50 ml de dioxano, se deja luego enfriar, se filtra la trimetoprima que haya quedado por reaccionar, se lava con dioxano y el líquido claro se evapora a sequedad al vacío. El residuo gomoso se disgrega

20.

por tratamiento en frío con acetato de etilo, se filtra, se lava con más solvente y el residuo sólido se cristaliza en metiletilcetona hirviente. Se obtiene un producto blanco de p.f. = 216-8°C con descomposición. - - - - -

Calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_5$: C = 62,85; H = 4,79;

- N = 13,34; hallado C = 62,50; H = 4,72; N = 13,25. Cromatografía de capa fina: Rf = 0,83 sobre Silicagel GF₂₅₄ Merck empleando Cl₃CH/CH₃OH (17:3) como solvente de desarrollo. Valoración con ClO₄H en medio anhidro (basicidad anillo pirimidínico): 100,8%; no se detecta consumo de álcali (ausencia de carboxilo). Espectro IR en pastilla de KBr, cm⁻¹: 3460 (d), 3420 (d), 3295 (d), 3090 (m, a), 2980 (d), 2958 (d), 2930 (d), 2826 (d), 1782 (m), 1758 (d), 1727 (f), 1711 (f), 1640 (f), 1589 (f), 1548 (m), 1503 (m), 1457 (m), 1404 (f), 1343 (f,a), 1237 (f), 1210 (m), 1181 (d), 1166 (d), 1117 (f), 1009 (m), 991 (d), 971 (d), 958 (d), 930 (d), 908 (d), 879 (m), 835 (m), 816 (d), 793 (d), 768 (m), 734 (m), 717 (f), 685 (d), 672 (d), 628 (d), 577 (m), 566 (d), 526 (d). Espectro de RMN (60 MHz) en DMSO-d₆, δ: 3,69 [(s) 3H, CH₃O en 4']; 3,76 [(s) 2H, CH₂]; 3,79 [(s) 6H, CH₃O en 3' y 5']; 6,66 [(s), 2H en 2' y 6']; 7,13 [(s,a), 2H, NH₂]; 7,89 [(s), 4H en 3'', 4'', 5'' y 6'']; 7,98 [(s), 1H en 6]. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2

20. Obtención de trimetoprima-2-succinimido.

En la fórmula general:



5,88 g de trimetoprima y 2,03 de anhídrido succínico se

reflujan 4 horas en 50 ml de dioxano, se deja luego enfriar, se filtra la trimetoprima que haya quedado por reaccionar, se lava con dioxano y el líquido claro se evapora a sequedad al vacío. El residuo gomoso se redi-

5. tuelve en poco cloroformo; seguidamente la solución se añade de forma lenta sobre éter de petróleo, precipitando un sólido blanco de p.f. 178-180°C. - - - - -

Calculado para $C_{18}H_{20}N_4O_5$: C = 58,06; H = 5,41; N = 15,05; hallado C = 57,80; H = 5,60; N = 15,00. Cromatografía de capa fina: Rf = 0,79 (mismo sistema que el ejemplo 1). Espectro IR en pastilla de KBr, cm^{-1} : 3450 (d), 3340 (d), 3180 (d, a), 2984 (d), 2927 (d), 2826 (d), 1782 (d), 1717 (f), 1623 (f), 1588 (f), 1555 (d), 1500 (m), 1459 (m), 1397 (f), 1327 (m), 1290 (d), 1234 (f),

10. 1182 (f), 1140 (f), 1033 (d), 1000 (d), 965 (d), 930 (d), 910 (d), 882 (d), 840 (d), 817 (d), 800 (d), 769 (d), 728 (d), 700 (d), 660 (d). Espectro de RMN (60 MHz) en $D_2O + CF_3-COOH$, δ : 3,16 \int (s) 4H, $-(CH_2)_2-$; 3,85 \int (s) 3H, CH_3O en 4'; 3,90 \int (s) 8H, CH_3O en 5' y 6' y $-CH_2-$; 6,71

15. \int (s) 2H en 2' y 6'; 7,91 \int (s), 1H en 6'. - - - - -

20.

Habiendo descrito convenientemente unos ejemplos de realización de la invención, debe hacerse constar que los mismos tienen carácter ilustrativo y no limitativo y que se podrán introducir cuantas variantes de detalle la experiencia y la práctica puedan aconsejar, siempre que con ello no se desvirtúe la esencialidad de la presente

25.

invención, que es la que se resume y concreta en la siguiente. - - - - -

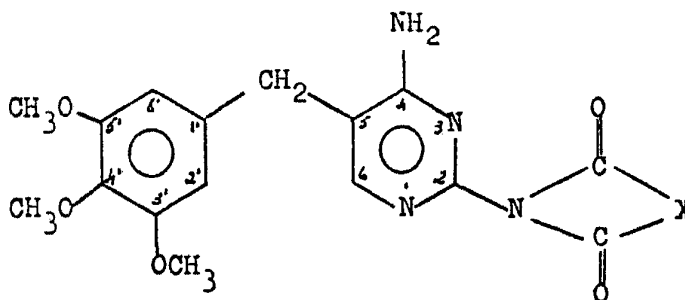
N O T A

5. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la obtención de derivados imídicos de la trimetoprima [5-(3', 4', 5-trimetoxibencil-2,4-diaminopirimidina)], de la siguiente fórmula general .

10.



15.

en la que X es un resto hidrocarbonado, caracterizado por que se hace reaccionar la trimetoprima con un anhídrido de ácido carboxílico. - - - - -

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción tiene lugar en medio de un solvente polar inerte. - - - - -

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, ca-

racterizado porque el solvente polar inerte es un miembro del grupo que comprende el dioxano, la dimetilformamida, la metilisobutilcetona, la metiletiletetona o la piridina. - - - - -

5. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque la reacción tiene lugar en caliente. - - - - -

10. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la relación molar anhídrido/trimetoprima es por lo menos igual a 1/1. - - - - -

6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS IMIDICOS DE LA TRIMETOPRIMA" - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 2 FEB. 1977
P. A. M. CURELL SUÑOL

