



ESPAÑA

FC=7-12-77

10	ES	11	NUMERO	457222	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	25 MAR 1977		

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
--	--	--
Int. Cl <sup>4</sup> C07D 239/42, 401/04, A 61K 31/505		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	--
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS IMIDICOS DE DIAMINOPYRIMIDINAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
DOCTOR ANDREU S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BARCELONA - Moragas, 15		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Angel Lázaro Porta y Pedro Solá Mir		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
MARCELINO CURELL SUÑOL		

2491-44

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  
5. para la obtención de derivados imídicos de diaminopirimi-  
dinas".- Inventores: Dr. Angel Lázaro Porta y Dr. Pedro So-  
lá Mir. - - - - -

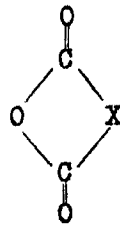
MEMORIA     DESCRIPTIVA

10. La presente invención conforme indica su enuncia-  
do, se refiere a un procedimiento para la obtención de de-  
rivados imídicos de diaminopiridinas, en particular de la  
diaveridina [diamino-2,4-(dimetoxi-3',4'-bencil)-5-pirimi-  
dina] y de la pirimetamina [diamino-2,4-(cloro-4'-fenil)-  
-5-etil-pirimidina]. - - - - -

15. Los citados derivados imídicos son de interés en -  
la aplicación de Medicina Humana y Veterinaria, por su ac-  
tividad contra bacterias y protozoos. - - - - -

Dicho procedimiento se caracteriza porque la diami-  
nopirimidina se hace reaccionar con anhídridos de ácidos -

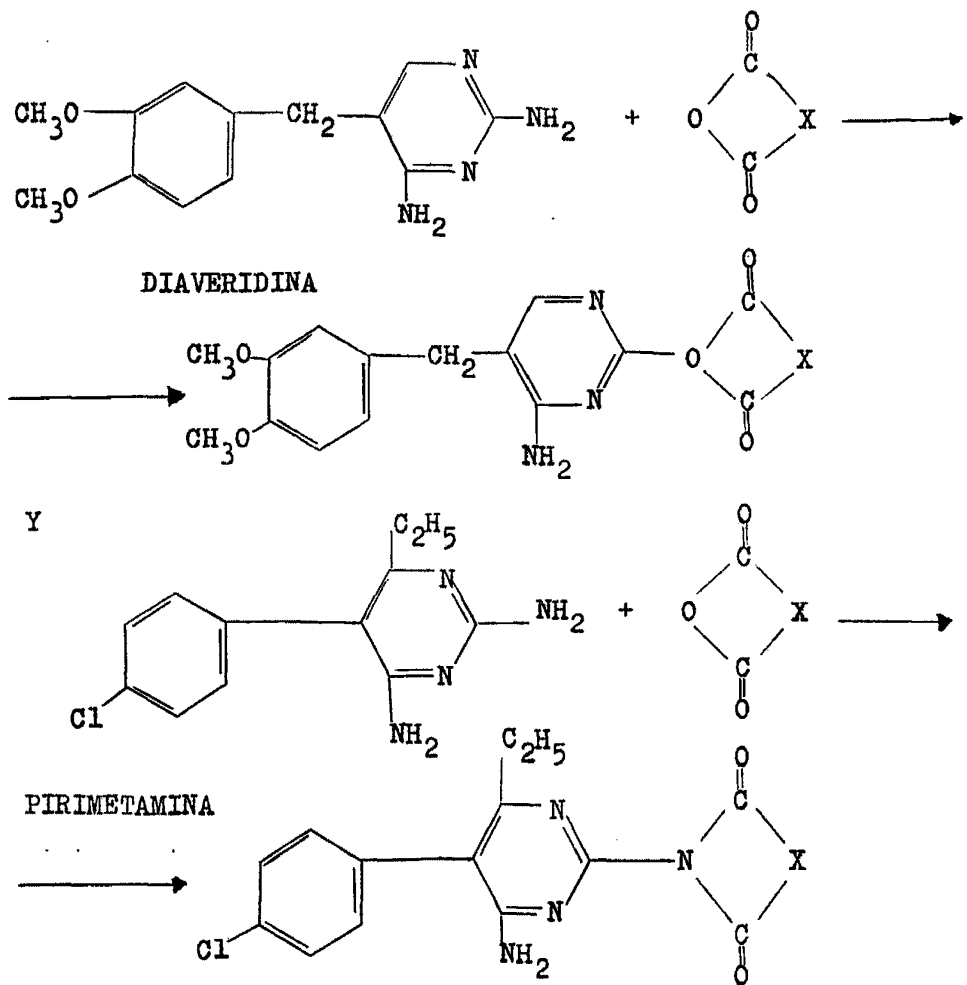
de fórmula general: -----



5.

siendo X un resto hidrocarbonado. -----

La reacción se lleva a cabo preferentemente en caliente y se utiliza un solvente polar, preferentemente comprendido entre el dioxano, dimetilformamida, metilisobutilcetona, metiletilcetona o piridina, y según el siguiente esquema: -----



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 diaveridina-2-ftalimido.

26 g de diaveridina (0,1 mol) se disolvieron en 500 ml de dioxano y a esta disolución se agregaron 14,8 g (0,1 mol) de anhídrido ftálico. - - - - -

15.

El producto se agitó y calentó a reflujo durante 10 horas, al cabo de las cuales se enfría y el líquido se filtra y concentra hasta un tercio de su volumen. Se le añade acetato de etilo y se enfría comenzando una cristalización. El producto sólido filtrado, se lava con acetato de etilo y se deseca al vacío. - - - - -

20.

Producto blanco, P.F. 221-2°C. - - - - -

Calculado: C, 64,61%; H, 4,61%; N, 14,35%. - - - - -

Hallado: C, 54,48%; H, 4,64%; N, 14,15%. - - - - -

EJEMPLO 2

Obtención de pirimetamina-2-ftalimido.

5. 24,85 g (0,1 mol) de pirimetamina se disolvieron en 500 ml de dioxano y se añadieron 14,8 g (0,1 mol) de anhídrido ftálico. Se agitó y se calentó a reflujo durante 8 horas, controlando por cromatografía de capa fina el final de la reacción. - - - - -

10. El producto de la reacción se enfrió y fue filtrado. El líquido claro obtenido se concentra a presión reducida hasta 1/3 de su volumen. - - - - -

Posteriormente se añade éter de petróleo y comienza una cristalización que se completa en nevera. El producto obtenido se filtra y se lava con éter. - - - - -

Producto cristales blancos, P.F. 230-12°C. - - - - -

15. Análisis para  $C_{20}H_{15}N_4O_3Cl$ . - - - - -

Calculado: C, 60,83%; H, 3,80%; N, 14,19%; Cl, 9%. - - - - -

Hallado: C, 60,81%; H, 3,75%; N, 14,02%; Cl, 8,93%. - - - - -

EJEMPLO 3

Obtención de diaveridina-2-succinimido.

20. 26 g (0,1 mol) de diaveridina fueron disueltos en 350 ml de dioxano a cuya disolución fueron añadidos 10 g (0,1 mol) de anhídrido succínico. Se calentó a reflujo la mezcla con agitación durante 6 horas, al cabo de este tiem-

po se filtró y el líquido filtrado se concentró a vacío hasta consistencia siruposa. Por adición de acetona-acetato de etilo, cristaliza por enfriamiento un producto blanco cristalino de P.F. 153-5°C. - - - - -

5. Análisis para  $C_{17}H_{18}N_4O_4$ . - - - - -  
Calculado: C, 59,64%; H, 5,26%; N, 16,37%. - - - - -  
Hallado: C, 59,58%; H, 5,32%; N, 16,29%. - - - - -

EJEMPLO 4

Obtención de pirimetamina-2-succinimida.

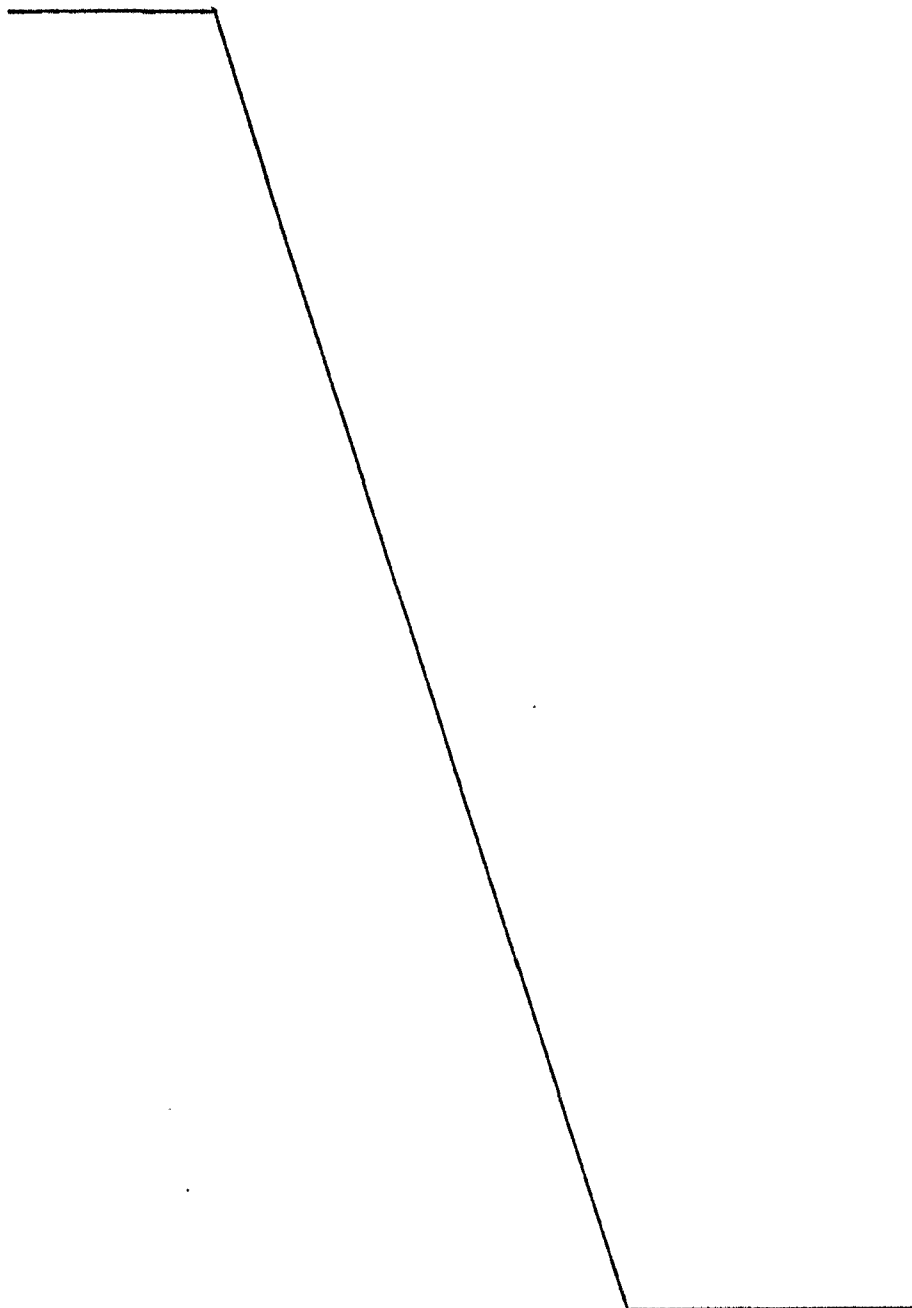
10. 24,85 g (0,1 mol) de pirimetamina, se disolvieron en 300 ml de dioxano y se agregaron a esta disolución 10 g (0,1 mol) de anhídrido succínico. - - - - -

- Se calentó la mezcla a reflujo durante 8 horas y posteriormente se enfrió y filtró. El líquido filtrado fue concentrado a presión reducida hasta casi un sirupo. Al añadir éter de petróleo, comienza una cristalización que se completa enfriando. - - - - -

El producto obtenido se filtra, se lava con éter y desecado proporcionó unos cristales de P.F. 136-38°C. - - -

20. Análisis para  $C_{16}H_{15}N_4ClO_2$ . - - - - -  
Calculado: C, 58,09%; H, 4,53%; N, 16,94%; Cl, 10,74%. - - -

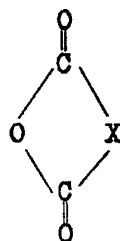
A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados imídicos de diaminopirimidinas, comprendidas en el grupo formado por la diaveridina y la pirimetamina, caracterizado porque la diaminopirimidina se hace reaccionar con anhídridos de ácidos dicarboxílicos de fórmula general: - -

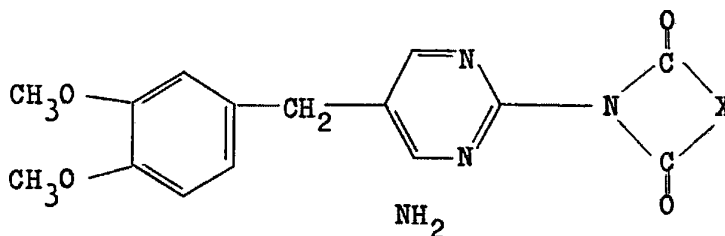
5.



10. en la que X es un resto hidrocarbonado, utilizándose un solvente polar. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando la diaminopirimidina es la diaveridina [diamino-2,4-(dimetoxi-3',4'-bencil)-5-pirimidina], se obtiene un compuesto de fórmula estructural: - - - - -

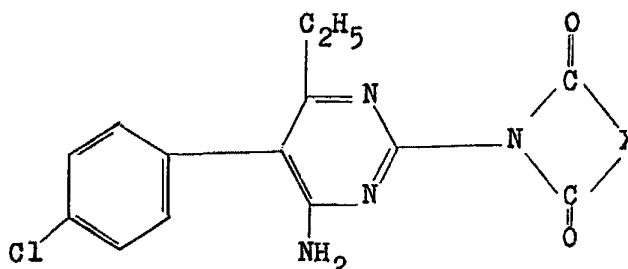
15.



20. en la que X tiene el significado dado anteriormente. - -

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando la diaminopiridina es la pirimetamina [diamino-2,4-(cloro-4'-fenil)-5-etil-pirimidina], se obtiene un compuesto de fórmula estructural: - - - - - .

5.



en la que X tiene la significación dada anteriormente. - -

10.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el solvente polar utilizado es un miembro del grupo constituido por el dioxano, dimetilformamida, metilisobutilcetona, metiletilcetona y piridina, y porque la reacción tiene lugar en caliente. - - - - -

15.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el anhídrido de ácido dicarboxílico es el anhídrido ftálico, obteniéndose la diaveridina-2-ftalimido. - - - - -

20.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el anhídrido del ácido dicarboxílico es el anhídrido succínico, obteniéndose la diaveridina-2-succimida. - - - - -

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque el anhídrido de ácido dicarboxílico -

kg

es el anhídrido ftálico, obteniéndose la pirimetamina-2-ftalimida. - - - - -

5. 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque el anhídrido de ácido dicarboxílico es el anhídrido succínico, obteniéndose la pirimetamina-2-succinimida. - - - - -

9.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS IMIDICOS DE DIAMINOPYRIMIDINAS". - - - - -

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

MADRID 25 MAR. 1977

P. A. M. CURELL SUÑOL



MCP

