

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

REF. 155

PATENTE DE INVENCION

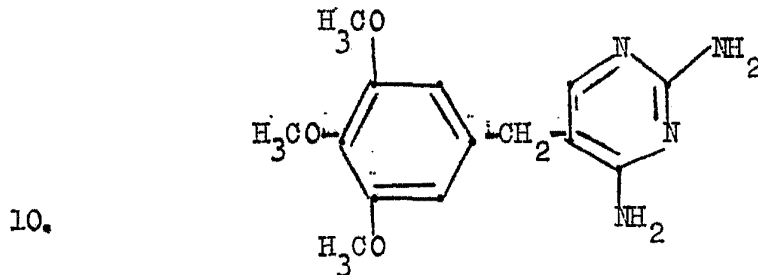
ES	NUMERO	10 A 1
	465548	
	FECHA DE PRESENTACION	

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD AGAK	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,4-DIAMINO-5-(3,4,5-TRIME TOXIBENCIL)-PIRIMIDINA".		
(71) SOLICITANTE (S)		
ANPHAR S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
C/. Lérida, 9 MADRID (11)		
(72) INVENTOR (ES)		
D. ANTONIO GALLARDO CARRERA		
(73) TITULAR (ES)		
ANPHAR S.A.		
(74) REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de la 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina más conocida como

5. Trimetoprim y cuya fórmula desarrollada es:



Este compuesto es un antibacteriano ampliamente usado en el tratamiento de infecciones de los tractos respiratorio y urinario.

15. Los procedimientos descritos hasta ahora para la preparación de este compuesto son variados si bien los más importantes son los que se describen en las patentes estadounidenses nº 2.909.522 (Chemical Abstracts Vol. 56, 2459i) y nº 3.049.544 (Chemical Abstracts Vol. 58, 1478a).

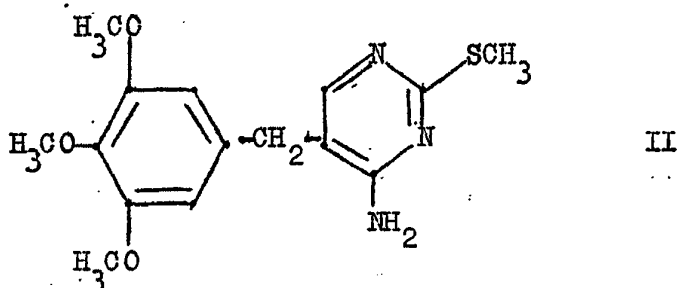
20. En la primera de ellas se describe un laborioso procedimiento de muchos pasos y bajos rendimientos que dificultan su explotación a escala industrial. El procedimiento descrito en la segunda patente citada es más simple, ya que consta de menos pasos de síntesis siendo el último

25. de ellos, una ciclación de la guanidina con un β -alcoxi- α -trimetoxibenciliden-propionitrilo. En este paso se obtiene un rendimiento, según los propios autores, solo del 28% lo cual si bien es una mejora respecto al procedimiento de la primera patente citada, no resulta del todo

satisfactorio y continúa dificultando su rendimiento industrial.

5. El procedimiento a que se refiere la presente patente de invención representa una mejora en la síntesis del trimetoprim ya que además de la simplicidad del proceso, se consiguen unos rendimientos industriales muy satisfactorios y a menor coste.

10. El procedimiento consiste en la reacción de la 2-metiltio-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina de fórmula II:



15. con amoníaco, con la cual tiene lugar la formación de metanotiol y se introduce un grupo amino en la posición 2 del núcleo pirimidínico. La reacción se efectúa usando como disolvente metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofurano o dioxano a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C. y utilizando amoníaco gas a una presión comprendida entre 1 y 50 atmósferas. Una vez finalizada la reacción se concentra a vacío eliminando la mayor parte del disolvente, y por enfriamiento, cristaliza el producto
20. crudo el cual se purifica por recristalización con una
25. mezcla de etanol y agua.

El compuesto II utilizado como materia prima se prepara a partir de la S-metiltiourea y el β -etoxi- α -3,4,5-trimetoxibencilidenpropionitrilo según los pro-

cedimientos conocidos para la preparación de 2-metilthio-
pirimidinas.

A continuación se describen algunos ejemplos
ilustrativos sin carácter limitativo de la invención.

5.

Ejemplo 1

Una mezcla de 17 g. de 2-metilthio-4-amino-5-
-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina y 250 ml. de etanol
saturado de amoniaco gas se ponen en un autoclave y se
calienta a 70°C. con agitación. Al cabo de 4 horas se
concentra la mezcla de reacción hasta que empieza a cris-
talizar y por enfriamiento se obtienen 12'1 g. de pro-
ducto crudo el cual se recristaliza con una mezcla de
etanol-agua dando 10'8 g. de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimeto-
xibencil)-pirimidina, punto de fusión 195-197°C. (rendi-
miento 70'5%).

15.

Ejemplo 2

Una mezcla de 15'7 g. de 2-metilthio-4-amino-
5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina y 230 ml. de meta-
nol saturado de amoniaco se pone en un autoclave y se in-
troduce en él amoniaco gas hasta una presión de 4 atmósfe-
ras. Se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, al
cabo de las cuales se elimina la mayor parte del disol-
vente por destilación a vacío y el producto obtenido se
recoge y se recristaliza con una mezcla de etanol y agua.
Se obtienen 9'9 g. de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxiben-
cil)-pirimidina, punto de fusión 195-197°C. (rendimiento
70'0%).

20.

25.

Ejemplo 3

Una disolución de 10'3 g. de 2-metilthio-4-ami-

no-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina en 300 ml. de tetrahidrofurano contenida en un autoclave, se aplica amoniac a presión hasta llegar a 3'5 atmósferas. Se calienta a 50°C. durante una noche y al día siguiente se elimina el disolvente y se recristaliza el producto obtenido con una mezcla de agua y etanol obteniéndose 6'3 g. punto de fusión 195-197°C. (rendimiento 68'1%).

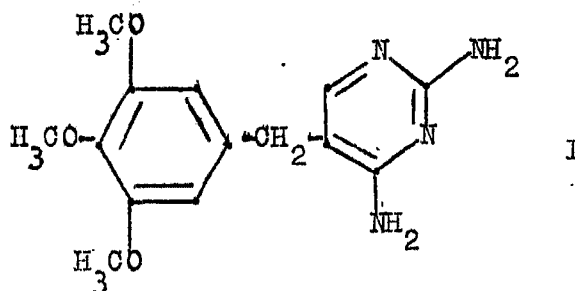
= . =

N O T A

10. Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones.

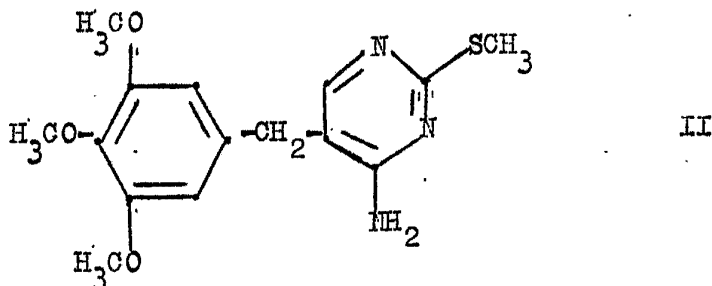
1. Procedimiento para la preparación de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina, de fórmula:

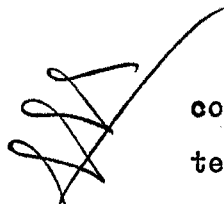
15.



20. caracterizado porque reacciona la 2-metiltilio-4-amino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina de fórmula:

25.



 con amoniaco gas a una presión entre 1 y 50 atmósferas y temperatura comprendida entre 20 y 100°C. utilizando como

disolventes metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano o dioxano; una vez finalizada la reacción se elimina la mayor parte del disolvente por destilación a vacío y el producto cristalizado se purifica por recristalización

5. con una mezcla de etanol y agua.

2. Procedimiento para la preparación de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y

10. escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 DIC. 1977

p. a.

JAIME ISERN

p. p.


Firmado: JESUS PICAZO

