

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

6 NOV. 1978

ES

11

21

NUMERO

458675

A1

22

FECHA DE PRESENTACION

10 ABR 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 20 771.2	9 de Mayo de 1977	Alemania

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE TIOBENCILPIRIMIDINAS Y SUS COMPUESTOS MEDICAMENTOSOS"

71 SOLICITANTE (ES)
LUDWIG HEUMANN & CO., G.M.B.H.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
NÜRNBERG (Alemania), Heideloffstrasse, 18-28

72 INVENTOR (ES)
Dr. EDGAR FRITSCHI, Dr. WALTER LIEBENOW, JAROSLAV PRIKRYL

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. MANUEL DE ARPE GARCIA, Agente Oficial de P.I.

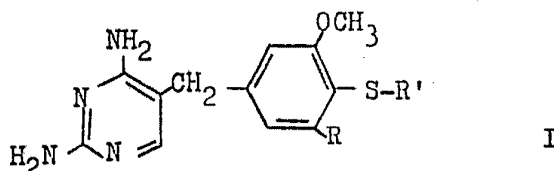
PATENTE DE INVENCION

por 20 años por

"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE TIOBENCILPIRIMIDINAS Y SUS COMPUESTOS MEDICAMENTOSOS", a favor de la firma de nacionalidad alemana LUDWIG HEUMANN & CO., G.M.B.H., domiciliada en NÜRNBERG (Alemania), Heideloffstrasse, 18-28.

MEMORIA DESCRIPTIVA
 =====

La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de las nuevas 2,4-diamino-5-tiobencilpirimidinas con la siguiente fórmula general.

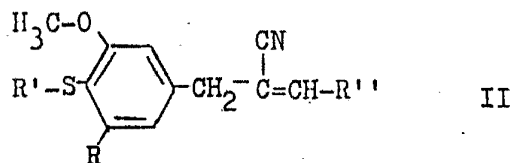


5.-

en la que R representa un átomo hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi bajo o un átomo halógeno y R' representa un grupo alquilo, así como sus sales ácidas de adición tolerables farmacológicamente.

10.-

La invención se refiere pues a un procedimiento para la fabricación de las 2,4-diamino-5-tiobencilpirimidinas y de sus sales, que se caracteriza por cuanto un α -bencil- β -substituido acrilnitrilo de fórmula general.



15.- en la que R y R' tienen la significación indicada anteriormente y R'' representa un grupo anilino, morfolino o un grupo metoxi-etoxi, los cuales se transforman mediante calentamiento con guanidina; el producto de reacción así obtenido se aísla convencionalmente y se transforma después y dado el caso en una sal ácida de adición farmacológicamente tolerable.

20.- Los compuestos obtenidos conforme al procedimiento de la invención de acuerdo con la fórmula general I y sus sales son unos compuestos de nuevos. En la fórmula general I, R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, preferentemente un grupo alquilo bajo, tal como metilo o etilo, o un átomo halógeno, como por ejemplo, cloro o bromo. R' representa un grupo alquilo, preferentemente uno con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo o etilo. Al respecto se entenderá como "un grupo alquilo bajo" o "un grupo alcoxi bajo" un grupo tal que contenga de 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de las sales ácidas de adición tolerables farmacológicamente pueden mencionarse las sales correspondientes al ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido embonico.

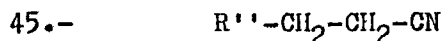
25.-

30.-

35.-

40.- Para la fabricación de los compuestos conforme al procedimiento de la invención se transforma el α -bencil- β -substituido-acrilnitrilo de la fórmula II, indicada anteriormente por medio de guanidina. Los compuestos iniciales de dicha fórmula II, se obtienen a su vez fácilmente, por condensación del correspondiente

benzaldehido sustituido con un propionitrilo β -sustituido de fórmula



en la que R'' tiene la significación indicada anteriormente. Esta etapa del procedimiento se efectúa preferentemente en un disolvente. Son disolventes adecuados, por ejemplo, los alcoxi alcanoles como metilglicol, etilglicol, fenilglicol y similares, así como la dimetilformamida o el dimetilsulfóxido.

50.-

La temperatura de reacción estará comprendida entre 20 y 90° C, preferentemente entre 30 y 80° C. Esta transformación puede realizarse bajo una presión comprendida entre 0 y 5 bares. Preferentemente dicha transformación se realizará a la presión atmosférica. La relación molar entre el propionitrilo sustituido y el benzaldehido sustituido, será de 1:1 hasta 1:2, y preferentemente de 1:1,3.

55.-

60.-

La condensación se realiza convenientemente en presencia de reactivos básicos, como por ejemplo, un alcoholato, una base anhidra, como metilato sódico, etilato sódico, butilato ter.-potásico, hidróxido sódico o hidróxido potásico, o de una base orgánica, como por ejemplo, el bencil-trimetil-hidróxido amónico.

65.-

Una vez finalizada la transformación se destila el disolvente restante y se aísla convencionalmente el producto de condensación, por ejemplo, por absorción del residuo obtenido en la destilación del disolvente con otro disolvente, tal como el dicloreto, por lava

70.-

do neutro con agua de la fase orgánica, por secado mediante un desecante, como cloruro cálcico, por evaporación del disolvente y destilación del residuo obtenido o por cristalización mediante un disolvente apropiado.

75.-

El compuesto así obtenido, el α -bencil- β -substituido acrilnitrilo de la fórmula II, se transforma convencionalmente con guanidina en el correspondiente y nuevo 2,4-diamino-5-tiobencilpirimidina. También esta transformación se efectúa en un disolvente, como por ejemplo, un alcohol, como metanol o etanol, o en un disolvente, tal como se ha descrito anteriormente en relación con la fabricación del compuesto de acrilnitrilo.

80.-

La temperatura de reacción en la condensación con guanidina estará comprendida entre 65 y 145° C, y preferentemente entre 70 y 100° C. La transformación puede realizarse a una presión comprendida entre 0 y 5 bares. Pero preferentemente dicha transformación se realizará a la presión atmosférica.

85.-

90.-

La relación molar entre el compuesto α -bencil- β -substituido acrilnitrilo y la guanidina, será de 1:1 hasta 1:5, y preferentemente de 1:2 hasta 1:3.

95.-

La guanidina empleada en esta fase es elaborada antes convenientemente a partir de un hidrocloreuro de guanidina que se transforma mediante una base, como por ejemplo, una solución de metilato sódico.

100.-

Una vez finalizada tal transformación se destila el disolvente y el producto deseado se separa a su vez de la mezcla de reacción enfriada en forma conocida, como por ejemplo, por reducción de la disolución

en el vacío. El producto en bruto puede limpiarse asimismo convencionalmente, por ejemplo, por reprecipitación o recristalización.

105.- Los compuestos obtenidos conforme al procedimiento de la invención ofrecen una buena acción antibacteriana, comparable con la de la ya conocida 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-pirimidina, es decir, del trimetoprim (TMP), (tabla I).

Tabla I

110.- Valores MHK en μ g/ml (test de dilución en serie, DST-Agar)

Germen	n	Valores medios geométricos de MHK en μ g/ml 2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-S-metil)-bencilpirimidina	
			TMP
E. Coli	15	0,142	0,108
Proteus	3	0,992	0,625
Klebsiellas	3	0,248	0,496
Enterococcus	2	0,156	0,078

120.- Por el contrario, la toxicidad es considerablemente más baja que la del trimetoprim (tabla II), de forma que con los compuestos obtenidos conforme a la invención resultan poseer un mejor cociente terapéutico mejor, es decir, una amplitud terapéutica mayor.

Tabla II

125.- Valores LD_{50} de TMP y 2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-S-metil)-bencilpirimidina (administración intragastral en un ratón)

(determinado según J.T. Lichtfield y F. Wilcoxon en

130.- "J. Pharmacol.Exper.Therap.96,99 (1949)")

	Sustancia	LD ₅₀ mg/kg	Límite de fiabilidad en mg/kg	
			P = 0,05 inferior	superior
135.-	2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-S-metil)-benzilpiramidina	> 5000,0	-	-
	TMP	2764,5	2105,5	3629,8

140.- Resulta también sorprendente que esta clase sustancial de las tiobencilpirimidinas son un potenciador sulfonamídico considerablemente mejor que el trimetoprim, lo que está documentado en el pequeño índice FIC (tabla III). El índice FIC es la suma de los cocientes de los valores mínimos de concentración inhibidora (valores MHK) de cada parte de la combinación en la mezcla y aislada, ofreciendo suficiente información numérica sobre la acción potenciadora sulfonamídica.

145.- Cuanto menor es el índice FIC, tanto mayor es la acción potenciadora de la sustancia.

Tabla III

Indices FIC según E.Coli

(determinado según J.Biol.Chem.208,477-88(1954))

155.-	Relación de mezcla	TMP + SMZ		2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-S-metil)-bencilpiramidina+SD	
		FIC	n	FIC	n
	1:2	0,732	14	11	0,502
	1:4	0,630	22	11	0,438
160.-	1:8	0,614	22	11	0,359
	1:16	0,625	22	11	0,257
	1:32	0,800	5	11	0,298

SMZ : sulfametoxazol

SD : sulfadiacina

165.- Como puede verse en la tabla IV, la mejor acción potenciadora de estas sustancias no se ha obtenido debido a una superior bio-disponibilidad.

Tabla IV

Nivel serológico, en una rata (50 mg/kg i.g.)

170.- Substancia	μ g/ml	
	Tiempo en h	
	0,5	1

2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-S-metil)-bencilpiramidina

5,0 2,7

175.- TMP	μ g/ml	
	Tiempo en h	
	0,5	1

4,5 3,3

Los compuestos obtenidos conforme a la presente invención pueden así utilizarse ventajosamente en preparados combinados con sulfonamidas, como por ejemplo, con sulfadiacina, sulfadiimina, sulfametoxazol y similares, ya que de esta forma se consigue una mejora de su actividad antibacteriana.

180.- Es además objeto de la invención la obtención de un medicamento, por ejemplo, un medio antibacteriológico, caracterizado por cuanto además de las sustancias bases y auxiliares corrientes, al menos contiene uno de los compuestos de la fórmula general I.

185.- Como medios auxiliares para la aplicación en seco se utilizan combinaciones de las siguientes sustancias bases: Celulosa, dextrosa, almidón de maíz, sacarosa, talco, estearato de magnesio, fosfato bicarbonatado de calcio, lactosa, gelatina, polivinilpirrolidina y como sustancias auxiliares para su aplicación líquida se utilizarán, por ejemplo, soluciones o suspen-

190.-

195.- siones de carboximetilcelulosa, celulosa, sorbita, sacarosa, color de azúcar y de sustancias aromáticas en agua. Para la administración parenteral son apropiados los compuestos de la fórmula I en forma de soluciones tampón.

200.- La presente invención trataremos de explicar-la lo mejor posible con la ayuda o mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Fabricación de la 2,4-diamino-5-(3',5 -dimetoxi-4'-metiltio)-bencilpirimidina

205.- a) Fabricación del α -(3,5-dimetoxi-4-metiltio)-bencil- β -anilino-acrilnitrilo.

210.- En un matraz de un litro de tres bocas se disponen 119,5 g. (0,56 Mol) de 3,5-dimetoxi-4-metiltio-benzaldehído, 92,8 g. (0,63 Mol) de anilino-propionitrilo, 110 ml de dimetilsulfóxido y 273 ml de ter.-butanol y se calienta al baño maría de 30 a 40° C. (hasta llegar a obtener una solución clara). Después se enfría en un baño de hielo hasta los 10° C y se añaden 47,5 g. (0,42 Mol) de butilato ter.potásico de forma que la temperatura interior no sobrepase los 25° C. Una vez finalizada tal adición, se calienta aún 5 horas a 50° C. y seguidamente se destila el disolvente en el vacío. El residuo es absorbido en 760 ml metilen-cloruro, se lava por dos veces con 450 ml de agua cada vez y se reduce la fase de metilen-cloruro en el vacío. El residuo se elabora posteriormente sin depurarlo. Obteniéndose un rendimiento de 170 g.

220.- b) Transformación del α -(3,5-dimetoxi-4-metiltio)-bencil- β -anilino-acrilnitrilo con guanidina.

- 225.- A 170,0 g. (0,5 Mol) de α -(3,5-dimetoxi-4-metiltio)-bencil- β -anilino-acrilnitrilo y 156,0 g. (1,63 Mol) de hidrocloreuro de guanidina en un matraz de tres bocas de 2 litros se adicionan 1120 ml de etanol y se calienta a 80° removiendo. Después se gotean 265,5 ml
- 230.- de metilato sódico al 30% (1,46 Mol) durante una hora y se destilan al mismo tiempo aproximadamente 600 ml de disolvente. Seguidamente se calienta bajo reflujo durante otras 5 horas, se aspira el cloruro sódico después de su enfriamiento y se reduce la solución etanólica al vacío. El producto bruto obtenido se disuelve en 500 ml de agua adicionándole ácido acético y carbón activo al calor, se filtra la solución caliente y se precipita la base por adición de amoniacó.
- 235.- Punto de fusión 229° a 230° C.
- 240.- $C_{14}H_{18}N_4O_2S$
 Supuesto : C 54,89% H 5,92% N 18,28% O 10,45% S 10,46
 Resultado: C 55,11% H 5,78% N 17,88% O 11,05% S 9,95
- Ejemplo 2
 Fabricación de la 2,4-diamino-5-(3'-metoxi-4'-metiltio)-bencilpirimidina
- 245.- a) Fabricación del α -(3-metoxi-4-metiltio)-bencil- β -anilino-acrilnitrilo.
- 250.- 4,6 g. (25,2 mMol) de 3-metoxi-4-tiometilbenzaldehido, 4,18 g. (27 mMol) de anilinopropionitrilo, 5,4 g. de dimetilsulfóxido y 12,3 ml. de ter.-butanol, se calientan a 40° C, hasta llegar a obtener una solución clara. Se enfría a continuación hasta 10° C. y se añaden 2,1 g. (19,6 mMol) butilato ter.-potásico, de forma que la temperatura interior no sobrepase los 25° C.

- 255.- Seguidamente se calienta a 50° C. durante 5 horas, se destila el disolvente y el residuo se absorbe mediante 80 ml metilencloruro. Después del tratamiento corriente con agua se reduce la fase orgánica al vacío. Con ello se obtiene un rendimiento de 8,0 g.
- 260.- Este producto puede elaborarse posteriormente sin depurarlo.
- b) Transformación del α -(3-metoxi-4-metiltio)-bencil- β -anilino-acrilnitrilo con guanidina.
- 8,0 g. (0,026 Mol) de α -(3-metoxi-4-metiltio)-bencil- β -anilino-acrilnitrilo y 5,4 g. (0,062 Mol) de hidrocloreuro de guanidina, se calientan en 60 ml de etanol a 80° C. y después se añaden 9,1 ml (0,05 Mol) de metilato sódico por goteo. Después de esta adición se calienta bajo reflujo de nuevo durante otras 4 horas, seguidamente se destila el etanol y se absorbe el residuo mediante una pequeña cantidad de metanol, dejando después cristalizar el producto deseado enfriándolo.
- 270.- Después de la recristalización a base del etanol al 50% se funde el compuesto a una temperatura de 193 a 194° C.
- 275.- $C_{13}H_{16}N_4OS$ (276,4)
 Supuesto: C 56,59% H 5,83% N 20,29% O 5,79% S 11,66%
 Resultado: C 56,66% H 5,99% N 19,87% O 6,10% S 11,29%
- Ejemplo 3
- 280.- Fabricación de la 2,4-diamino-5-(3'-bromo-4'-metiltio-5'-metoxi)-bencil-pirimidina
- El compuesto se prepara de forma análoga al ejemplo 1. Después de la recristalización de etanol se funde el compuesto a una temperatura de 230 a 233° C.

- 285.- $C_{13}H_{15}BrN_4OS$ (355,3)
 Supuesto: C 43,95% H 4,26% Br 22,49% N 15,77% O 4,50;
 S 9,02%
 Resultado: C 44,40% H 4,28% Br 22,24% N 15,42% O 4,67;
 S 8,92%
- 290.- Ejemplo 4
 Fabricación de la 2,4-diamino-5-(3',5'-dimetoxi-4'-tio
butil)-bencilpiramidina -----
 a) Fabricación del α -(3,5-dimetoxi-4-tiobutil-bencil)-
 β -morfolino-acrilnitrilo
- 295.- A 165 ml de metoxietanol, se añaden, con pre
 caución 4,5 g. de sodio. Disuelto el sodio se adicionan
 26,4 g. (0,189 Mol) de morfolinopropionitrilo y toda
 la solución se calienta a 100° C. Seguidamente se aña-
 den 42,0 g. (0,165 Mol) de 3,5-dimetoxi-4-tiobutilbenzal
- 300.- dehído, se disuelve en 90 ml metoxietanol por goteo,
 se calienta durante otra hora a esta temperatura y se
 reduce la solución al vacío. El residuo se absorbe me-
 diante metilencloruro, se lava con agua y el disolvente
 se destila. El aceite amarillo restante puede elaborarar
- 305.- se posteriormente sin depurarlo.
 Así se obtiene un rendimiento de 62,0 g.
 b) Fabricación del α -(3,5-dimetoxi-4-tiobutil-bencil)-
 β -(4'-cloroanilino)-acrilnitrilo.
 A 170 ml de isopropanol se añaden 62,3 g.
- 310.- (0,165 Mol) de α -(3,5-dimetoxi-4-tiobutil)- β -morfolino-
 acrilnitrilo y 21,0 g. (0,165 Mol) de p-cloranilina, ca
 lentandolo a 80° C. Después se gotean 140 ml de ácido
 clorhídrico concentrado y se calienta bajo reflujo duran
 te una hora. Adicionando 80 ml de agua y enfriando la
- 315.- solución de reacción, cristaliza en el producto deseado.

Después del lavado de la precipitación se funde el compuesto de 117 a 119° C.

De tal modo se obtiene un rendimiento de 38,0 g.

320.- c) Transformación del α -(3,5-dimetoxi-4-tiobutilbencil)- β -(4'-cloroanilino)-acrilnitrilo con guanidina.

325.- 38,0 g (0,091 Mol) del compuesto según el procedimiento b) y 38,1 g (0,099 Mol) de hidrocloreuro de guanidina se calientan a 80° C. en 200 ml de metoxietanol y después se añaden 64,3 ml (0,353 Mol) de etilato sódico (5,5 molar) por goteo. Después de la adición se calienta bajo reflujo durante 2 horas, se aspira el cloruro sódico producido y se reduce seguidamente al vacío. Al residuo se añaden 50 ml de metanol y se aspira el producto obtenido.

330.- El rendimiento bruto es de 24,0 g.

335.- Para su limpieza se disuelve el producto bruto en 1000 ml de agua con adición de 5 ml de ácido acético, se calienta hasta la ebullición y se añade 1,0 g de carbón activo. Después del filtrado con celita de la solución caliente, se le añaden 7 ml de amoniaco al 25% y se deja cristalizar el producto deseado por enfriamiento.

El rendimiento obtenido es de 19,5 g.

Punto de fusión de 188,7 a 189,2° C.

340.- $C_{17}H_{24}N_4O_2S$ (348,47)

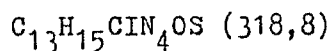
Supuesto: C 58,60% H 6,94% N 16,08% S 9,20%

Resultado: C 58,41% H 6,90% N 15,81% S 8,97%

Ejemplo 5

345.- Fabricación de la 2,4-diamino-5-(3'-cloro-4'-metiltio-5-metoxi)-bencil-piramidina -----

El compuesto se prepara de forma análoga al ejemplo 4. Después del depurado se funde el compuesto de 236,9 a 237,6° C.



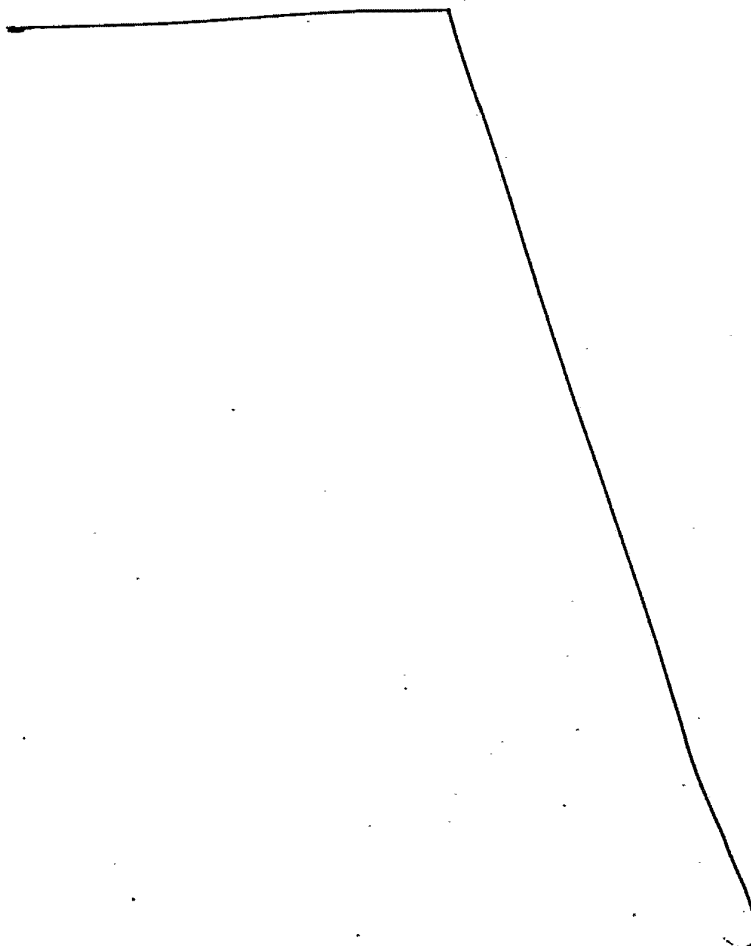
350.-

Supuesto: C 50,24% H 4,86% Cl 11,41% N 18,03%

Resultado: C 50,32% H 5,10% Cl 11,21% N 18,16%

Descrito suficientemente el objeto de la patente de invención que nos ocupa, nos queda señalar se trata de una de sus variadas formas de realización, sin que sus modificaciones de forma, tamaños, materiales empleados, etc., desvirtuen la esencialidad de su objeto.

355.-



N O T A

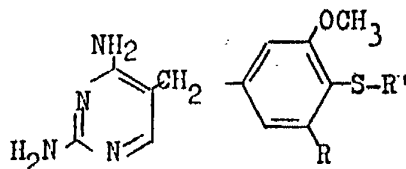
= = = =

La patente de invención descrita recaerá pues, sobre las siguientes reivindicaciones:

360.-

1ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE TIOBENCILPIRIMIDINAS Y SUS COMPUESTOS MEDICAMENTOSOS".

Con la siguiente forma general:

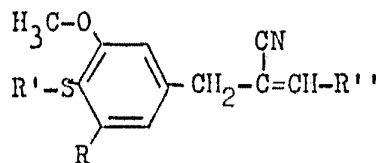


en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi bajo o un átomo halógeno, y R' representa un grupo alquilo, así como sus sales ácidas de adición tolerables farmacológicamente.

365.-

2ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE TIOBENCILPIRIMIDINAS Y SUS COMPUESTOS MEDICAMENTOSOS", según la primera reivindicación, caracterizado por cuanto un -bencil- -substituido acrilnitrilo de la fórmula general (II)

370.-



en la R y R' tienen las significaciones indicadas anteriormente y R'' representa un grupo anilino, morfolimo o un grupo metoxietoxi, se transforma con guanidina bajo calentamiento, el producto de reacción obtenido se aísla convencionalmente y éste se transforma dado el caso en una sal ácida de adición tolerable farmacológicamente.

375.-

380.- 3ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE TIOBEN
CILPIRIMIDINAS Y SUS COMPUESTOS MEDICAMENTOSOS", según
lo anteriormente reivindicado caracterizado por cuanto
como substancia activa se utilizarán además de las
substancias usuales auxiliares y basicas al menos un
compuesto según la formula representada en la primera
reivindicación.

385.-

4ª.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE TIOBEN
CILPIRIMIDINAS Y SUS COMPUESTOS MEDICAMENTOSOS".

Todo ello tal y conforme queda descrito, re-
presentado y reivindicado.

390.-

Esta memoria consta de quince hojas mecanogra-
fiadas y foliadas por una sola de sus caras, contenien-

392.-

do un total de trescientas noventa y dos líneas.

MADRID A 10 ABR. 1978.

MANUEL DE ARPE
P. P.