

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

11	481039	10	A1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		
	16 MAYO 1979		

(RAN 4440/153-002.)

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		78.487	10 Noviembre 1977		Luxemburgo

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D 239/48; A61K 31/505		española nº 474.921 del 8-11-78

64	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,4-DIAMINO-5-BENCIL-PIRIMIDINAS"	

CADUCADO

71	SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.	

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)	

72	INVENTOR (ES)
Ivan KOMPIS y Alexander Eduard WICK	

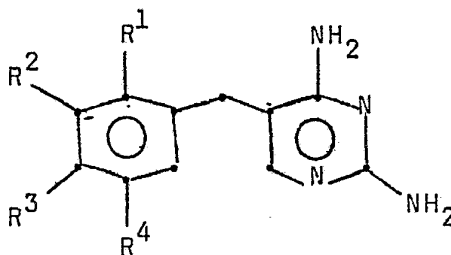
73	TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.	

74	REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial	

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas de la fórmula general

5.



10. en la que

R¹ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆,
R² representa hidrógeno,
R³ representa mercapto, alquiltio de C₁₋₆,
carboxi-alquiltio de C₁₋₆, alcoxilo de

15.

C₁₋₆-alquiltio de C₁₋₆, dimetilcarbamoil-
tio, -S(O)R' o -SO₂R' y

R⁴ representa alquiltio de C₁₋₆, -S(O)R' o
-SO₂R';

o bien

20.

R¹ representa hidrógeno,

R² y R⁴ representan alquiltio de C₁₋₆, -S(O)R' o
-SO₂R' y

R³ representa alcoxilo de C₁₋₆, mercapto,
alquiltio de C₁₋₆, carboxi-alquiltio de C₁₋₆,
dimetilcarbamoiltio, -S(O)R', -SO₂R' o -NR''R''';

25.

o bien

5. R^1 representa hidrógeno,
 R^2 representa alcoxilo de C_{1-6} ,
 R^3 representa mercapto, alquiltio de C_{1-6} ,
carboxi-alquiltio de C_{1-6} , alcoxilo de
 C_{1-6} -alquiltio de C_{1-6} , dimetilcarbamoil-
tio, $-S(O)R^1$ o $-SO_2R^1$ y
 R^4 representa alquiltio de C_{1-6} , $-S(O)R^1$ o
 $-SO_2R^1$;
o bien
10. R^1 representa hidrógeno,
 R^2 representa halógeno,
 R^3 representa alquiltio de C_{1-6} , $-S(O)R^1$ o
 $-SO_2R^1$ y
 R^4 representa alquiltio de C_{1-6} , $-S(O)R^1$ o
 $-SO_2R^1$;
o bien
15. R^1 representa hidrógeno,
 R^2 representa halógeno o alcoxilo de C_{1-6} ,
 R^3 representa mercapto, alquiltio de C_{1-6} ,
carboxi-alquiltio de C_{1-6} , carboalcoxi-
alquiltio de C_{1-6} , ciano-alquiltio de
20. C_{1-6} , alcoxilo de C_{1-6} -alquiltio de C_{1-6} ,
alcoxilo de C_{1-6} -alcoxilo de C_{1-6} -alquil-
tio de C_{1-6} , dimetilcarbamoiltio, $-S(O)R^1$
25. o $-SO_2R^1$ y

R⁴ significa halógeno o alcoxilo de C₁₋₆;

R³ representa alquilo de C₁₋₆ y

R² y R¹ representan, independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ o bien, juntos, alquileno de C₂₋₆ (eventualmente con 1 a 3 enlaces dobles),

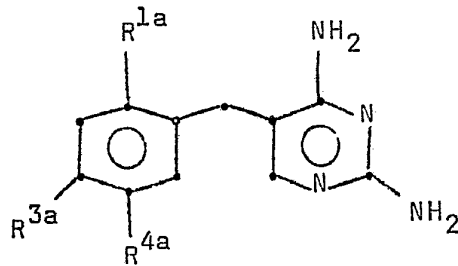
5.

y a sus sales compatibles fisiológicamente a un procedimiento para su preparación y asimismo a preparados farmacéuticos a base de estos compuestos y a la producción de estos preparados farmacéuticos.

10.

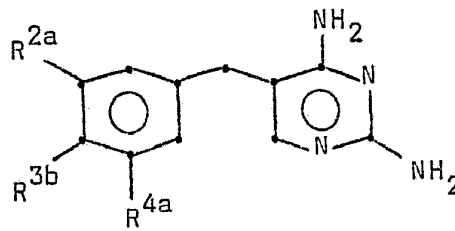
La fórmula general I comprende los grupos de compuestos de las fórmulas I-1 a I-5:

15.



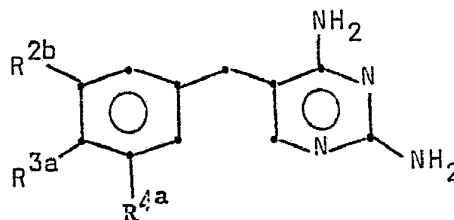
I-1

20.

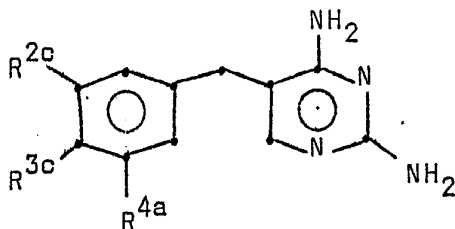


I-2

25.

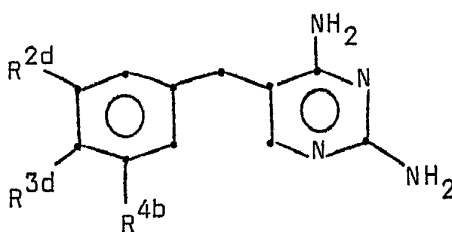


I-3



I-4

5.



I-5

10.

En las fórmulas I-1 a L-5:

15. R^{1a} significa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆
R^{2a} significa alquiltio de C₁₋₆, -S(O)R¹ o SO₂R¹;
R^{2b} significa alcoxilo de C₁₋₆;
R^{2c} significa halógeno;
R^{2d} significa halógeno o alcoxilo de C₁₋₆;
R^{3a} significa mercapto, alquiltio de C₁₋₆,
carboxi-alquiltio de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆-alquil-
tio de C₁₋₆, dimetilcarbamoiltio, -S(O)R¹ o
-SO₂R¹;
20. R^{3b} significa alcoxilo de C₁₋₆, mercapto, alquil-
tio de C₁₋₆, carboxi-alquiltio de C₁₋₆, dimetil-
carbamoiltio, -S(O)R¹, -SO₂R¹ o -NR¹R¹;
R^{3c} denota alquiltio de C₁₋₆, -S(O)R¹ o -SO₂R¹;
25. R^{3d} denota mercapto, alquiltio de C₁₋₆, carboxi-

alquiltio de C₁₋₆, carbalcoxi-alquiltio de C₁₋₆,
ciano-alquiltio de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆-alquil-
tio de C₁₋₆, alcoxilo de C₁₋₆-alcoxilo de C₁₋₆-al-
quiltio de C₁₋₆, dimetilcarbamoiltio, -S(O)R'

5.

o -SO₂R':

R^{4a} significa alquiltio de C₁₋₆, -S(O)R' o -SO₂R';

R^{4b} significa halógeno o alcoxilo de C₁₋₆.

Los sustituyentes R', R'' y R''' tienen el
significado ya indicado anteriormente

10.

Ejemplos de radicales de alquilo de C₁₋₆
son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo
secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo,
prefiriéndose metilo y etilo. Ejemplos de radicales de alquile-
no de C₂₋₆ son etilo, trimetileno, tetrametileno y pentametileno.

15.

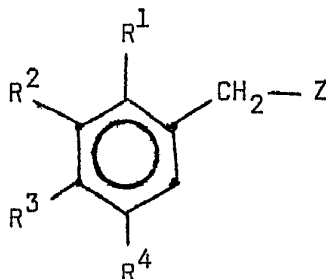
Ejemplos de radicales derivados de éstos que tienen 1 a 3
enlaces dobles son vinileno, propileno, 2-butenileno, 1,3-
-butadienileno, 1,4-pentadienileno o 1,3,5-hexatrienileno.

Los sustituyentes de halógeno son, en particu-
lar, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose el cloro y el bromo.

20.

El procedimiento para la preparación de los
compuestos de conformidad con el invento se caracteriza por-
que

(a) se condensa un compuesto de la fórmula



II

5.

en donde

R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado antes indicado,

Z significa un grupo -C(CN) = CH-Y o -CH(CN)CH₂(OR⁵)₂,

10.

Y significa un grupo partiente y

R⁵ significa alquilo de C₁₋₆,

2-alcoxi etilo de C₁₋₆, 2-feboxi etilo o 2-benci-
loxi etilo, o bien ambos radicales R⁵ juntos re-
presentan alquileno de C₁₋₆,

15.

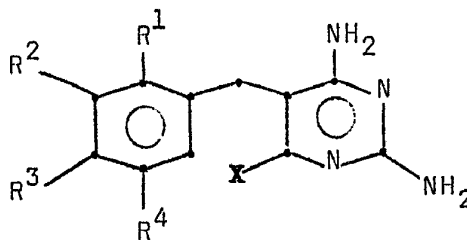
con guanidina o una sal de guanidina,

o bien

(b) se elimina reductivamente el sustituyente

X en un compuesto de la fórmula

20.



III

en donde

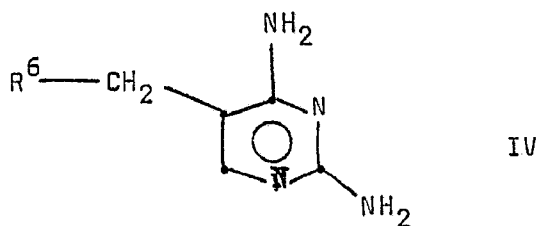
25.

X significa halógeno y

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado,
o bien

(c) (c) para la preparación de un compuesto
de la fórmula I-1 se hace reaccionar una bencilpirimidina subs-
tituida de la fórmula

5.



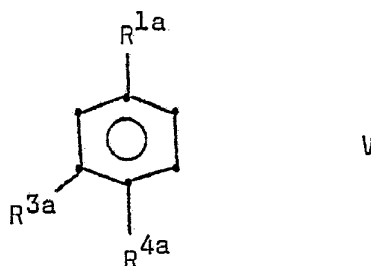
10.

en donde

R^6 significa alcoxilo de C_{1-6} (de preferencia metoxilo), benciloxilo, hidroxilo o halógeno,

con un compuesto de la fórmula

15.



20.

en donde

R^{1a} , R^{3a} y R^{4a} tienen el significado antes indicado,

o bien

(d) se modifica un compuesto de la fórmula I
en los sustituyentes R^2 , R^3 y/o R^4 con métodos generalmente

25. conocidos, y si se desea, se convierte el compuesto obtenido

en una sal fisiológicamente compatible.

- Según la variante a) del procedimiento de este invento, se hace reaccionar con guanidina o con una sal de guanidina un compuesto II. La reacción puede realizarse de manera ya de sí conocida; por ejemplo, en un disolvente orgánico, como un alcohol (metanol, etanol), en dimetilformamida, en sulfóxido de dimetilo o en N-metilpirazolona, a temperatura entre 25 y 200°, de preferencia entre 50 y 170°. En concepto de sales de guanidina pueden emplearse, por ejemplo, el carbonato y el clorhidrato. Ejemplos típicos de los grupos partientes denotados por el símbolo Y en la fórmula II son, verbigracia, los grupos alcoxílicos, como metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc., los grupos de 2-(alcoxilo de C₁₋₆)-etoxilo, como 2-metoxi-etoxilo, 2-etoxi-etoxilo, 2-fenoxi-etoxilo y 2-benciloxi-etoxilo, los grupos de alquiltio, el grupo amínico y los grupos amínicos substituídos por grupos alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como alquilamino, bencilamino, arilamino (por ejemplo, anilino o naftilamino, opcionalmente substituídos), dialquilamino, 1-imidazolilo, pirrolidino, piperidino, piperacino o morfolino. Se prefiere especialmente como grupo partiente el radical anilínico, cuyo anillo fenílico puede estar mono o poli-sustituido por halógeno, alquilo o alcoxilo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de partida II pueden prepararse tal como se representa en el esquema reaccional I, a partir de
- 25.

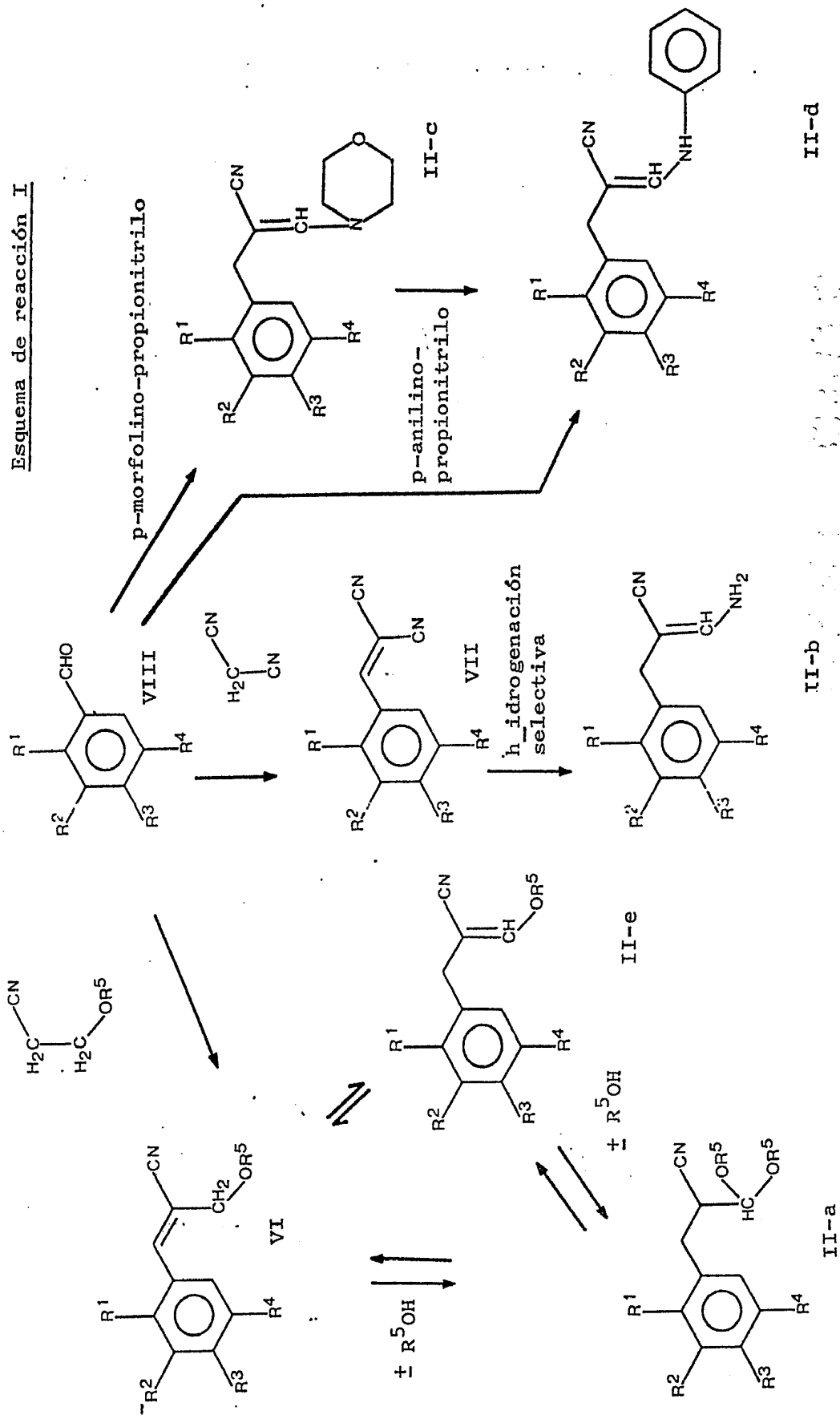
compuestos de la fórmula VIII, y las etapas de reacción individuales pueden llevarse a cabo en analogía a conversiones conocidas.

- Así pues, un aldehído de la fórmula VIII puede hacerse reaccionar, por ejemplo, con un beta-alcoxiopropionitrilo de la fórmula $\text{NC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OR}^5$ para formar un compuesto de la fórmula VI, y puede hacerse reaccionar en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico o tercibutilato potásico y un alcohol tal como metanol, etanol o propanol, para formar un compuesto de la fórmula II-a. El
5. compuesto VI alfa,beta-insaturado está en equilibrio con el
10. compuesto II-e beta,gamma-insaturado correspondiente que puede convertirse con guanidina para formar un compuesto I.

- Cuando un aldehído de la fórmula VIII se hace reaccionar primero con malodinitrilo bajo las condiciones de una condensación de Knoevenagel (opcionalmente en presencia de un catalizador básico), se obtiene un dinitrilo de la fórmula VII que puede convertirse mediante hidrogenación selectiva, por ejemplo con
15. medio mol de borohidruro sódico, en el compuesto II-b.

- Un aldehído de la fórmula VIII puede convertirse por condensación con beta-morfolinopropionitrilo en un
20. compuesto de la fórmula II-c, que puede utilizarse directamente como un material de partida para la conversión según el invento o, y en efecto preferentemente, puede convertirse en primer lugar, sustituyendo el grupo morfolínico por
25. el grupo anilínico, en un compuesto de la fórmula II-d.

Esquema de reacción I

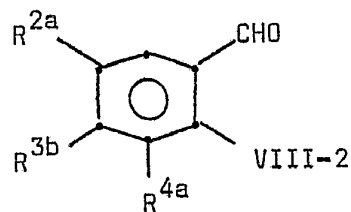
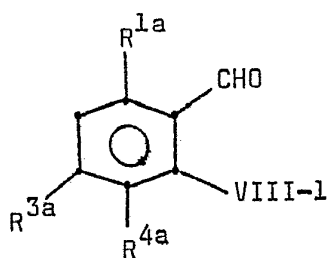


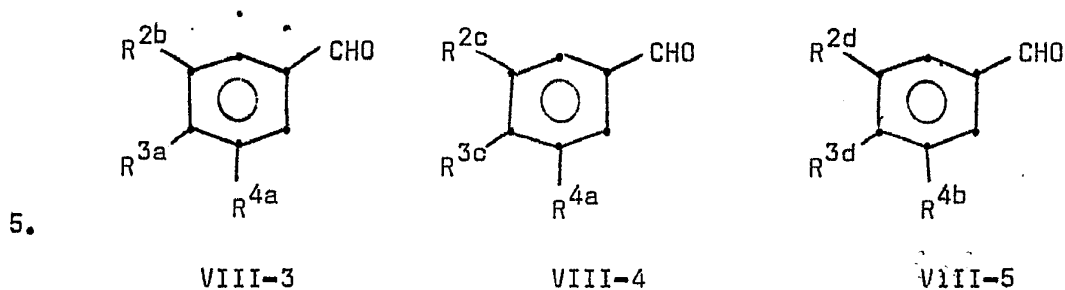
La conversión de VIII en II-d puede llevarse a cabo también directamente con beta-anilino-propionitrilo, si bien la variante morfolino-anilino representa la forma mas conveniente para la preparación de las bencilpirimidinas I, debido a que de este modo pueden obtenerse mejores rendimientos bajo condiciones mas suaves.

Los métodos de preparación de las bencilpirimidinas conteniendo azufre del invento a partir de aldehidos de la fórmula I son en principio análogos a los métodos conocidos para la preparación de las bencilpirimidinas exentas de azufre correspondientes.

Los aldehidos de la fórmula VIII son, con la excepción de 3,4-bis-(metiltio)-benzaldehido (o sea el compuesto VIII-1 con $R^{1a} = \text{hidrógeno}$ y $R^{3a} = R^{4a} = \text{metiltio}$), compuestos nuevos y constituyen asimismo el objeto del presente invento. En analogía con la subdivisión de los compuestos I, los aldehidos VIII pueden dividirse en los sub-grupos VII-1 a VIII-5 siguientes:

20.





En las fórmulas VIII-1- a VIII-5 los substituyentes tienen los significados ya indicados anteriormente.

10. Los aldehidos de la fórmula VIII pueden prepararse a partir de compuestos conocidos según métodos de por sí conocidos, por ejemplo tal como se describe en detalle en los ejemplos 9-18 y tal como se ilustra esquemáticamente en los esquemas de reacción II-V siguientes, o de modo análogo.

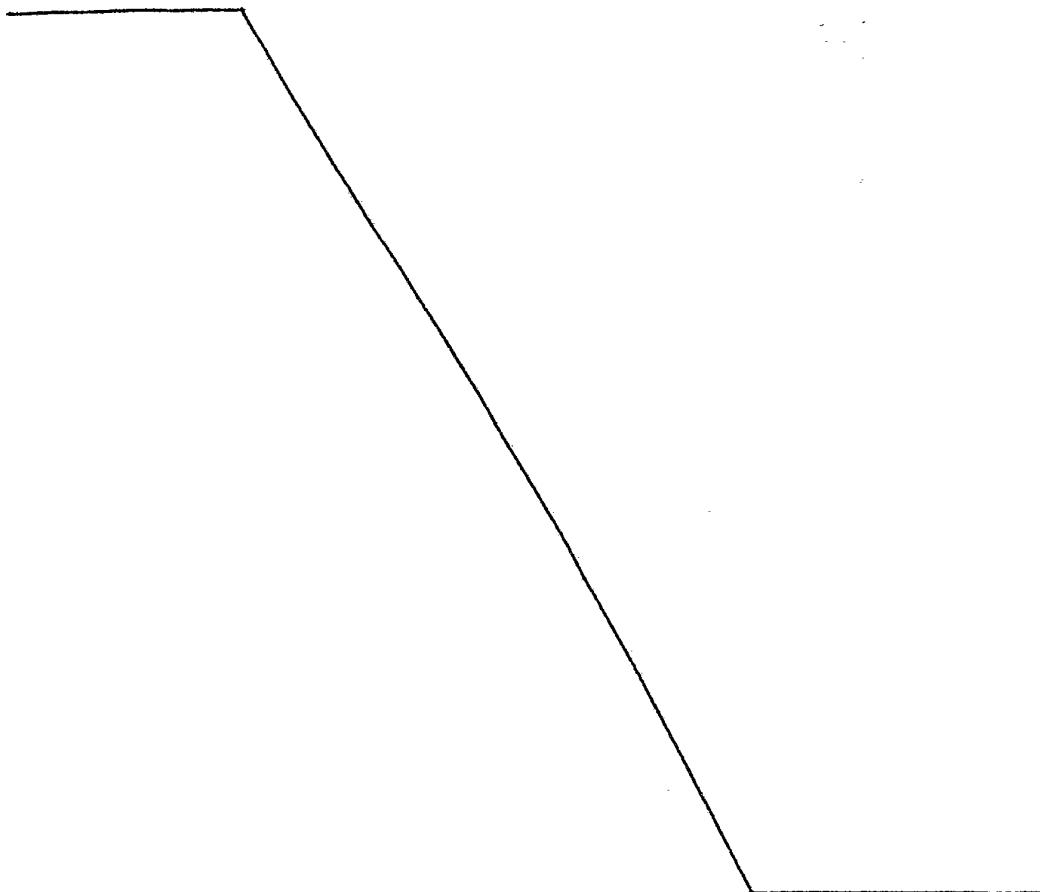
15. Una reacción para la cual no existe hasta ahora ningún paralelo en la literatura y que, por consiguiente, es nueva la constituye la termólisis de un compuesto XXIII para formar un compuesto VIII-5d (véase el esquema reaccional V),

20. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 50° hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. La reacción se cataliza por medio de vestigios de xantogenaros de metal alcalino, por ejemplo xantogenato potásico.

25. La eliminación reductiva del átomo de halógeno X, que es de preferencia un átomo de cloro o de bromo, en un compuesto de la fórmula III según la variante (b) del pro-

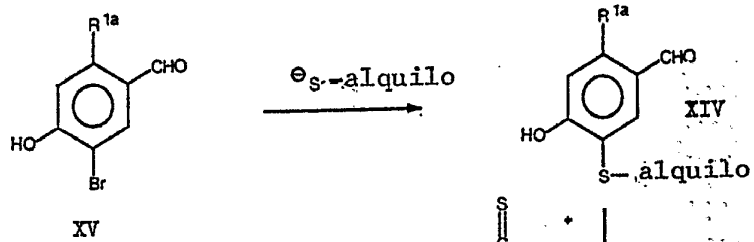
cedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida tratando un compuesto III con agentes reductores apropiados tal como zinc en ácido acético glacial, zinc amalgamado en sosa caústica, o mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de metal notable tal como paladio, y en un disolvente inerte tal como etanol.

Los compuestos de la fórmula III son nuevos y constituyen asimismo el objeto del presente invento. Estos pueden prepararse con métodos similares a los métodos conocidos, que se resumen en el esquema reaccional VI siguiente.

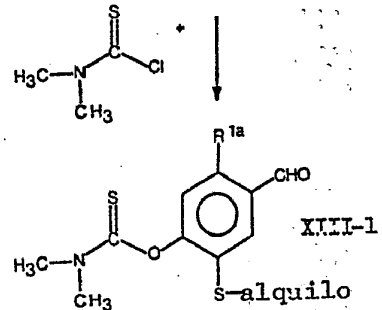


Esquema de reacción II

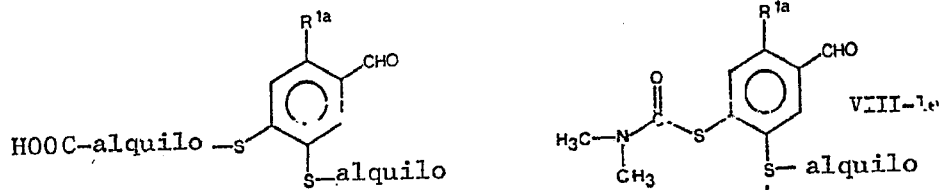
5.



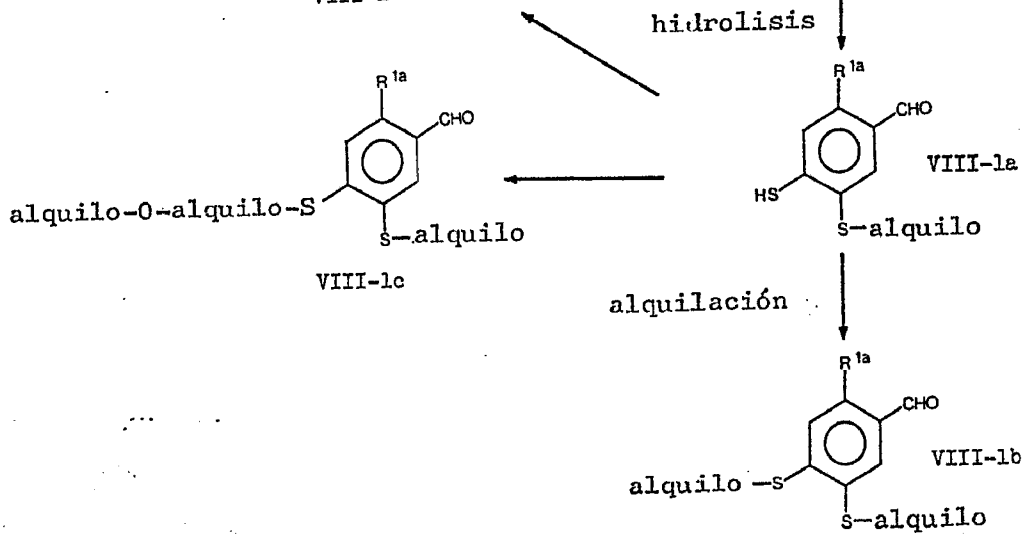
10.



15.

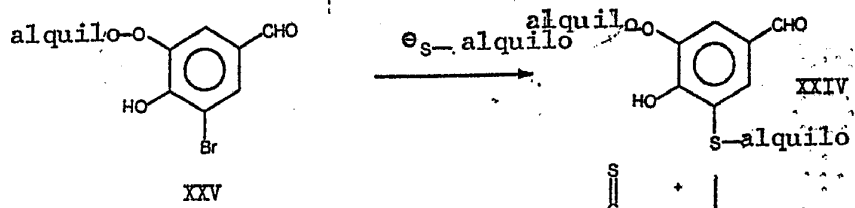


20.

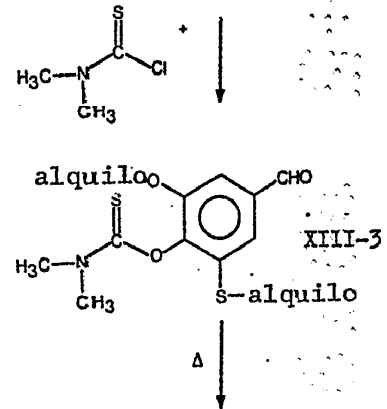


Esquema de reacción IV

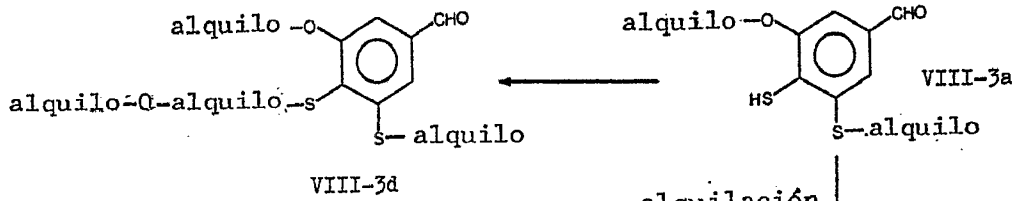
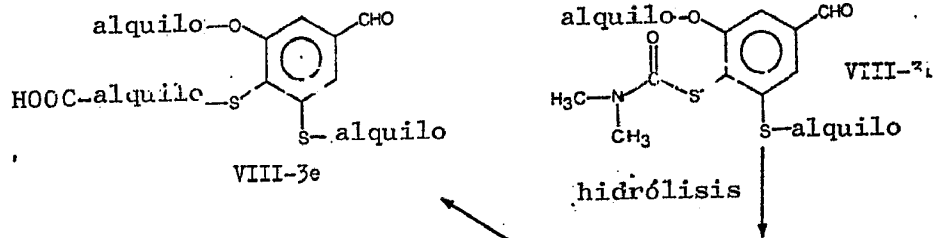
5.



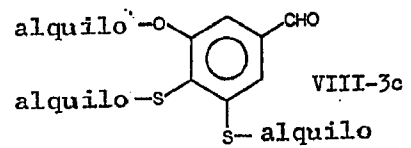
10.



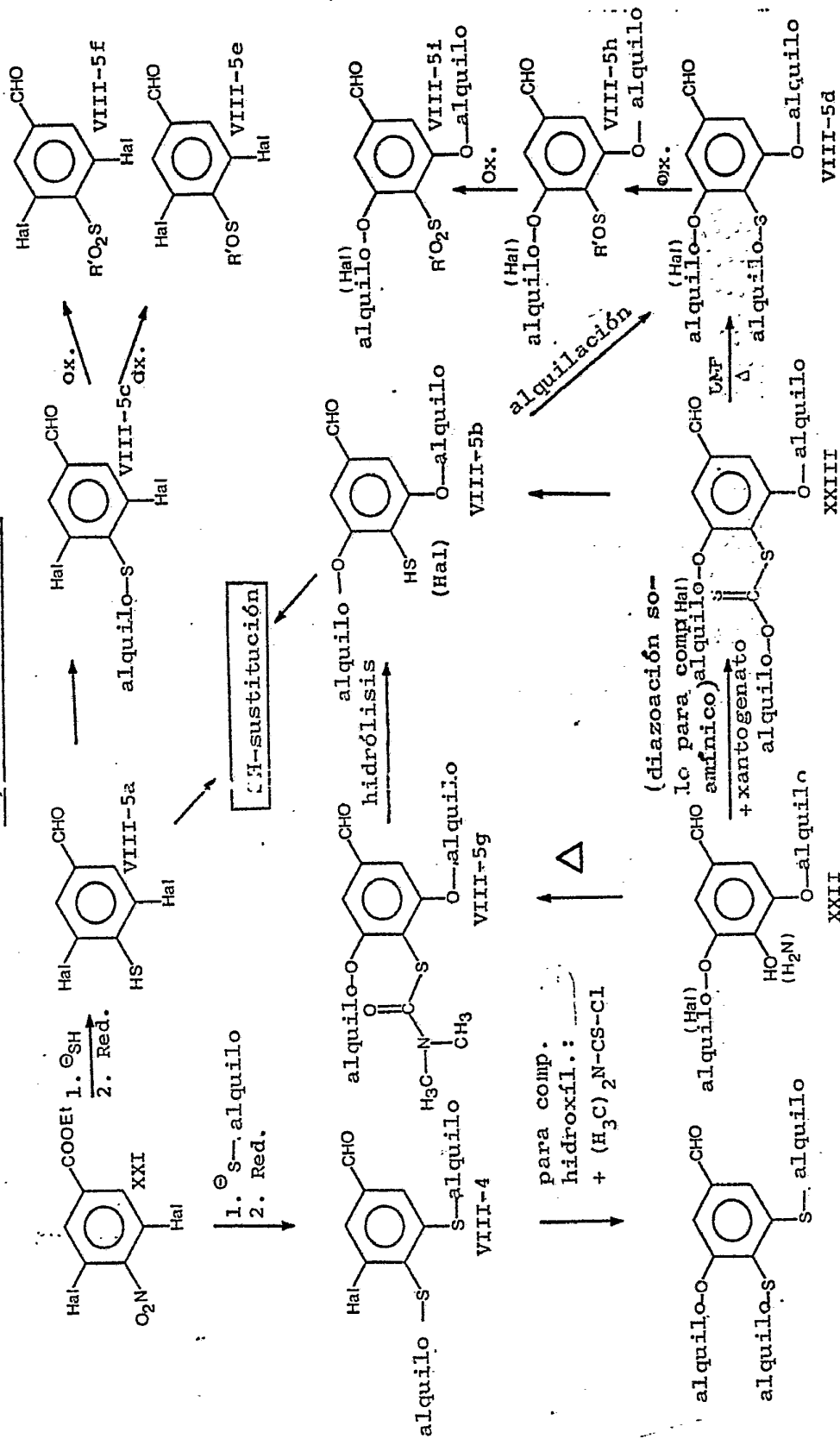
15.



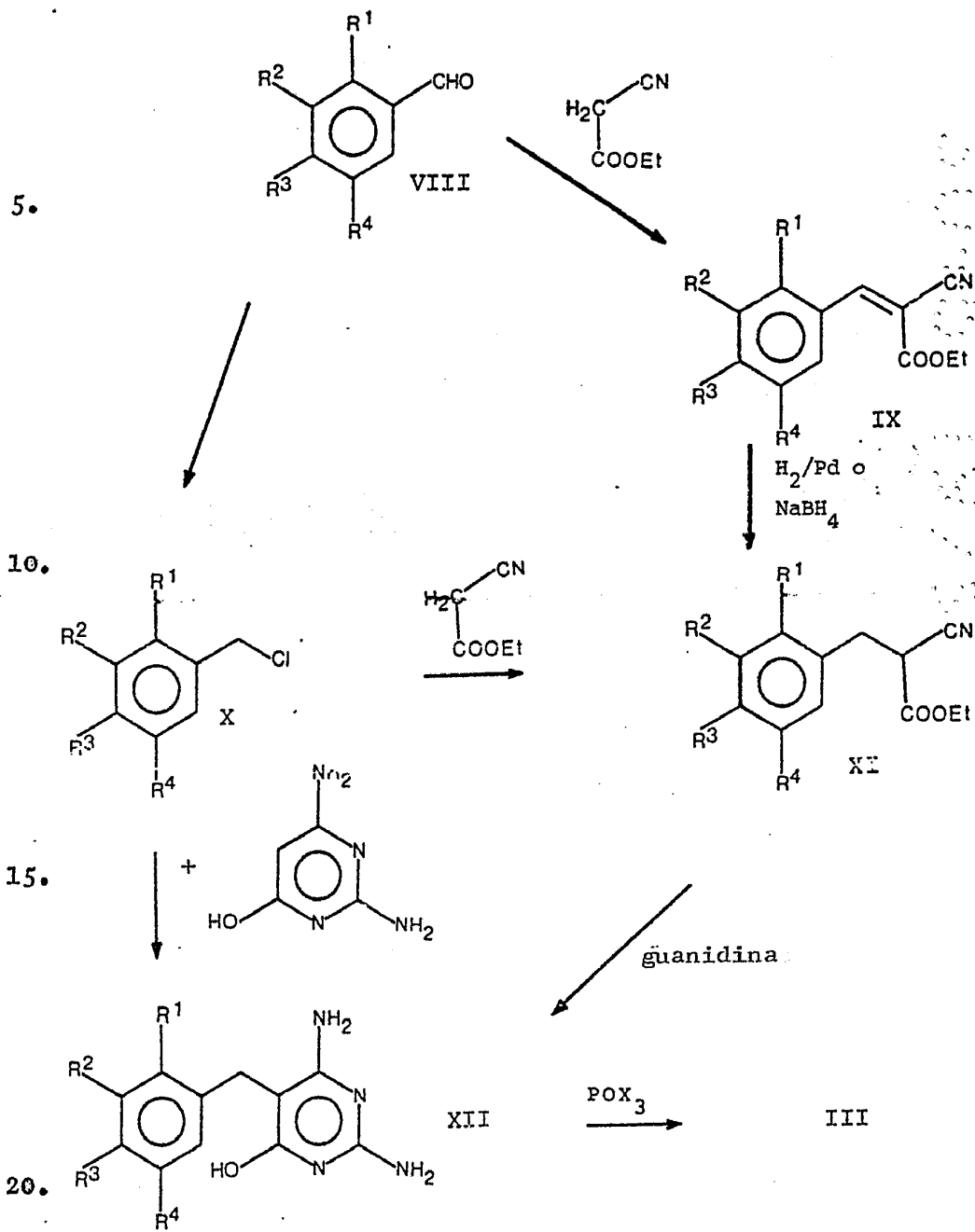
20.



ESQUEMA DE REACCION V



Esquema de reacción VI



La reacción de un compuesto IV con un compuesto V según la variante (c) del procedimiento puede llevarse a cabo en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo ácido ortofosfórico, ácido polifosfórico, ácido halohídrico tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o un ácido orgánico, por ejemplo un ácido acético trihalogenado tal como ácido trifluoroacético.

5.

La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en una gama de temperatura de alrededor de 50 a alrededor de 100°C. En general el ácido inorgánico u orgánico utilizado para la reacción puede servir como disolvente, pero si se desea puede utilizarse también un disolvente orgánico inerte. La sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I-1 así obtenido se separa en la forma usual al término de la reacción y luego se purifica siguiendo métodos de purificación convencionales, tal como cristalización o filtración. La base libre puede obtenerse neutralizando la sal de adición de ácido, por ejemplo con un hidróxido de metal alcalino.

10.

15.

20.

25.

Mientras que los compuestos de partida de la fórmula IV son conocidos, algunos de los compuestos de la fórmula V son compuestos nuevos. Los compuestos nuevos pueden prepararse en forma de por sí conocida a partir de compuestos conocidos, por ejemplo 1,2-dimercaptobenceno, 2-metilmercaptobenceno, 3,4-dimercaptotolueno o 3,4-bis-(metil-

tio)-tolueno o en analogía a la preparación de estos compuestos conocidos, por ejemplo alquilando un grupo mercapto y/u oxidando un grupo alquiltio a un grupo de alquilsulfinilo o alquilsulfonilo. Un compuesto de carboxialquiltio

5. puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto mercapto con un derivado de ácido carboxílico omega-halogenado, tal como un éster o amida, seguido de hidrólisis.

Compuestos específicos de la fórmula I según

10. el invento pueden modificarse también dentro del cuadro de métodos generalmente conocidos en los sustituyentes R^2 , R^3 y/o R^4 , o sea pueden convertirse unos en otros [variante (d) del procedimiento]. Así pues, por ejemplo, un grupo mercapto en un compuesto I puede convertirse con un agente

15. de alquilación en un grupo alquiltio, un grupo de alcoxialquiltio o un grupo de carboxialquiltio. Los grupos de alquiltio pueden oxidarse a grupos de alquilsulfinilo y/o alquilsulfonilo, o éstos pueden reducirse en un método de por sí conocido a grupos alquiltio. El grupo de dimetilcarbamoil-

20. tio puede convertirse, mediante hidrólisis en el grupo mercapto.

Las sales de los compuestos de la fórmula I incluyen sales con ácidos (llamadas sales de adición de ácido), y también, dependiendo del sustituyente en el radical bencílico,

25. sales con bases.

Para la preparación de sales de adición de ácido, en particular de sales que pueden utilizarse en los preparados farmacéuticos, o sea que son fisiológicamente compatibles, pueden utilizarse las sales inorgánicas y orgánicas convencionalmente utilizadas para esta finalidad,

5. tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido levulínico, ácido salicílico, ácido cítrico,
10. ácido isocítrico, ácido adípico, ácido láctico, ácido alfa-cetoflutárico, ácido málico, ácido malónico, ácido glicérico, ácido mevalónico, ácido glucurónico, ácido neuramínico, ácido glutárico, ácido glucárico, ácido aspártico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido
15. lactobiónico, ácido glucoheptónico, ácido glutámico, ácido nocotínico, ácido pantoténico, ácido fólico, ácido adenílico, ácido geranílico, ácido citidílico, ácido inosínico y ácido metansulfónico.

Ejemplos de sales con bases son la sal sódica

20. y potásica.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales tienen actividad antibacteriana. Estos inhiben la reductasa bacteriana del ácido dihidrofólico (DHFR) y potencian, además, la actividad de las sulfonamidas y otros inhibidores de la sintetasa del ácido dihidrofólico.
- 25.


- Ejemplos de sulfonamidas que se potencian con los compuestos de conformidad con el invento son miembros de las series de pirimidina, isoxazol, oxazol y piracina, tal como sulfadiacina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfameracina, sulfaméter, sulfametacina, 6-metoxi-4-sulfanilamidopirimidina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, 3-sulfanilamino-4,5-dimetilisoxazol, sulfamoxol y sulfaleno. Los compuestos de conformidad con el invento se diferencian cuantitativamente de los compuestos conocidos por concentraciones de inhibición inferiores al 50% de la DHFR bacteriana, por ejemplo en el caso de *E. coli*, y por valores Q básicamente superiores (50% de inhibición de la DHFR en ratas/50% de inhibición de la DHFR en *E. coli*), que representa una medida de la selectividad de inhibición de la DHFR bacteriana, así como por una toxicidad inferior.

En la Tabla 1 se resumen datos que ilustran la actividad antibacteriana de algunos compuestos típicos de conformidad con el invento.

Tabla 1

Compuesto I				Actividad in vitro (MIC)	50 % de inhibición de la DHFR (Mx10 ⁻⁸)	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	<i>E. coli</i> 1346	<i>S. aureus</i> Schoch.	<i>E. coli</i>
H	OCH ₃	SCH ₃	OCH ₃	0,02	0,4	0,35
H	OCH ₃	SC ₂ H ₅	OCH ₃	0,04	0,4	0,18
H	OCH ₃	SC ₂ H ₄ OCH ₃	OCH ₃		1,0	9,7

Tabla 1 (Continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	E. coli 1346	S. aureus Schoch.	E. coli
H	SCH ₃		SCH ₃	> 1	4,0	0,52
H	SCH ₃	OCH ₃	Br	0,2	1,0	1,1
H	SCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	0,1	0,78	0,5
H	SCH ₃	OCH ₃	SCH ₃	0,7	0,2	0,72
H	SCH ₃	SCH ₃	SCH ₃	0,2	0,2	0,45
H	H	SCH ₃	SCH ₃		0,7	1,6
CH ₃	H	SCH ₃	SCH ₃	0,7	0,7	1,5

Las bencilpirimidinas de conformidad con el

15. invento puede utilizarse pues como preparados farmacéuticos con una liberación directa o retardada de la sustancia activa, en mezcla con un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apto para aplicación oral, recta o parenteral, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden formularse en forma sólida, por ejemplo de pastillas, pildoras, supositorios o cápsulas; en forma semi-sólida, por ejemplo de ungüentos; o en forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden esterilizarse opcionalmente
- 20.
25. y/o contener otros coadyuvantes tal como conservadores, esta-

bilizadores, agentes humectantes o agentes emulgentes, agentes para mejorar el sabor, sales para variar la presión osmótica, o sustancias tampón. Los preparados farmacéuticos pueden formularse en una forma generalmente conocida por los expertos en el arte.

5, En los preparados en donde los compuestos de conformidad con el invento se aplican en combinación con sulfonamidas, la relación ponderal de los dos componentes entre sí puede variar dentro de amplios límites. La relación puede estar comprendida entre 1:40 u 10:1, y está comprendida, de preferencia, entre 1:5 y 5:1. Una pastilla puede contener, por ejemplo, de 80 a 400 mg de un compuesto I y 400-80 mg de una sulfonamida. En los preparados que contienen un compuesto I en calidad del componente activo único puede servir de guía para una dosis individual de 100 a 1000 mg, la cual, dependiendo de las exigencias, puede administrarse una o mas veces por día.

EJEMPLO 1.

20. Se calentó a 60°C una solución de 36 g de 3,5-dimetoxi-4-metiltiobenzaldehido y 28 g de beta-morfolino-propionitrilo en 300 cc de sulfóxido de dimetilo y se le adicionaron 3,9 g de metilato sódico sólido. Se observó una reacción ligeramente exotérmica y la solución se volvió inmediatamente oscura. Se agitó la solución durante una hora en un baño de aceite (60°C), se enfrió, y se virtió en agua helada.

25.

Luego se extrajo el producto con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente se obtuvo 56 g (99%) de nitrilo de ácido 3,5-dimetoxi-alfa-(morfolinometilen)-4-

5. -(metiltio)-hidrocinámico en forma de un aceite de color amarillo claro (punto de fusión 110-113°C, en acetato de etilo/pentano), que en esta forma se elaboró ulteriormente.

- Se adicionaron 56 g de nitrilo de ácido 3,5-dimetoxi-alfa-(morfolinometilen)-4-(metiltio)-hidrocinámico en 250 cc de isopropanol a una mezcla de 18,6 g de anilina y 11,5 g de ácido acético preparado mientras se enfriaba con hielo. Se calentó la mezcla durante 2 horas bajo reflujo, hacia el final de la reacción se separaron por destilación 100 cc de isopropanol, luego se enfrió la mezcla reaccional a 0°C, se adicionaron 300 cc de agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró por evaporación. Del residuo cristalizó 50 g de nitrilo de ácido alfa-anilinometilen-3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-hidrocinámico bruto. La recristalización en acetato de etilo/pentano dió 40 g (72%) del compuesto con un punto de fusión de 206-210°C.
- 10.
- 15.
- 20.



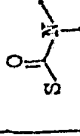
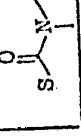
- Se calentó durante 20 horas bajo reflujo una solución de 10,2 g de nitrilo de ácido alfa-anilinometilen-3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-hidrocinámico y 16,6 g de carbonato
- 25.

- de guanidina en 200 cc de etanol, conteniendo 2,15 g de sodio. Se separó el disolvente, se suspendió el residuo en agua helada, y se filtraron por succión los cristales, se lavaron exhaustivamente con agua helada, y se recrystalizaron en etanol caliente. Se obtuvo 7,1 g (77,5%) de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-bencil)-pirimidina, con un punto de fusión de 231-232°C.

EJEMPLO 2.

- En analogía al método descrito en el ejemplo 1, se convirtieron otros aldehidos de la fórmula VIII a través de los compuestos II-c y II-d en los compuestos de la fórmula I. Los resultados se exponen en la Tabla 1.

Tabla 2

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Comp. II-c		Comp. II-d		Comp. I		Observaciones
				Rend. [%]	p.f. [°C]	Rend. [%]	p.f. [°C]	Rend. [%]	p.f. [°C]	
H	OCH ₃	SC ₂ H ₅	OCH ₃	5,3	125-130	5	117-119	4,7	201-203	1) pasado sin purificar a la elaboración ulterior
H	OCH ₃		OCH ₃	4,6	146-149	6,2	135-138	3,0	180-182	
H	SCH ₃		SCH ₃	19,6	152-153	8,5	167-169	4,5	189-191	
CH ₃	H	SCH ₃	SCH ₃	7,73	94-96	10,3	-	5,1	224-225	
H	H	SCH ₃	SCH ₃	2,2	86-88	3,6	136-140	3,75	163-164	
H	SCH ₃	OCH ₃	Br	3,4	aceite	4,5	170-172	2,8	202-204	
H	SCH ₃	OCH ₃	SCH ₃	2,6	aceite	3,9	135-139	2,6	192-193	
H	Br	SCH ₃	H ³⁾	10	108-111	1,75	148-150	0,75	205-207	
H	SCH ₃	SCH ₃	SCH ₃	2,4	143	4,7	171-173	2,1	222-224	
H	H	SCH ₃	H	13,5	167-169	4,5	98-100	2,7	212-213	
H	OCH ₃		H	12	168-172	3,5	173-175	0,4	205-207	2) producto bruto 3) en el comp. VIII R ⁴ = Br
H	OCH ₃		OCH ₃	13	168-172	9,5	68,5	4,85	272-273	

EJEMPLO 3.

- Se calentó durante 18 horas, bajo reflujo, una solución de 1,4 g de 3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-benzaldehído, 0,85 g de beta-metoxipropionitrilo y 0,14 g de metilato sódico en 15 cc de metanol absoluto. Se separó el disolvente, se recogió el residuo en 10 cc de cloruro de metileno y se lavó la solución con agua, se secó y se concentró mediante evaporación. El nitrilo de ácido 3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-alfa-(metoximetilen)-hidrocinámico bruto (1,5 g) obtenido se calentó durante 18 horas bajo reflujo con 0,6 g de clorhidrato de guanidina y 0,35 g de metilato sódico en 5 cc de etanol. Después de separar por destilación el disolvente se purificó el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando en calidad de agente eluyente acetato de etilo/metanol (3:1, v/v), y se recristalizó en metanol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-[3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-bencil]-pirimidina, con un punto de fusión de 240-243°C.

EJEMPLO 4.

- Se calentó en un matraz abierto, con agitación y durante 90 minutos a 120°C, una mezcla de 10,6 g de 3,5-dimetoxi-4-metiltio-benzaldehído, 6,2 g de cianoacetato de etilo y 2 gotas de piperidina. El rendimiento de alfa-ciano-3,5-dimetoxi-4-metiltiocinamato de etilo, punto de fusión 98-100°C (en etanol), fue de 12,0 g (80%).

- Se adicionó, mientras se agitaba, 0,23 g de

borohidruro sódico a una suspensión de 6,0 g de alfa-ciano-
-3,5-dimetoxi-4-metiltiocinamato de etilo en 130 cc de etanol
y 2 gotas de sosa caústica 1N, formándose luego una solución.
Después de 30 minutos se separó por evaporación el etanol a

5. 40°C bajo un vacío de chorro de agua, se recogió el residuo
en éter y se lavó la solución con agua y se filtró a través
de gel de sílice. Se obtuvo, en forma de un aceite incoloro,
5,0 g (79,1%) de alfa-ciano-3,5-dimetoxi-4-metiltiohidrocina-
mato de etilo.

10. En otro experimento se hidrogenó durante
24 horas, bajo presión normal y a la temperatura del ambiente,
una solución de 3 g de alfa-ciano-3,5-dimetoxi-4-metiltio-
cinamato de etilo en 250 cc de metanol y 500 cc de Pd/C al
5%. Después de la elaboración final convencional se aislaron
15. 3,0 g (~100%) de alfa-ciano-3,5-dimetoxi-4-metiltiohidrocina-
namato de etilo.

- Se adicionaron 2,7 g de clorhidrato de gua-
nidina a una solución de 0,7 g de sodio en 60 cc de etanol
absoluto. Después de 30 minutos se filtró la suspensión y
20. se adicionaron al filtrado 4,5 g de alfa-ciano-3,5-dimetoxi-
-4-metiltiohidrocinamato de etilo. Se hirvió la mezcla reac-
cional bajo reflujo durante 18 horas, se evaporó hasta se-
quedad, y se suspendió el residuo en agua y se extrajo tres
veces con 200 cc de acetato de etilo. Se concentró el extrac-
25. to por evaporación y se cristalizó el residuo en metanol. Se

obtuvo 1,8 g (38,5%) de 2,6-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-metil-tiobencil)-4-pirimidinol con un punto de fusión 213-215°C.

- Mientras se agitaba se instilaron 0,73 g de dimetilanilina a una suspensión de 0,96 g de 2,6-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-metiltiobencil)-4-pirimidinol en 7,0 g de oxocloruro de fósforo. Se hirvió la mezcla durante 4 horas mientras se agitaba y se separó por destilación, bajo presión reducida, aproximadamente la mitad del oxocloruro de fósforo en exceso. Al resto se adicionó aproximadamente 10 g de hielo. Luego se dejó reposar la suspensión durante 36 horas a la temperatura del ambiente y se ajustó a pH 10 con solución amoniacal concentrada. La suspensión formada se liberó de dimetilanilina mediante destilación con vapor. Después de enfriarse la suspensión acuosa se filtró por succión el producto bruto sólido, se disolvió en benceno/metanol (4:1, v/v), y se filtró a través de gel de sílice. Después de la separación por evaporación del disolvente se recristalizó en metanol la 2,6-diamino-4-cloro-5-(3,5-dimetoxi-4-metiltiobencil)-pirimidina; punto de fusión 218-221°C.
20. Se adicionaron 150 mg de polvo de zinc a una solución de 167,7 mg de 2,6-diamino-4-cloro-5-(3,5-dimetoxi-4-metil-tiobencil)-pirimidina en 1,6 cc de ácido acético glacial y 10 mg de cloruro mercúrico en 0,2 cc de agua. Se hirvió la mezcla bajo reflujo durante una noche mientras se agitaba.
25. Se filtró en caliente la solución obtenida y se lavó el zinc

sin reaccionar con 0,5 cc de ácido acético glacial. Se diluyó el filtrado con 2 cc de agua y se alcalinizó con solución concentrada de amoníaco mientras se enfriaba. Se extrajo la suspensión tres veces con 5 cc de acetato de etilo, se secó el extracto y se concentró por evaporación y el residuo se recristalizó en metanol. Se obtuvieron 148 mg de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-metiltio-bencil)-pirimidina con un punto de fusión de 231-232°C.

EJEMPLO 5.

10. Se agitó, durante 6 horas, a 100°C, una mezcla de 3,03 g de 3,4-bis-(metiltio)tolueno, 2,8 g de 2,4-diamino-5-metoximetilpirimidina y 15 cc de ácido ortofosfórico. Después del enfriamiento y dilución con 5 cc de agua se instalaron, a 0°C, 45 cc de solución de hidróxido potásico al 50%.
15. Se filtró por succión el producto sólido, se agitó dos veces con agua, se disolvió en metanol y luego se evaporó el disolvente. El residuo (2,5 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/metanol (3:1, v/v) en calidad de agente eluyente. La 2,4-diamino-5-2-metil-4,5-bis(metiltio)-bencil7-pirimidina aislada
20. se recristalizó en metanol; punto de fusión 217-222°C.

EJEMPLO 6.

25. Se disolvieron 3,9 g de 2,4-diamino-5-3,5-dimetoxi-4-(metiltio)bencil7-pirimidina en 90 cc de ácido acético, se adicionó 1,3 g de peróxido de hidrógeno al 30 % y

se agitó la mezcla durante 3 horas a la temperatura del ambiente. Luego se vertió la solución sobre agua helada y se alcalinizó con solución concentrada de amoníaco. El precipitado cristalino se filtró por succión y se recristalizó en metanol/cloruro de metileno. Se obtuvo 2,8 g (70%) de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-(metilsulfinil)-bencil)-pirimidina en forma de cristales de color amarillo claro con un punto de fusión de 288-289°C.

EJEMPLO 7.

10. Se agitó durante 24 horas, a la temperatura del ambiente, 610 mg de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-(metilsulfinil)-bencil)-pirimidina, disuelto en 15 cc de ácido acético glacial y 1 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Luego se vertió la mezcla sobre hielo, se alcalinizó con solución concentrada de amoníaco y se filtró por succión el precipitado cristalino, se lavó bien con agua y se secó; rendimiento: 580 mg (85%) de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-(metilsulfinil)-bencil)-pirimidina, punto de fusión 297-298°C (con descomposición).

20. EJEMPLO 8.

25. Se calentó en 80 cc de acetona, durante 16 horas y bajo reflujo, 9 g de clorhidrato de 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-mercaptobencil)-pirimidina, 4,1 g de carbonato potásico y 2,5 g de sulfato de dimetilo. Se filtró la solución reaccional, se separó el disolvente y se recogió el residuo

en acetato de etilo y se lavó con agua. Con la concentración de la solución secada mediante evaporación cristalizaron 2,7 g (88%) de 2,4-diamino-5-3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-bencil-7-pirimidina incolora con un punto de fusión de 230-232°C.

5. EJEMPLO 9.

10. Se instiló una solución de 23 g de nitrito sódico en 60 cc de agua a una suspensión, mantenida a 0-5° de 63,3 g de 4-amino-3,5-dimetoxibenzoato de metilo en 300 cc de agua y 75 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se instiló la solución ahora límpida y de color naranja en una solución enfriada por hielo y agitada vigorosamente de 80 g de metil-xantogenato potásico en 300 cc de agua, con lo que se observó una intensa evolución de gas. Después de agitarse durante 4 horas a la temperatura del ambiente se extrajo el
15. producto con acetato de etilo y se lavó el extracto con solución de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Del residuo restante, después de evaporación, se obtuvieron 54 g (60%) de 5-4-(metoxicarbonil)-2,6-dimeroxifenil-0-metilditiocarbonato bruto, con un punto de fusión de 113-115°C.
20. Se agitó durante una hora, a 100°C, una mezcla de 29 g de 5-4-(metoxicarbonil)-2,6-dimetoxifenil-0-metilditiocarbonato y 2 g de metil-xantogenato potásico en 450 cc de dimetil formamida. Luego se separó el disolvente bajo presión reducida y se recogió el residuo en acetato de etilo.
25. Después de lavado con agua y solución saturada de clo-

ruro sódico se secó el residuo sobre sulfato sódico y se separó el disolvente. El residuo, después de recristalización en ciclohexano, dió 18,8 g (81%) de 3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-benzoato de metilo en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 86-88°C.

Se instilaron 50 g de morfolina en 200 cc de tolueno en una solución, enfriada a 0°C, de 150 g de dimetoxietoxi-alanato sódico (70% en tolueno) en 150 cc de tolueno. Luego se agitó la solución límpida a 0°C y se instiló mientras se agitaba, en una solución, enfriada a -20°C, de 30 g de 3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-benzoato de metilo en 700 cc de tolueno. Se agitó la mezcla durante 5 horas mas y luego se adicionaron lentamente 100 cc de agua, se adicionaron 100 cc de ácido clorhídrico 3N y por último se separaron las fases en un embudo separador. Se extrajo la fase acuosa por dos veces con acetato de etilo mientras que las fases orgánicas se lavaron con solución de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración de la solución dió 26 g de un aceite amarillo que cristalizó por completo y, después de recristalización en acetato de etilo/pentano, ofreció 21 g (78%) de 3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-benzaldehido con un punto de fusión de 54-56°C.

EJEMPLO 10

De modo análogo al descrito en el ejemplo 9 se convirtieron 21,1 g de 4-amino-3,5-dimetoxibenzoato de me-

tilo en 19 g (68%) de S-4-metoxicarbonil)-2,6-dimetoxifenil-7-0-etilditiocarbonato con un punto de fusión de 84-86°C, y éste se convirtió ulteriormente con rendimiento del 90%, en 3,5-dimetoxi-4-etiltiobenzoato de metilo con un punto de fusión de 50-52°C.

5. Se instiló, durante 10 minutos, 120 cc de una solución de hidruro de diisobutil-aluminio al 20% en una solución de 10,8 g de 3,5-dimetoxi-4-(etiltio)-benzoato de metilo en 100 cc de éter absoluto agitado a 0°C. Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas mas a 0-5°C, se instilaron lentamente 100 cc de agua seguido de 150 cc de ácido clorhídrico 3N y se recogió el producto en éter y se lavó hasta neutralidad. Se secó la solución sobre sulfato sódico, se separó el disolvente y se recogió el aceite amarillo restante (11,2 g) en 100 cc de cloruro de metileno y se agitó la solución a la temperatura del ambiente en presencia de 15 g de dióxido de manganeso. Después de 3 horas se adicionaron 15 g mas de dióxido de manganeso. Luego se agitó la mezcla resultante durante 3 horas, se filtro a través de un medio filtrante a base de tierra de diatomáceas y luego se concentró el filtrado mediante evaporación. El residuo, cristalizado en éter/pentano, dió 9,2 g (96,5%) de 3,5-dimetoxi-4-(etiltio)-benzaldehido en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 38-39°C.

25. EJEMPLO 11.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 9 se convirtieron 21,1 g de 4-amino-3,5-dimetoxibenzoato de metilo en 23 g (66%) de S-[4-(metoxicarbonil)-2,6-dimetoxifenil]-O-(2-metoxietil)-ditiocarbonato de punto de fusión 86-88°C,
5. éste se convirtió ulteriormente, con un rendimiento del 42%, en 3,5-dimetoxi-4-(2-metoxietiltio)-benzoato de metilo de punto de fusión 56-58°C, y por último se redujo a 3,5-dimetoxi-4-(2-metoxietiltio)-benzaldehído (rendimiento 88%).

EJEMPLO 12.

10. Se adicionó en porciones a 15-30°C, bajo atmósfera denitrógeno y mientras se agitaba y enfriaba con agua helada, 48 g de 3,5-dibromo-4-nitrobenzoato de etilo a una suspensión de mercaptiuro sódico preparada a partir de 35,5 g de una dispersión de hidruro sódico al 55% en aceite mineral y 270 cc de dimetilformamida y 39,6 g de metil-mercaptano en 190 cc de dimetilformamida. Se agitó la mezcla durante 4 horas a la temperatura del ambiente, se virtió en 4 litros de agua, se combinaron los cristales precipitados con los extractos etéreos del filtrado y se separó el disolvente. La
15. recristalización del residuo en éter/éter de petróleo dió 10,2/g de 3,4,5-tris-(metiltio)-benzoato de etilo. Se enfrió el filtrado acuoso obtenido durante la elaboración final y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y el material sólido se filtró por succión y se secó. Después de este
20. rificación con etanol/HCl se obtuvieron 28 g de una mezcla de
- 25.

3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-benzoato de etilo y 3,4,5-tris-(metiltio)-benzoato de etilo (relación ponderal aproximada 1:1), la cual se separó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno en calidad de agente eluyente. Se obtuvieron 13,8 g (32%) de 3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-benzoato de etilo de punto de fusión 69-71°C y 12,8 g (en total 23 g, o sea 60%) de 3,4,5-tris-(metiltio)-benzoato de etilo de punto de fusión 89-93°C.

Con la esterificación de la mezcla con metanol/HCl y elaboración final de modo análogo se obtuvo 3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-benzoato de metilo de punto de fusión 105-106°C y 3,4,5-tris-(metiltio)-benzoato de metilo de punto de fusión 122-124°C.

De modo similar al descrito en el ejemplo 10 se redujo luego 35,9 g de 3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-benzoato de metilo, con rendimiento del 62%, a 3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-benzaldehído y se redujeron 24,1 g de 3,4,5-tris-(metiltio)-benzoato de metilo, con rendimiento del 58%, a 3,4,5-tris-(metiltio)-benzaldehído de punto de fusión 160-161°C.

En otra modalidad 3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-benzoato de metilo y 3,4,5-tris-(metiltio)-benzoato de metilo se prepararon como sigue:

(a) Se adicionaron en porciones, a 15-25°C, bajo atmósfera de nitrógeno y mientras se agitaba y enfriaba

- con agua helada, 1,76 g de 4-nitro-3,5-dibromobenzoato de etilo a una suspensión de mercaptiuro sódico preparado a partir de 0,55 g de dispersión de hidruro sódico al 55% (en aceite mineral) en 10 cc de dimetilformamida y 1 cc de metil-
5. -mercaptano en 6 cc de dimetilformamida. Luego se agitó la mezcla reaccional durante 20 minutos a la temperatura del ambiente, se evaporó hasta sequedad bajo un alto vacío a 45°C, se adicionaron 30 cc de agua al residuo y éste se extrajo luego con éter. Se secó el extracto etéreo, se filtró y se concentró mediante evaporación. Después de recristalización en n-heptano caliente se obtuvo del residuo 1,5 g (945) de 3-bromo-4,5-bis-(metiltio)-benzoato de etilo de punto de fusión 72-83°C.
- 10.
15. (b) Se adicionaron en porciones a 15-25°C bajo atmósfera de nitrógeno y mientras se agitaba y refrigeraba con agua helada, 28 g de 4-nitro-3,5-dibromobenzoato de etilo a una suspensión de mercaptiuro sódico preparada a partir de 20,7 g de dispersión de hidruro sódico al 55% (en aceite mineral) en 160 cc de dimetilformamida y 27 cc de metil-
20. mercaptano en 110 cc de dimetilformamida. Luego se agitó la mezcla reaccional durante 4 horas a la temperatura del ambiente, se evaporó hasta sequedad bajo alto vacío a 45°C, se adicionaron 750 cc de agua al residuo y éste se extrajo 5 veces con éter, cada vez con 150 cc de éter. Se secó el extracto etéreo, se
25. filtró y se concentró mediante evaporación. Después de re-

cristalización en n-heptano caliente se obtuvo del residuo 3,4,5-tris-(metiltio)-benzoato de etilo de punto de fusión 90-92°C.

EJEMPLO 13.

5. Se adicionaron 20 cc de metil-mercaptano a una suspensión enfriada a 0°C, de 10,8 g de metilato sódico en 150 cc de metanol. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C y se adicionaron 13,6 g de 3,5-dibromo-4-nitró benzoato de etilo, resultando una suspensión espesa. Después
10. de 5 minutos se concentró la mezcla reaccional por evaporación, se extrajo el residuo con éter, y se lavó el extracto con agua. Después de recristalización en metanol se obtuvieron 13 g (92%) de 3,5-dibromo-4-(metiltio)-benzoato de metilo de punto de fusión 101-102°C.
15. De modo análogo al descrito en el ejemplo 10 se redujeron 14,7 g de 3,5-dibromo-4-(metiltio)-benzoato de metilo, con rendimiento del 83%, a 3,5-dibromo-4-(metiltio)-benzaldehído de punto de fusión 87-89°C.

EJEMPLO 14.

20. Se mantuvo a 100°, durante una hora, una mezcla de 22 g de 4-amino-3,5-dibromo benzoato de etilo, 100 cc de ácido acético y 14,4 g de 2,5-dietoxitetrahydrofurano y luego se concentró mediante evaporación bajo presión reducida. Se recogió el residuo en acetato de etilo, la solución se lavó primero con solución de bicarbonato sódico y luego con so-
- 25.

- lución de cloruro sódico, y por último se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 20 g (60%) de 3,5-dibromo-4-pirrolo-benzoato de etilo de punto de fusión 106-107°C en éter/éter de petróleo. Se instilaron 18,5 g de
5. este compuesto en 40 cc de dimetilformamida caliente a una solución, agitada a la temperatura del ambiente, de mercaptiuro de metilo (preparada a partir de 6 g de hidruro sódico y aproximadamente 15 g de metil-mercaptano en dimetilformamida) en 100 cc de dimetilformamida. Se agitó la solución resultante
10. durante 16 horas mas a la temperatura del ambiente, se concentró mediante evaporación, se recogió en acetato de etilo, se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se reconcentró por evaporación. El residuo se esterificó en
15. etanol/HCl y luego se concentró la solución mediante evaporación. Después de la adición de hexano, del residuo disuelto en éter se obtuvo 8,8 g (57%) de 3,5-bis-(metiltio)-4-pirrolo-benzoato de etilo cristalino, punto de fusión 108-109°C.

De modo similar al descrito en el ejemplo

20. 10 se redujo luego 21 g de 3,5-bis-(metiltio)-4-pirrolo-benzoato de etilo, con rendimiento del 67%, a 3,5-bis-(metilio)-4-pirrolo-benzaldehido de punto de fusión 146-148°C.

EJEMPLO 15.

25. Se instilaron 6,2 cc (5,0 g) de metil-mercaptano a una suspensión, agitada a 0°C, de 4,7 g de hidruro

- sódico (50%), liberado del aceite mediante dos lavados con pentano, en 100 cc de dimetilformamida. Al cabo de 15 minutos se instilaron 12,25 g de 3,5-dimetoxi-4-bromobenzaldehido en 50 cc de dimetilformamida. La solución parda, que se volvió de color mas claro, se agitó durante media hora a la temperatura del ambiente, se virtió sobre agua helada y luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, ácido clorhídrico 1N frio y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y el aceite amarillo restante, después de separación del disolvente, se cristalizó en metanol. Rendimiento 8,9 g (84%) de 3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-benzaldehido de punto de fusión 55-56°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 16.

- Se instiló, mientras se agitaba y a 0-5°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 18 g de metil-mercaptano en 70 cc de dimetilformamida a una suspensión de 16,5 g de hidruro sódico (55%) en 200 cc de dimetilformamida. Después de 30 minutos de agitación a la temperatura del ambiente se adicionaron 1,5 g de cloruro cuproso seguido de 21 g de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzaldehido. Se agitó la mezcla reaccional durante 68 horas a 120°C, se adicionó 1,5 g mas de cloruro cuproso y luego se agitó la mezcla reaccional durante 20 horas mas a 150°C. Luego se concentró la mezcla por evaporación en un alto vacío, se recogió el residuo en solución de NaCl al 10% y a continuación se filtró la solu-
- 15.
- 20.
- 25.

- ción a través de tierra de diatomáceas. Se extrajo la fase acuosa con éter, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, mientras se enfriaba, y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos de acetato de etilo lavados con agua y se concentraron mediante evaporación, se disolvieron 9 g de la mezcla obtenida (en total 14 g) en 90 cc de acetona y se adicionaron 10,7 g de carbonato potásico. A la suspensión resultante se adicionaron 7,5 cc de sulfato de dimetilo. Se agitó la mezcla reaccional durante 18 horas a 50°C y luego se filtró por succión y se lavaron las sales inorgánicas con acetona y se concentró el filtrado por evaporación. Se disolvió el residuo de la evaporación en acetato de etilo, se lavó en sucesión con amoníaco concentrado y agua, y se separó utilizando heptano/acetona (7:1, v/v). Se eluyó primero 3-bromo-5-metil-tio-anisaldehído de punto de fusión 54-56°C, rendimiento de 3,5 g, seguido de 3,5-bis-(metil-tio)-anisaldehído de punto de fusión 84-86°C (en n-heptano), rendimiento 2,6 g.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 17.

20. Se instiló, durante 20 minutos, 27,3 g de 1-metil-3,4-ditiofenol (preparado a partir de ácido 4-metilantranílico según Synthesis 1976, 471) en 110 cc de etanol, a una solución de 23 g de hidróxido potásico al 85% en 190 cc de etanol. Al cabo de 45 minutos se adicionó a la solución 49,6 g de yoduro de metilo en 70 cc de etanol, se
- 25.

separó por filtración el KI que había precipitado después de 30 minutos de agitación, se separó por evaporación el etanol y se destiló el 3,4-bis-(metiltio)-tolueno obtenido a 95-98°C/1 mm de Hg. Rendimiento 30,0 g (93%), punto de fusión 38-39°C (heptano).

5.

Se instilaron 21,6 g de oxiclورو de fósforo, a 15-20°C, a una solución de 37 g de 3,4-bis-(metiltio)-tolueno en 20 cc de N-metilformanilida y se agitó la solución durante 24 horas a 55°C. Luego se adicionó una suspensión de 9,6 g de N-metilformanilida y 10,8 g de oxiclورو de fósforo a la solución reaccional, la cual se agitó durante 24 horas mas a 55°C. Se adicionó agua a la mezcla enfriada, se extrajo ésta con éter, se secaron los extractos combinados y se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando benceno. Se obtuvieron 14,7 g de 3,4-bis-(metiltio)-6-metilbenzaldehido de punto de fusión 51-52°C (heptano).

10.

15.

De modo análogo, a partir de 1,3-ditiofenol, se obtuvo 1,2-bis-(metiltio)-benceno con un rendimiento del 83% y se convirtió en 3,4-bis-(metiltio)-benzaldehido de punto de fusión 50°C con rendimiento del 39%.

20.

EJEMPLO 18

Se adicionó, en porciones, 18 g de siringaldehido seguido de 15 g de cloruro de dimetiltiocarbamoilo a una suspensión, agitada a 0°C, de 2,64 g de hidruro sódico en

25.

- 150 cc de dimetilformamida de modo que la temperatura interna no excediera de 10°C. Luego se agitó la mezcla reacción durante 4 horas a la temperatura del ambiente, se recogió en acetato de etilo, se lavó en sucesión con ácido clorhídrico 3N frío, sosa caústica 1N y solución saturada de cloruro sódico, y se secó. Después de la adición de hexano, de la solución concentrada mediante evaporación cristalizó 16,2 g (60%) de O-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-N,N-dimetil-tiocarbamato de punto de fusión 173-176°.
- 5.
10. Se calentó durante 2 horas a 220°C 14,5 g de O-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-N,N-dimetiltiocarbamato, se enfrió y se cristalizó en acetato de etilo/hexano. Se obtuvieron 12,1 g (83%) de S-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-N,N-dimetiltiocarbamato de punto de fusión 183-186°C.
15. Este compuesto se convirtió mediante hidrólisis básica en el 3,5-dimetoxi-4-mercapto-benzaldehido.
- De modo análogo, a partir de vanillina, se preparó O-(4-formil-2-metoxifenil)-N,N-dimetil-tiocarbamato de punto de fusión 114-115°C con rendimiento del 78,5% y luego se
20. convirtió en S-(4-formil-2-metoxifenil)-N,N-dimetil-tiocarbamato de punto de fusión 109-110°C con rendimiento del 83% y por último se hidrolizó a 4-mercapto-3-metoxibenzaldehido.

EJEMPLO 19

25. Se calentó durante 16 horas, bajo reflujo y bajo atmósfera de argón, una suspensión de 1,6 g de 2,4-dia-

- mino-5-4-(N,N-dimetil-carbamoyltio)-3,5-dimetoxibencil-7-pirimidina en 25 cc de metanol y 25 cc de sosa cáustica 3N, con lo que se formó una solución límpida. Se filtró por succión el precipitado cristalino que se separó con el enfriamiento y se disolvió en 20 cc de agua y 10 cc de metanol. Se adicionaron 500 mg de borohidruro sódico a la solución, ésta se dejó reposar una hora y luego se acidificó a pH. 3 con ácido clorhídrico 3N y los cristales formados se filtraron por succión y se secaron bajo alto vacío. Se obtuvo 0,8 g (62%) de clorhidrato de 2,4-diamino-5-(4-mercapto-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina de punto de fusión 275-277°C.

EJEMPLO 20.

- Se adicionaron 86 g de clorhidrato de guanidina a una solución de 20,7 g de sodio en 250 cc de metanol.
15. La solución, después de filtración, se instiló a 95°C durante 30 minutos a una solución de 98 g de nitrilo de ácido 3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-alfa-(2-metoxietoximetilen)-hidrocinámico recién preparado en 250 cc de éter monometílico de etilenglicol, separándose por destilación de forma continua el metanol. Se elevó la temperatura durante 20. una hora a 120°C y durante este tiempo se separaron por destilación 200 cc del disolvente bajo presión reducida. Luego se enfrió la mezcla reaccional a 0°C y se adicionaron 400 cc de agua. Se filtró por succión el precipitado 25. cristalino y luego se lavó consecutivamente con agua, etanol

y éter. Rendimiento: 59 g de 2,4-diamino-5-3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-bencil-7-pirimidina incolora de punto de fusión 219-223°C.

El material de partida se preparó como sigue:

5. Se instilaron 71 g de beta-metoxi-etoxipro-pionitrilo a una solución de 3,5 g de sodio en 500 cc de éter monometílico de etilenglicol anhidro. Se calentó la solución a 90°C y se adicionó en porciones, mientras se agitaba, 106 g de 3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-benzaldehído. Se calentó la mezcla reaccionar hasta 125°C, separándose por destilación 50 cc del disolvente. Se separó el disolvente residual bajo presión reducida a 65°C y se recogió el residuo en cloruro de etileno y se lavó 3 veces, cada vez con 300 cc de agua. Se extrajeron las fases acuosas dos veces con 300 cc de cloruro de etileno y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad. Se destiló bajo alto vacío a 200°C el aceite oscuro (155 g) obtenido y dió 98 g (60%) de nitrilo de ácido 3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-alfa-(2-metoxi-etoximetilen)-hidrocinámico en forma de un aceite amarillo viscoso, que pasó inmediatamente a la elaboración ulterior.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 21

25. Se adicionaron 1,35 g de metilato sódico a una solución de 5,3 g de 3,5-dimetoxi-4-(metiltio)-benzaldehído y 3,1 g de beta-imidazolil-propionitrilo en 50 cc de eta-

5. nol y luego se calentó durante 5 horas bajo reflujo. A la solución parda se adicionó una suspensión de 4,8 g de clorhidrato de guanidina y 2,7 g de metilato sódico en 50 cc de etanol. Se separó por destilación el etanol y luego se agitó el residuo durante 90 minutos a 100°C. Se suspendió la mezcla reaccional en agua y se filtró y el filtrado se concentró mediante evaporación y se recristalizó el residuo en etanol/éter. Se obtuvo, en forma de cristales de color amarillo claro, 3,6 g (48%) de 2,4-diamino-5- $\sqrt{3}$,5-dimetoxi-4-(metiltio)-bencil $\sqrt{7}$ -pirimidina de punto de fusión 224-227°C.
- 10.

EJEMPLO 22.

15. Se adicionó 0,6 g de peróxido de hidrógeno (30%) a una solución de 1,6 g de 2,4-diamino-5- $\sqrt{4}$ -(etiltio)-3,5-dimetoxibencil $\sqrt{7}$ -pirimidina en 30 cc de ácido acético y se agitó la mezcla durante 4 horas a la temperatura del ambiente. Luego se virtió la mezcla sobre hielo, se ajustó a pH 10 con solución de amoníaco concentrada y se filtraron por succión los cristales precipitados. Después de recristalización en metanol/éter, se obtuvo 1,45 g (86%) de 2,4-diamino-5- $\sqrt{4}$ -etil-sulfinil)-3,5-dimetoxibencil $\sqrt{7}$ -pirimidina en forma de agujas incoloras, punto de fusión 256-258°C (en descomposición).
- 20.

EJEMPLO 23.

25. Se adicionaron 2,1 cc de peróxido de hidrógeno al 30% a una solución de 5,82 g de 2,4-diamino-5- $\sqrt{3}$,5-dimetoxi-4-(metiltio)-bencil $\sqrt{7}$ -pirimidina en 130 cc de ácido acético

glacial. Se agitó la mezcla durante 7 horas a la temperatura del ambiente.

5. Se vertieron 70 cc de esta solución en aproximadamente 70 g de hielo, se alcalinizó la mezcla con amoníaco concentrado mientras se enfriaba, se filtró por succión, se suspendió el residuo en una pequeña cantidad de amoníaco concentrado y luego, después de decantación, se trituró con acetato de etilo, se filtró por succión y se secó. Se obtuvo 1,25 g de 2,4-diamino-5-4-metoxi-3-metilsulfinil-5-metiltio-7pirimidina bruta, mientras que del filtrado amoniacal se obtuvo, mediante extracción con acetato de etilo y evaporación hasta sequedad, 0,4 g de producto puro de punto de fusión 215-217°C.

15. A la otra parte de la mezcla reaccional se adicionaron 0,6 cc más de peróxido de hidrógeno al 30% y se agitó durante una noche a la temperatura del ambiente. Después de proceder a la elaboración final de modo similar y recristalización en etanol se obtuvieron 300 mg de 2,4-diamino-5-4-metoxi-3,5-bis-(metilsulfinil)-7pirimidina, de punto de fusión 178-180°C.

EJEMPLO 24.

25. Se adicionó, a la temperatura del ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, 36 g de 2,4-diamino-5-3,5-dimetoxi-4-(dimetil-carbamoyltio)-7pirimidina a una suspensión de mercaptiuro sódico preparada a partir de 10 g de

- dispersión de hidruro sódico al 55% (en aceite mineral) en 200 cc de dimetilformamida y 11 g de metil-mercaptano en 50 cc de dimetilformamida. Se agitó la mezcla durante 3 horas a 55°C, luego se instiló, a 15-25°C, bromoacetato de etilo (24,5 cc)
5. y se agitó la mezcla durante una hora mas a la temperatura del ambiente. Se concentró la solución por evaporación en alto vacío, se recogió el residuo en HCl 1N, se lavó la solución con éter, se ajustó a pH 8 con la adición de NaOH 1N mientras se enfriaba con hielo, luego se filtró por succión y se lavó bien el residuo con agua y se secó. Rendimiento: 32 g (94,6%) de 2,4-diamino-5-4-(carbetoximetiltio)-3,5-dimetoxibencil-7-pirimidina de punto de fusión 156-161°C.
- 10.

EJEMPLO 25.

- Se agitó durante 2 horas una mezcla de 9,5 g de 2,4-diamino-5-4-(carbetoximetiltio)-3,5-dimetoxibencil-7-pirimidina, 75 cc de etanol, 50 cc de agua y 27,5 cc de NaOH 1N. Después de filtración se separó el etanol bajo presión reducida y se neutralizó el residuo con la adición de 37,5 cc de HCl 1N, se filtró por succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo 7 g de 2,4-diamino-5-4-carboximetiltio)-3,5-dimetoxibencil-7-pirimidina de punto de fusión 280°C (con descomposición).
- 15.
- 20.

EJEMPLO 26.

- Se adicionó, a la temperatura del ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, 3,6 g de 2,4-diamino-5-3,5-di-
- 25.

- metoxi-4-(dimetilcarbamoiltio)-bencil⁷-pirimidina a una solución de mercaptiuro sódico preparada a partir del 1 g de dispersión de hidruro sódico al 55% (en aceite mineral) en 20 cc de dimetilformamida, y 1,1 g de metil-mercaptano en 5 cc
5. de dimetilformamida. Se agitó la mezcla durante 2 horas a 55°C y luego se instiló a 15-25°C 5-bromovaleronitrilo (2,5 cc) y se agitó la mezcla durante una hora mas a la temperatura del ambiente. Se concentró la solución por evaporación en alto vacío y se trituró el residuo con éter, se filtró por succión, se suspendió en agua, y se filtró por succión de nuevo. Después de doble recristalización en metanol se obtuvo 1,9 g de 2,4-diamino-5-⁴-(4-cianobutiltio)-3,5-dimetoxi-bencil⁷-pirimidina de punto de fusión 186-188°C.
- 10.

EJEMPLO 27.

15. Se adicionó 5,45 g de 2,4-diamino-5-³,5-dimetoxi-4-(dimetilcarbamoiltio)-bencil⁷-pirimidina a una suspensión de mercaptano sódico preparada a partir de 1,44 g de dispersión de hidruro sódico al 55% (en aceite mineral) en 30 cc de dimetilformamida y 1,94 cc (1,58 g) de metil-mercaptano
20. en 7,5 cc de dimetilformamida. Se agitó la mezcla durante una hora a 55°C y luego se adicionaron, a 20°C, 4,57 g de 1-(2-clorotoxi)-2-metoxietano. Al cabo de 10 minutos a la temperatura del ambiente se procedió a la elaboración final de la mezcla reaccional en la forma usual y, después de recristalización en metanol, se obtuvo 2,4-diamino-5-³,5-dimetoxi-
- 25.

-4-[2-(2-metoxietoxi)-etil]tio[7]bencil[7]-pirimidina de punto de fusión 161-162°C, que según cromatografía de capa delgada resultó ser de composición uniforme.

EJEMPLO 28.

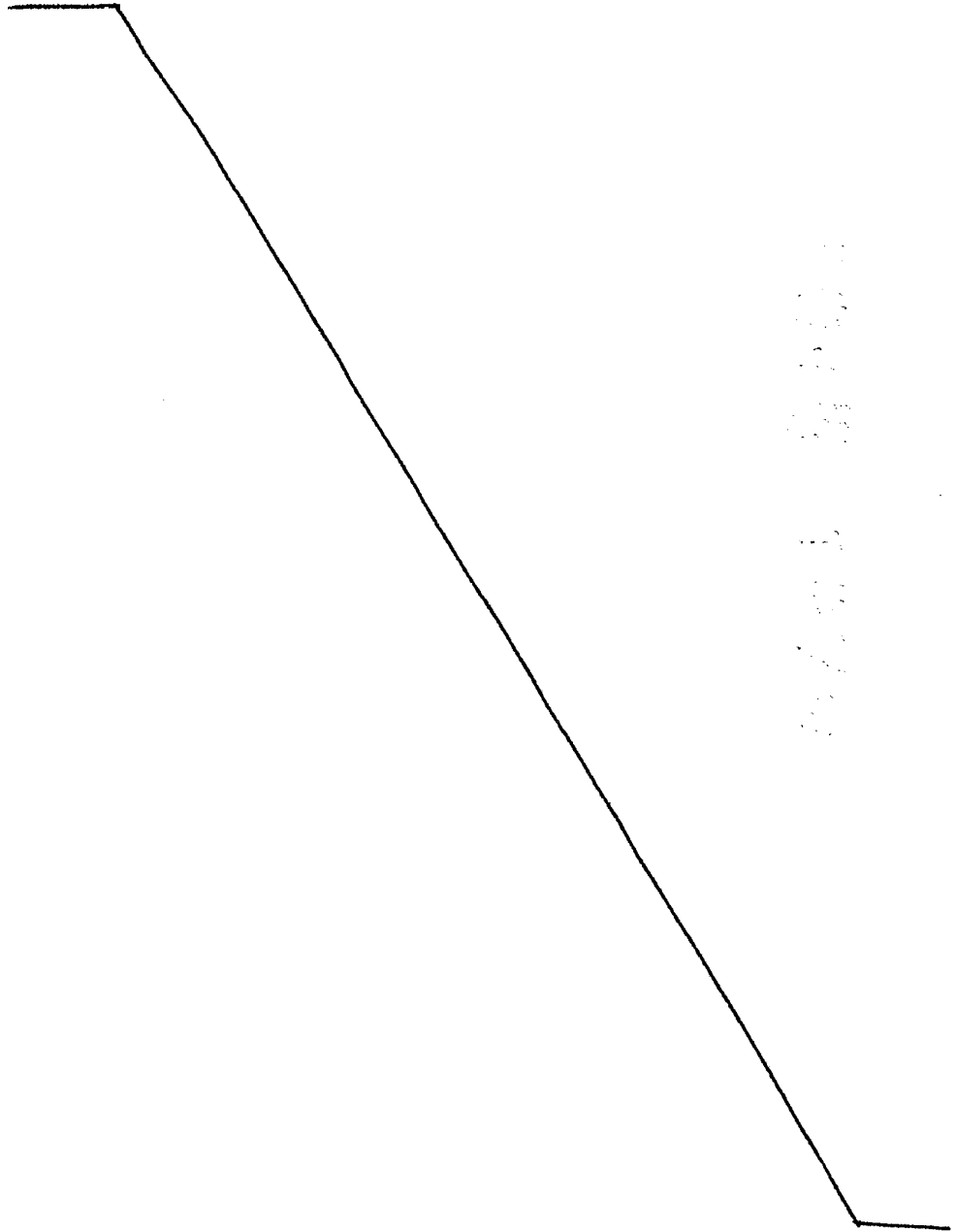
5. Se agitó durante 2 horas, a 80°C, una mezcla de 3,6 g de éter 2-(2-cloroetoxi)-2'-metoxi-dietílico, 3,1 g de 4-[2,4-diamino-5-pirimidinil]-metil[7]-2,6-dimetoxifenil-tio-
10. lato sódico y 30 cc de dimetilformamida, se filtró por succión y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se trituró el residuo con éter, se filtró por succión, se lavó con agua y se secó. El producto bruto obtenido (3,5 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando metanol/propanol/NH₄OH (5:50,5; v/v/v) y dió 1,8 g de 2,4-
15. -diamino-5-{3,5-dimetoxi-4-[2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etil]tio[7]-bencil[7]}-pirimidina de punto de fusión 130-131°C.

EJEMPLO 29.

Se prepararon pastillas de la composición siguiente:

	<u>mg/ pastilla</u>
20. 2,4-diamino-5-[3,5-dimetoxi-4-(metil- tio)-bencil[7]-pirimidina	50,00
Almidón hinchante en frío	12,50
Almidón carboximetílico sódico	12,50
Lactosa en polvo	143,75
Estearato de magnesio	<u>1,25</u>
25.	220,00

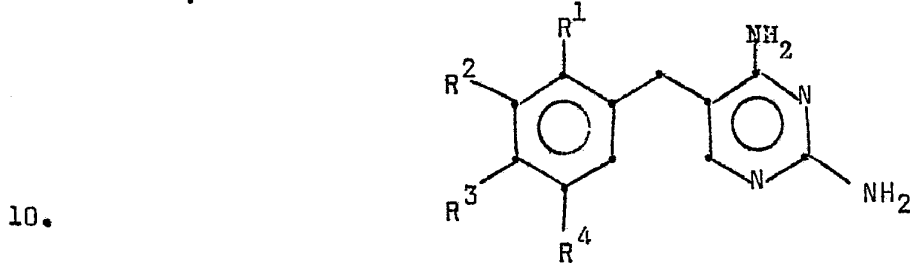
La mezcla se granuló en húmedo con la adición de agua y se comprimó para formar pastillas.



REIVINDICACIONES.

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

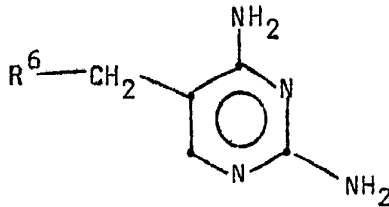
5. 1. Un procedimiento para la preparación de 2,4-diamino-5-bencil-pirimidinas, de la fórmula general



en la que

15. R^1 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ,
 R^2 representa hidrógeno,
 R^3 representa mercapto, alquiltio de C_{1-6} ,
carboxi-alquiltio de C_{1-6} , alcoxilo de
 C_{1-6} -alquiltio de C_{1-6} , dimetilcarbamoil-
tío, $-S(O)R'$ o $-SO_2R'$ y
20. R^4 representa alquiltio de C_{1-6} , $-S(O)R'$ o
 $-SO_2R'$;
alcoxilo de C_{1-6} -alcoxilo de C_{1-6} -alquiltio
de C_{1-6} , dimetilcarbamoiltio, $-S(O)R'$ o
 $-SO_2R'$ y
25. R^4 significa halógeno o alcoxilo de C_{1-6} ;
 R'' y R''' representan, independientemente uno de
otro, hidrógeno o alquilo de C_{1-6} o bien,
juntos, alquileno de C_{2-6} (eventualmente con
1 a 3 enlaces dobles),
y sus sales compatibles fisiológicamente,

caracterizado porque se hace reaccionar una bencilpirimidina sustituida de la fórmula



IV

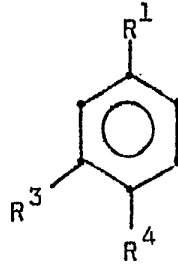
5.

en la que

R⁶ significa alcóxido de C₁₋₆ (de preferencia metóxido), bencilóxido, hidróxido o halógeno,

10.

con un compuesto de la fórmula



V

15.

en la que

R¹, R³ y R⁴ son como se ha definido antes,

y si se desea, se convierte el compuesto obtenido en una sal fisiológicamente compatible.

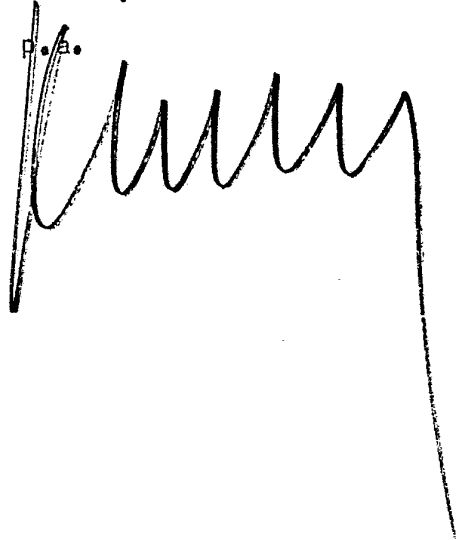
20.

2. Un procedimiento para la preparación de 2,4-diamino-5-bencil-pirimidinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 56 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 Mayo 1979

P.A.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of connected, wavy lines that form a stylized, cursive name. The signature starts with a vertical stroke on the left and ends with a long, thin tail extending downwards and to the right.