



328815

328815

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 7 de Julio de 1.966, con el número 328.815

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica,
establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra,

por:

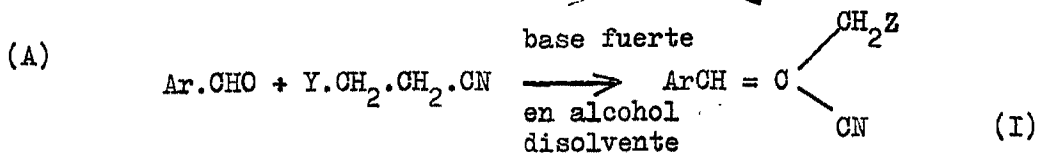
"UN METODO DE PRODUCIR 5-BENCILPIRIMIDINAS"

=====

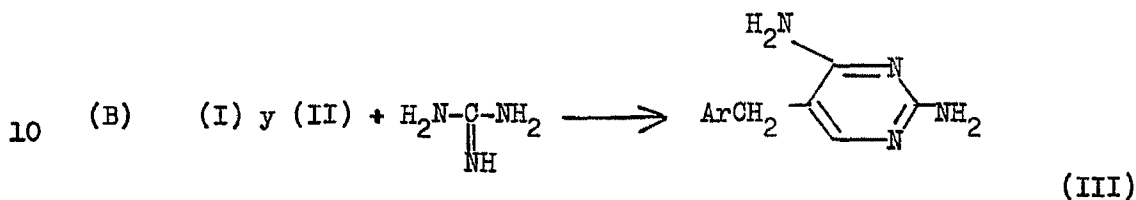
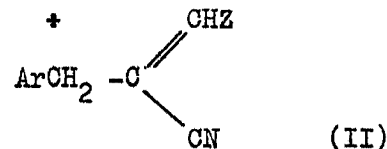
Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para
producir 5-bencilpirimidinas con alto rendimiento.

La patente británica 957.797 describe un método para pro-
ducir 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas por el siguiente cami-

5 no:



5



en que Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por alcoxi, alcoholo, amino, dialcohol amino, o halógeno o por .CH:CH.CH:CH. , e Y es un grupo electrofílico tal como un grupo éter, tioéter o amino terciario y es preferiblemente un grupo alcoxi, y Z es el grupo electrofílico Y del propionitrilo beta-sustituido de la operación (A) o un grupo alcoxi derivado del alcohol disolvente de la operación (A).

Las 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas de fórmula (III) son conocidas por tener alta actividad biológica y, en particular, las 2,4-diamino-5-(3,4-dialcoxi-bencil)pirimidinas, con o sin nuevos sustituyentes en el anillo bencénico, tienen una actividad antibacteriana muy alta. Los compuestos preferidos de la clase son 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)-pirimidina y 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina.

La operación (A) se desarrolla normalmente con un rendimiento aproximado de 80% para obtener una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II), a partir de la cual el compuesto de fórmula (I) se puede aislar frecuentemente por cristalización. Dependiendo del punto de fusión y de la solubi-

328815

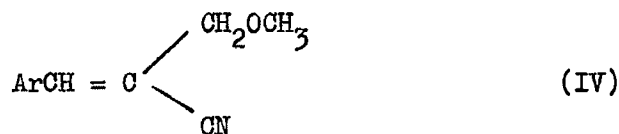


lidad, la proporción de la mezcla aislada como un compuesto de fórmula (I) ha variado entre 40 y 75%.

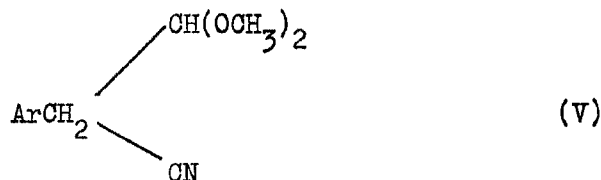
El presente invento crea un método de producir 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas de fórmula (III) con rendimiento acrecentado, que comprende las operaciones de (i) condensar un aldehído aromático ArCHO, en que Ar es tal como se define anteriormente, con un propionitrilo beta-sustituído de fórmula (VI)



en que R es un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es preferiblemente metilo o etilo en solución metanólica que contiene ión metóxido en exceso a una temperatura por debajo de aproximadamente 40°C para dar un compuesto de fórmula (IV)



(ii) convertir un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (V)



poniendo en reflujo en metanol en presencia de ión metóxido en exceso, siendo el tiempo de reflujo al menos de 24 horas, y

(iii) convertir un compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (III) por reacción con guanidina.

Un "exceso" preferido en las operaciones (i) y (ii) anteriores es de aproximadamente tres equivalentes.

Los reaccionantes de la operación (i) entran dentro del alcance de los reaccionantes de la operación (A) del antiguo método. Sin embargo, el efectuar la operación (i) a una temperatura más baja en metanol y con un considerable exceso en metóxido



de sodio da como resultado un compuesto de fórmula (IV), que es idéntico a un compuesto de fórmula (I) en que Z es un grupo metoxi, separándose por cristalización con rendimiento acrecentado. Por ejemplo, el rendimiento del compuesto de fórmula (IV) en que Ar es 3,4,5-trimetoxifenilo es de aproximadamente 85% y el rendimiento del compuesto de fórmula (IV) en que Ar es 3,4-dimetoxifenilo es de aproximadamente 90%. El compuesto puro de fórmula (IV) es más conveniente para operaciones subsiguientes que la mezcla de isómeros producida en la operación (A) del antiguo procedimiento.

La naturaleza del sustituyente en el propionitrilo beta-sustituído de la operación (i) no es decisiva, ya que éste es eliminado durante la reacción.

En el nuevo método las operaciones (i) y (ii) han reemplazado a la operación (B) con un aumento en el rendimiento. En la operación (ii), un compuesto de fórmula (IV) es convertido casi enteramente en un compuesto de fórmula (V). El último compuesto es normalmente un sólido de bajo punto de fusión cuando está purificado pero, cuando está puro o en bruto, es capaz de reaccionar con guanidina para producir la 5-bencil-pirimidina deseada de fórmula (III) con un rendimiento por encima de 80% como en la operación (iii).

De acuerdo con el presente invento se crea: (a) un método de producir un compuesto de fórmula (III) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (V) con guanidina; (b) un método de producir un compuesto de fórmula (V) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con metanol en presencia de ión metóxido en exceso; (c) un método de producir un compuesto de fórmula (IV) que comprende la reacción de un aldehído aromático ArCHO con un propionitrilo beta-sustituído bajo las

328815



condiciones aquí especificadas; y (d) un compuesto de la fórmula (V).

Los siguientes ejemplos ilustran el invento:

Ejemplo 1

5 (i) Preparación de beta-metoxi-alfa-(3,4,5-trimetoxibencilideno)propionitrilo

Un reactor fué cargado con 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (2 kg) y beta-etoxipropionitrilo (1,5 kg). Una solución previamente enfriada (5°C) de metóxido de sodio (1,62 kg) en metanol (6 l) fué añadida lentamente con agitación a esta mezcla. La temperatura interna fué mantenida por debajo de 35°C durante el mezclado. La mezcla de reacción fué agitada entonces durante 24 horas con la temperatura entre 35°C y 40°C. La precipitación se verificó después de 1½ a 2 horas. Después de un período de reacción de 24 horas, la mezcla fué enfriada con agitación a 0°C y se filtró la papilla cristalina de color tostado claro resultante. El sólido fué lavado con metanol frío en hielo (1 l) y después dos veces con hexano frío (porciones de 1 l). Después de secar en vacío a 35°C, el producto fundía a 10 15 20 84-86°C y era sustancialmente puro. El rendimiento era de 84%.

(ii) Preparación de 3,4,5-trimetoxi-alfa-(dimetoximetil)hidrocinamonitrilo

Metóxido de sodio (65 g), metanol (600 ml) y beta-metoxi-alfa-(3,4,5-trimetoxibencilideno)propionitrilo (104 g) fueron colocados en un matraz de fondo redondo (2 l de capacidad) equipado con un condensador de reflujo. La mezcla fué calentada bajo reflujo durante 24 horas durante cuyo tiempo la solución se oscureció y resultó casi negra al final del período de reflujo. La mayor parte del metanol en exceso fué separada entonces en vacío dejando una masa aceitosa oscura y espesa. Esta 25 30

328815



fué enfriada a aproximadamente 20°C y se añadió $\frac{1}{2}$ litro de agua. El aceite se separó y la capa acuosa fué decantada y extraída con éter. El extracto en éter fué combinado con el aceite y la solución etérea resultante fué lavada con agua y
5 secada sobre sulfato de magnesio, añadiéndose carbón vegetal durante el secado. La solución fué entonces filtrada y el éter fué evaporado. El aceite residual era de color tostado claro a medio y cristalizaba lentamente al reposar. El producto cristalino puede ser purificado por cristalización a
10 partir de metanol en la presencia de carbón vegetal, cuando funde a 68,5-69,5°C. El material bruto o el recristalizado son apropiados para la subsiguiente ciclización con guanidina.

(iii) Preparación de 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina

15 Clorhidrato de guanidina (29 g) fué disuelto en etanol absoluto (100 ml) y esta solución fué añadida a una de metóxido de sodio (17 g) en etanol absoluto (100 ml) para producir una solución alcohólica de base de guanidina. La solución combinada fué enfriada a baja temperatura en un baño de hielo hasta la
20 precipitación completa de cloruro de sodio y fué filtrada. Se añadió 3,4,5-trimetoxi-alfa-(dimetoximetil)hidrocinamonitrilo (29,6 g) al filtrado transparente y la solución fué puesta en reflujo durante 20 horas. Un tercio del alcohol fué entonces separado por destilación y la solución remanente fué enfriada
25 con agitación. El sólido fué entonces separado por filtración, lavado con etanol absoluto frío (25 ml), después con acetona fría y finalmente con éter. Después de secar, el producto bruto (p. de f. 197-199°C) pesaba 25 g (rendimiento 86%). La ulterior purificación se puede efectuar por métodos conocidos.

30 Cuando se utilizó el acetal cristalizado, el rendimiento

328815



era ligeramente mayor (88-90%).

Ejemplo 2

(i) Preparación de beta-metoxi-alfa-veratrilideno propionitrilo

5 Una solución de metóxido de sodio (166 g) en metanol (700 ml) enfriada a 5°C fué añadida lentamente a una mezcla agitada de veratraldehído (166 g) y beta-etoxipropionitrilo (150 g) mantenida por debajo de 35°C. La mezcla fué agitada durante 24 horas a 30-40°C y comenzó a separarse sólido después de aproximadamente 2 horas de este período de tiempo. La masa pastosa o
10 en forma de papilla fué enfriada con agitación a 0°C, filtrada y lavada sucesivamente con metanol frío y hexano frío. El producto pesaba 210-220 g (92-94% de rendimiento) y fundía a 73-74°C.

15 (ii) Preparación de 3,4-dimetoxi-alfa-(dimetoximetil)hidrocinamonitrilo

Metóxido de sodio (45 g), metanol (500 ml) y beta-metoxi-alfa-veratrilideno propionitrilo (46 g) fueron colocados en un matraz de fondo redondo (1 l de capacidad) equipado con un condensador de reflujo y un tubo secador. La solución fué entonces
20 puesta en reflujo y el producto fué obtenido tal como se describe en el Ejemplo 1 (ii). El rendimiento bruto era de 75%.

(iii) Preparación de 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)pirimidina

25 Una solución de base de guanidina a partir de clorhidrato de guanidina (27 g) y metóxido de sodio (16 g) en etanol absoluto (150 ml) fué puesta en reflujo con el veratril acetal bruto del ejemplo 1 (ii) (26,5 g) durante 20 horas. El producto fué aislado tal como se describe en el Ejemplo 1 (iii) para dar
30 un rendimiento de 15 g. Se obtuvo una nueva cantidad (8 g) des-



pués de concentrar el filtrado hasta 50 ml. El rendimiento combinado fué de aproximadamente 85%.

Ejemplo 3

(i) Preparación de beta-metoxi-alfa-(3',4'-dimetoxi-5'-bromobencilideno)propionitrilo

5-bromoveratraldehído (20 g) y beta-etoxipropionitrilo (16 g) fueron hechos reaccionar en una solución de metóxido de sodio (17 g) en metanol (80 ml) exactamente tal como se describe en el Ejemplo 1 (i). El producto fué obtenido en forma de un sólido cristalino que fundía a 80-82°C (rendimiento 15 g; 57%).

(ii) Preparación de 3,4-dimetoxi-5-bromo-alfa-(dimetoximetil)hidrocinamonitrilo

Beta-metoxi-alfa-(3',4'-dimetoxi-5'-bromobencilideno) propionitrilo (12 g) fué puesto en reflujo durante 24 horas en una solución de metóxido de sodio (7 g) en metanol (100 ml) y fué tratada tal como se describe en el Ejemplo 1 (i). El producto de acetal bruto pesaba 12 g.

(iii) Preparación de 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxi-5'-bromobencil)pirimidina

El acetal bruto del Ejemplo 1 (ii) (5 g) fué puesto en reflujo durante 20 horas con etanol absoluto (60 ml) que contenía la base de guanidina a partir de clorhidrato de guanidina (6 g) y metóxido de sodio (4 g). El tratamiento fué exactamente tal como se describe en el Ejemplo 1 (iii). El producto pesó 4 g (80% de rendimiento) y fundía a 202-204°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el día 8 de Julio de 1.965, bajo el N° 470.606, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

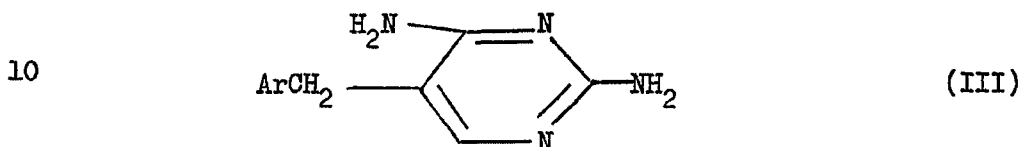
328815



- N O T A -

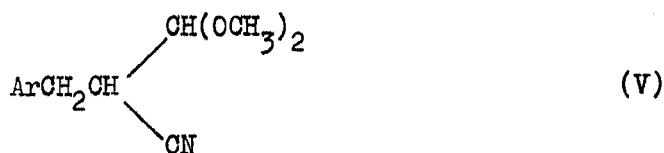
5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un método de producir un compuesto de fórmula (III)



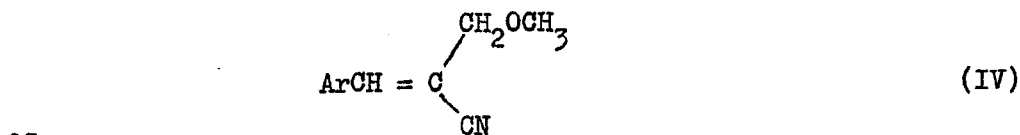
donde Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por alcoxi, alcoholo, amino, dialcoholamino, o halógeno o por .CH:CH.CH:CH.,

15 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



con guanidina.

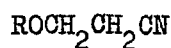
20 2.- Un método según la reivindicación 1, en el cual el compuesto de fórmula (V) es producido haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



con metanol en presencia de ión metóxido en exceso.

3.- Un método según la reivindicación 2, en el cual el compuesto de fórmula (IV) es producido haciendo reaccionar un aldehído ArCHO con un propionitrilo beta-sustituido de fórmula

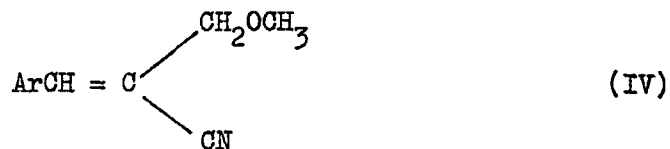
30 (VI)



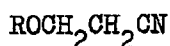
(VI)

donde R es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, a una temperatura por debajo de aproximadamente 40°C en solución metanólica que contiene ión metóxido en exceso.

5 4.- Un método de producir un compuesto de fórmula (IV)



donde Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por alcoxi, alcoholo, amino, dialcoholamino, o halógeno o por .CH:CH.CH:CH., que comprende hacer reaccionar un aldehido ArCHO con un propionitrilo beta-sustituido de fórmula (VI)



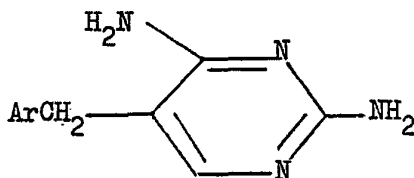
(VI)

15

donde R es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, a una temperatura por debajo de aproximadamente 40°C en solución metanólica que contiene ión metóxido en exceso.

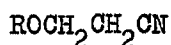
5.- Un método de producir un compuesto de fórmula (III)

20



(III)

en el que Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por alcoxi, alcoholo, amino, dialcoholamino, o halógeno o por .CH:CH.CH:CH., que comprende (i) hacer reaccionar un aldehido ArCHO con un propionitrilo beta-sustituido de fórmula (VI)



(VI)

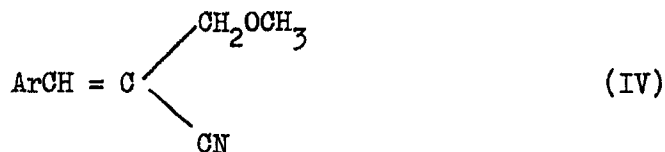
donde R es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, a una temperatura por debajo de aproximadamente 40°C en so-

30

328815



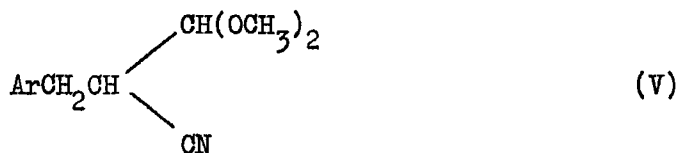
lución metanólica que contiene ión metóxido en exceso para producir un compuesto de fórmula (IV)



5

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con metanol en presencia de ión metóxido en exceso para producir un compuesto de fórmula (V)

10



y (iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con guanidina para producir un compuesto de fórmula (IV).

15

6.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el cual la concentración en iones metóxido es de aproximadamente 3 equivalentes.

7.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por alcoxi y halógeno.

20

8.- Un método según la reivindicación 7, en el cual el halógeno es bromo.

9.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el cual el alcoxi es metoxi.

25

10.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9, en el cual Ar es un grupo 3,4-dimetoxifenilo.

11.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9, en el cual Ar es un grupo 3,4,5-trimetoxifenilo.

12.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a

30

328815



9, en el cual Ar es un grupo 5-bromo-3,4-dimetoxifenilo

13.- Un método de producir 5-bencilpirimidinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

6 SEP. 1966

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

A.F.A.