



332806

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 27 de Octubre de 1966, con el nº 332.806

e n

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,

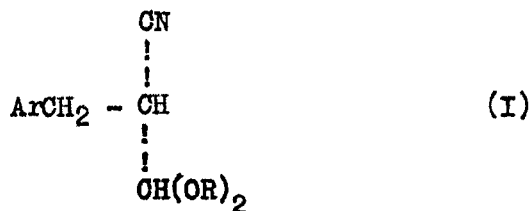
por:

"UN METODO DE PREPARAR ACETALES"

La presente invención se refiere a la preparación de acetales y a su empleo como compuestos intermedios de síntesis.

Se ha comprobado que puede prepararse con elevado rendimiento un bencil ciano-acetal de la fórmula (I)

5

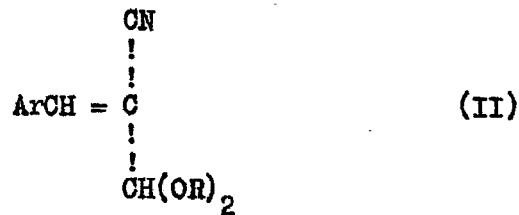


en la que Ar es un grupo fenilo sustituido opcionalmente



332806

con uno o más de los sustituyentes alcoxi, alcoholo y halógeno, y R es un grupo alcoholo, preferiblemente metilo o etilo, teniendo cada uno de dichos grupos alcoxi y alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono,
5 por medio de la hidrogenación catalítica de un compuesto de la fórmula (II)



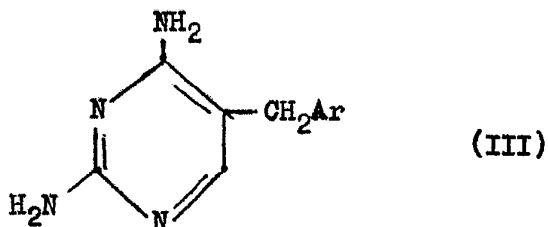
10 en la que Ar y R son como se ha definido anteriormente. La preparación puede llevarse a cabo convenientemente empleando un alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ej. metanol o etanol, como disolvente, y utilizando un catalizador sobre un soporte. El carbón orgánico comercial paladiado (con
15 paladio) es un catalizador satisfactorio, y el carbón orgánico platinado es también satisfactorio si se prepara adecuadamente (véase Baltzly, J.Amer.Chem.Soc., 74, 4586 (1952)). Las dificultades posibles con la preparación anterior son las siguientes: uno de los grupos alcoxi, OR, del compuesto de fórmula
20 (II) podría hidrogenolizarse; el grupo ciano del compuesto de la fórmula (II) podría reducirse; y el grupo ciano del compuesto de la fórmula (II) podría actuar como un veneno para el catalizador. No obstante, se ha comprobado que estas dificultades no se presentan en grado importante, como se demuestra por el
25 elevado rendimiento del compuesto de la fórmula (I) obtenido por el método de preparación de la presente invención.

Un bencil ciano-acetal de la fórmula (I) es útil como compuesto intermedio en la preparación de 2,4-diamino-5-bencil-pi-



332806

rimidina de la fórmula (III)



5 en la que Ar y R se definen como anteriormente,
 en presencia de un catalizador básico, que es, de modo conve-
 niente y satisfactorio, un ión de alcóxido que tiene de 1 a 4
 átomos de carbono. Esta preparación tiene lugar, convenientemente,
 en metanol o etanol como disolvente, y de este modo el
 10 grupo R en el compuesto de la fórmula (II) se transforma en el
 radical del alcohol disolvente. Preferiblemente, hay presentes
 al menos tres equivalentes del ión de alcóxido, y puede emplear
 se también una temperatura de aproximadamente 40°C. El compues-
 to de la fórmula (IV) se obtiene con elevado rendimiento y en
 15 un estado de alta pureza.

Un compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse conve-
 nientemente por medio de la adición, catalizada por una base,
 de un alcohol, ROH, en el que R se define como anteriormente,
 a beta-etoxiacrilonitrilo o a cianoacetileno.

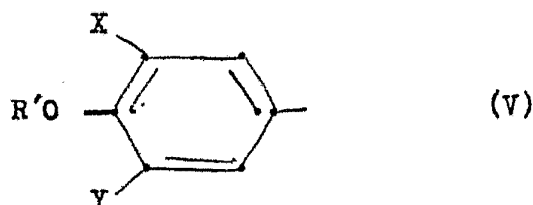
20 El método para preparar una 2,4-diamino-5-bencilpirimidi-
 na de la fórmula (III), que comprende la preparación de un com-
 puesto de la fórmula (II) como se ha descrito anteriormente, la
 conversión de un compuesto de la fórmula (II) en un compuesto
 de la fórmula (I) como el que se ha descrito anteriormente, y
 25 la preparación de un compuesto de la fórmula (I) con guanidina,
 da rendimientos superiores al método anteriormente preferido,
 que se describe en la Patente U.S. Nº 3.049.544. Las condiciones



332806

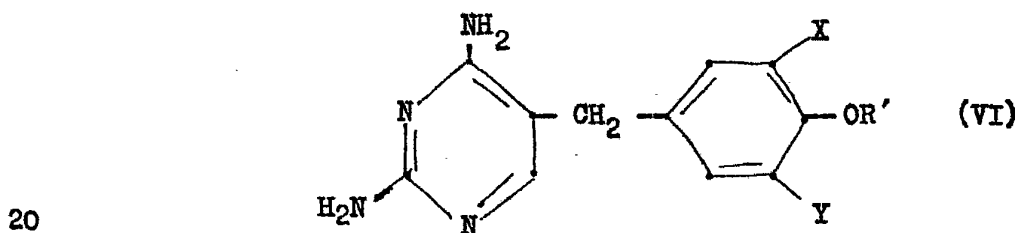
de reacción muy suaves que se emplean en todo el método presente aseguran que las pérdidas de producto en cada operación son bajas.

5 El método de la presente invención es muy importante cuando el grupo Ar anterior está definido por la fórmula (V)



10 en la que X e Y son iguales o diferentes, y cada uno de ellos es un átomo de halógeno o de hidrógeno o un grupo alcoxi, y R' es un grupo alcohilo, teniendo cada uno de dichos grupos alcohilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

15 a causa de la muy elevada actividad antibacteriana de las 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas de la fórmula (VI) que pueden obtenerse por medio de dicho método, y que contienen el grupo Ar cuando está definido como en la fórmula (V)



y a causa de que, en el método anteriormente preferido, el ataque por los reactivos del grupo OR' causaba pérdidas importantes de producto. Estas pérdidas no tienen lugar en el método de la presente invención.

25 El método de la presente invención se prefiere cuando el



332806

5 grupo Ar está definido por la fórmula (V), y $X = OCH_3$, $R' = CH_3$,
 $Y = H$ y $X = Y = OCH_3$, $R' = CH_3$ respectivamente. Esta preferen-
cia se debe a la actividad antibacteriana particularmente nota-
ble de los compuestos de la fórmula (III) que pueden preparar-
se por el método de la presente invención cuando los sustitu-
yentes están definidos de este modo.

Según la presente invención, se proporciona:

- 10 (a) un método para preparar un bencil ciano-acetal de la fór-
mula (I) a partir de un compuesto de la fórmula (II) como el
que se ha descrito en la Memoria anteriormente,
- (b) un método para preparar un compuesto de la fórmula (II)
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)
con un aldehído ArCHO, como el que se ha definido en la Memo-
ria,
- 15 (c) un método para preparar una 2,4-diamino-5-bencilpirimidina
de la fórmula (III) que comprende las operaciones de hacer
reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un aldehído
ArCHO para producir un compuesto de la fórmula (II), hidrogen-
ar catalíticamente un compuesto de la fórmula (II) para produ-
cir un compuesto de la fórmula (I), y hacer reaccionar un com-
20 puesto de la fórmula (I) con guanidina,
- (d) un compuesto de la fórmula (II) tal y como se ha descrito
anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

25 EJEMPLO 1

Alfa-veratrilideno-beta,beta-dimetoxi propionitrilo

Dieciséis g. (0,3 moles) de metóxido de sodio se disol-
vieron, hasta formar una disolución transparente, en 100 ml.
de metanol. La disolución se enfrió, y se añadieron lentamente,



332806

con agitación, llg. (0,11 moles) de beta-etoxiacrilonitrilo. La disolución se agitó a 40°C durante media hora, y después se añadieron 16,6 g. (0,1 moles) de aldehído verátrico. El al-
5 deñido se disolvió rápidamente, y la mezcla de reacción se agi-
tó durante dieciseis horas (toda la noche) a 40-45°C. Después
se evaporó el metanol en vacío, y el residuo se repartió entre
éter y agua, sometién dose de nuevo la capa acuosa a extracción
con éter. Las capas en éter combinadas se lavaron con agua, con
10 disolución de bisulfito de sodio y de nuevo con agua, y se seca-
ron sobre sulfato de magnesio. Después de la separación del de-
secante por filtración y de la evaporación del disolvente, que-
dó un aceite de color amarillo claro que pesaba 24 g.

EJEMPLO 2

Alfa-veratril-beta,beta-dimetoxi propionitrilo

15 Veintiun g. del producto procedente del Ejemplo 1 se di-
solvieron en un hidrogenador de Parr con 150 ml. de etanol abso-
luto, y se añadieron 2 g. de carbón orgánico con paladio al 5%.
Después de la evacuación de la cámara reductora y de la admi-
sión de hidrógeno, la mezcla de reacción se calentó hasta apro-
20 ximadamente 50°C, durante la reducción, por medio de una lámpa-
ra de infrarrojos. Una vez que se hubo detenido la absorción de
hidrógeno, se separó el catalizador, y el disolvente se evapo-
ró en vacío, dejando 21 g. de un aceite de color claro. Este ma-
terial no cristaliza fácilmente, pero carece de insaturación ali-
25 fática, y es suficientemente puro para su empleo en síntesis.

EJEMPLO 3

2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxi bencil) pirimidina

En dos porciones de 175 ml. de etanol absoluto se disol-



332806

vieron separadamente 62 g. de clorhidrato de guanidina y 37 g. de metóxido de sodio. Las disoluciones transparentes se combinaron, se enfriaron, y se separaron por filtración del cloruro de sodio precipitado. A la disolución de guanidina en etanol
 5 resultante se añadieron 59,5 g. de alfa-(3,4-dimetoxibencil (=veratril))-beta,beta-dimetoxipropionitrilo, preparado como en el Ejemplo 2. La mezcla se sometió a reflujo durante dieciseis horas en un baño de vapor de agua, y después se concentró hasta la mitad de su volumen, en vacío, y se enfrió a baja temperatura en un baño de hielo. El sólido precipitado pesaba 36 g.
 10 después de su filtración y lavado con acetona y después con hexano. Era 2,4-diamino-5-(veratril)pirimidina sustancialmente pura. Por posterior concentración del filtrado se obtuvieron 4,5 g. más.

15 EJEMPLO 4

Alfa(3,4,5-trimetoxibencilideno)-beta,beta-dimetoxipropionitrilo

Este experimento se llevó a cabo de una forma exactamente igual que el del Ejemplo 1, excepto en que se emplearon 19,6
 20 g. (0,1 moles) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en lugar del aldehído verátrico. El producto era un aceite de color amarillo claro, con un peso de 27 g., que solidificó por reposo. Puede recristalizarse a partir de metanol acuoso, y después funde a 64-66°C.

25 EJEMPLO 5

Alfa(3,4,5-trimetoxibencil)-beta,beta-dimetoxipropionitrilo

El producto del Ejemplo 4 se hidrogenó por el método del



332806

Ejemplo 2. Después de la reducción, el producto saturado cristalizó; p. de f. 65,5-66,5°C (mejor p. de f. 68°C).

EJEMPLO 6

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

5 Esta reacción se realizó de modo exactamente igual que el descrito en el Ejemplo 3, excepto en que se emplearon 10 g. del producto cristalino del Ejemplo 5, y la disolución de guanidina se preparó a partir de 10 g. de clorhidrato de guanidina y 7 g. de metóxido de sodio, cada uno de ellos en 30 ml. de etanol absoluto. El producto de pirimidina pesaba 8 g. y fundía a 196-198°C.

EJEMPLO 7

Alfa-(3,4,5-trimetoxibencilideno)-beta,beta-dimetoxipropionitrilo

15 En otro experimento realizado de manera idéntica a la del Ejemplo 4, excepto en que se emplearon 100 g. de trimetoxibenzaldehído, 80 g. de metóxido de sodio, 56 gramos de beta-etoxiacrilonitrilo y 0,5 litros de metanol, el producto pesó 137 gramos.

20 EJEMPLO 8

Alfa- /5-bromo-3,4-dimetoxibencilideno/7-beta,beta-dimetoxipropionitrilo.

25 Dieciséis gramos de metóxido de sodio se disolvieron en 100 ml. de metanol. La disolución se enfrió hasta 40°C y se añadieron 11 g. de beta-etoxiacrilonitrilo. La temperatura se mantuvo a 40°C, con agitación, durante una hora, y después se añe-



332806

dieron 24,5 gramos de 5-bromo-3,4-dimetoxibenzaldehido. Después de agitar a 40°C durante dieciseis horas (durante toda la noche), el disolvente se separó en vacio, y el residuo se repartió entre éter y agua. La capa de éter se lavó dos veces
5 con disolución saturada de bisulfito de sodio, y de nuevo dos veces con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de añadir carbón orgánico y de evaporar el éter, el residuo aceitoso pesó 26,5 gramos.

EJEMPLO 9

10 2,4-diamino-5-(5'-bromo-3',4'-dimetoxibencil) pirimidina

Cinco g. del nitrilo no saturado del Ejemplo 8 se hidrogenaron por el método del Ejemplo 2, y el producto aceitoso (5 gramos) se hizo reaccionar con guanidina (a partir de 6
15 gramos de clorhidrato de guanidina y 4 gramos de metóxido de sodio en 60 ml. de etanol absoluto) como se describe en el Ejemplo 3. Después de su cristalización a partir de alcohol, el producto fundía a 200-203,5°C, y no mostró disminución del punto de fusión al mezclarlo con una muestra auténtica.

20 EJEMPLO 10

Alfa-(p-clorobencilideno)-beta-beta-dimetoxipropionitrilo

Catorce gramos (0,1 moles) de p-clorobenzaldehido se condensaron con la mezcla de reacción procedente de 11 gramos
25 de beta-etoxiacrilonitrilo y 16 gramos de metóxido de sodio en 100 ml. de metanol, como se explica en el Ejemplo 1. El producto aceitoso pesó 20 gramos.



332806

EJEMPLO 11

2,4-diamino-5-[p-clorobencil] pirimidina

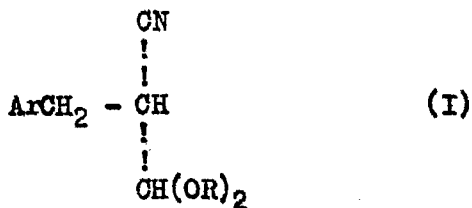
El nitrilo no saturado anterior se hidrogenó por el método del Ejemplo 2, y el producto aceitoso se hizo reaccionar con guanidina como se explica en el Ejemplo 3. El producto fundía a 215-216°C, y a 216-217°C al mezclarlo con una muestra auténtica.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 28 de Octubre de 1965, bajo el número 45.657/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

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:

1º.- Un método para preparar un compuesto de la fórmula (I)

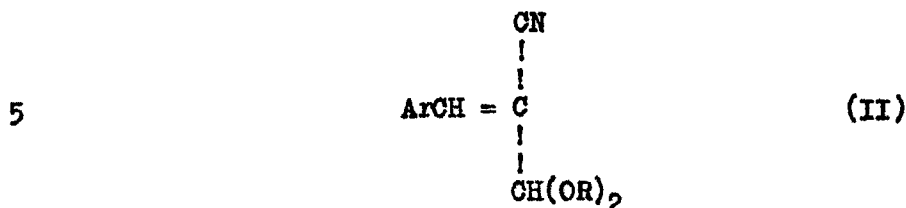


en la que Ar es un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes alcoxi, alcoholo y halógeno, y R



332806

es un grupo alcoholilo, teniendo cada uno de dichos grupos alcoxi y alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono, que comprende la hidrogenación catalítica de un compuesto de la fórmula (II)



en la que Ar y R están definidos como anteriormente.

2º.- Un método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara haciendo reaccionar un aldehído ArCHO con un compuesto de la fórmula (IV)

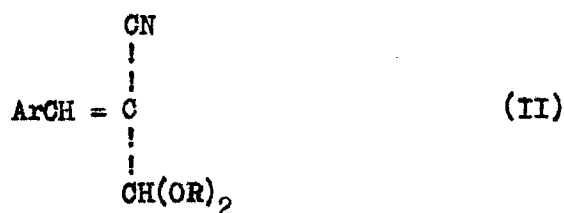
10



en presencia de un catalizador básico.

3º.- Un método para preparar un compuesto de la fórmula (II)

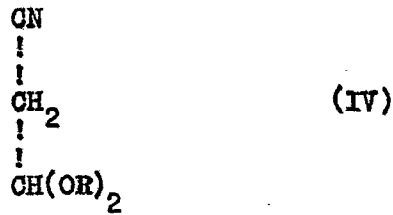
15



20 en la que Ar es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes alcoxi, alcoholilo y halógeno y R es un grupo alcoholilo, teniendo cada uno de dichos grupos alcoxi y alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar un aldehído ArCHO con un compuesto de la fórmula (IV)

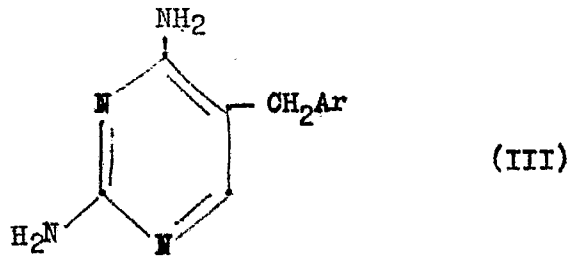


332806

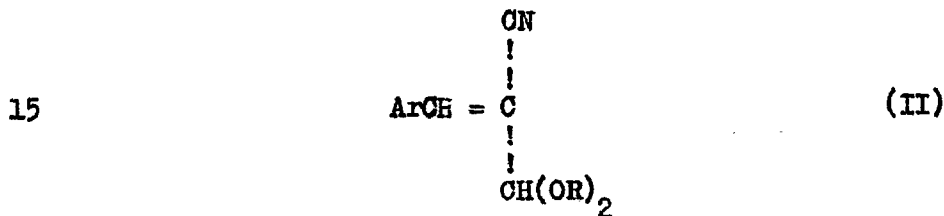


en presencia de un catalizador básico.

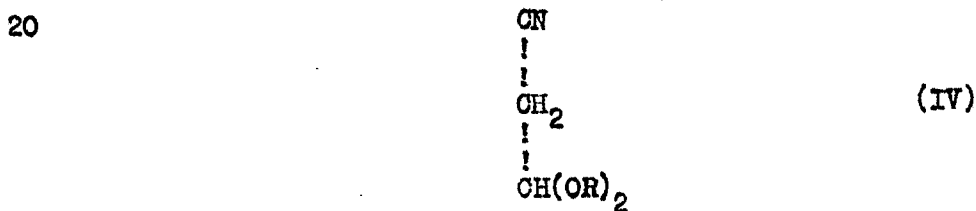
5 4º.- Un método para preparar un compuesto de la fórmula (III)



10 en la que Ar es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes alcoxi, alcoholo y halógeno, teniendo cada uno de dichos grupos alcoxi y alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, que comprende (i) preparar un compuesto de la fórmula (II)



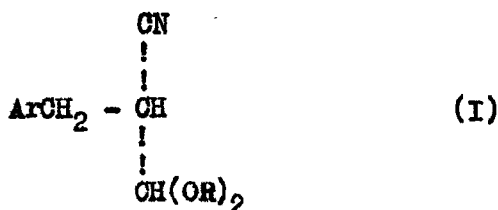
en la que R es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haciendo reaccionar un aldehído ArCHO con un compuesto de la fórmula (IV)





332806

en presencia de un catalizador básico, (ii) preparar un compuesto de la fórmula (I)



5

por medio de la hidrogenación catalítica de un compuesto de la fórmula (II), (iii) preparar el compuesto de la fórmula (III) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con guanidina.

10

5º.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el catalizador de hidrogenación es carbón vegetal con paladio, o paladiado.

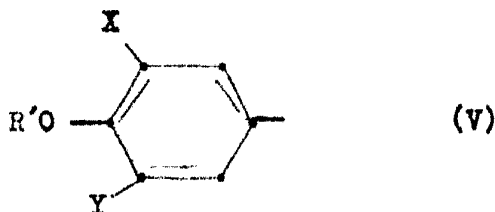
15

6º.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el catalizador de hidrogenación es carbón vegetal con platino.

7º.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el catalizador básico es un ión de alcóxido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y hay presentes al menos tres equivalentes del catalizador básico.

20

8º.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo Ar está definido por la fórmula (V)



25

en la que Y y X son iguales o diferentes, y cada uno de ellos es un átomo de halógeno o de hidrógeno o un grupo alcoxi, y R' es un grupo alcohilo, teniendo cada uno de dichos grupos al-



332806

cohilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

9^a.— Un método según la reivindicación 8, en el que X es un grupo metoxi, R' es un grupo metilo, e Y es un átomo de hidrógeno.

5 10^a.— Un método según la reivindicación 8, en el que X es un grupo metoxi, R' es un grupo metilo, e Y es un grupo metoxi.

11^a.— Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R es un grupo metilo.

10 12^a.— Un método de preparar acetales.

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

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

15

Madrid,

P.A.