

377 168

P. 44.084

ES/JG/B 214

377 168

Memoria descriptiva

18M



SECCION TECNICA
CLASIFICACION <i>C</i>
CLASE <i>C07c</i>
SUBCLAS <i>C</i>

AG1
K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad / ~~nacionalidad~~ británica

con domicilio en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra

por: "UN METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DE β -AMINO- α -
BENCILACRILONITRILO N-SUSTITUIDO"
(Clase Internacional C07c)

12.3.70

18 MAR.



Esta invención se refiere a una clase de α -bencil-acrilonitrilos estables, y a métodos para la fabricación de tales compuestos, y en un aspecto específico, al valor de tales compuestos para uso en procedimientos notablemente mejorados para preparar 5-bencil-pirimidinas.

Las 2-4-diamino-5-bencilpirimidinas poseen al mismo tiempo actividades antimalaria y antibacterianas (J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3758). Se ha encontrado una actividad antibacteriana máxima entre los derivados que llevan sustituyentes donantes de electrones en el núcleo bencénico y están insustituídos en la posición 6ª del resto de pirimidina. La 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-pirimidina o trimetoprima (Patente de los Estados Unidos 2.909.522) posee un espectro antibacteriano moderadamente amplio que incluye muchas de las especies Gram-positivas pero es también activa contra especies del género Proteus. En común con otras 2,4-diamino-pirimidinas, es un competidor de los ácidos fólico y folínico en microorganismos que requieren estos nutrilitos, y puede demostrarse que inhibe la dihidrofolato-reductasa en el Streptococcus faecalis. Se observa un poderoso efecto de potenciación cuando se administra la droga en combinación con sulfonamidas, como consecuencia del bloqueo sucesivo de la trayectoria bioquímica que conduce a la síntesis de novo de los coenzimas F. Esta potenciación puede demostrarse tanto in vitro como en infecciones experimentales en ratones con especies de Staphylococcus y Proteus. Las 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas, que incluyen trimetoprima y 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)pirimidina o diaveridina (Patente de Estados Unidos 2.658.897), pueden administrarse oralmente a una dosis

12.3.70

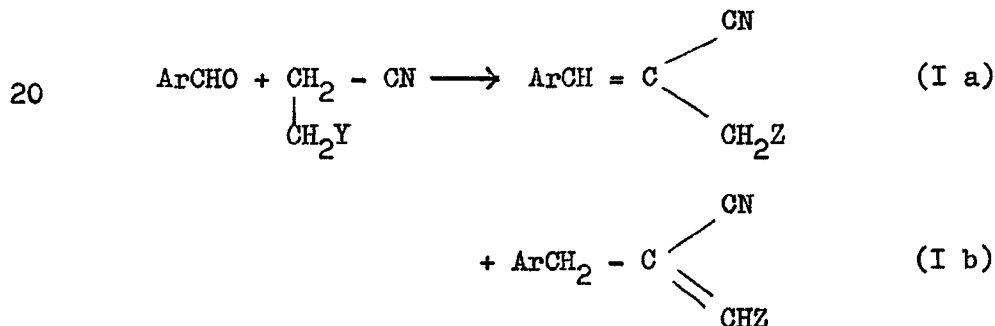
- 2 -

377 168



de mg/kg a 30 mg/kg por día. Preferiblemente, estos com-
 puestos se administran en forma de tabletas a los mamífe-
 ros en tratamiento, pudiendo combinarse ventajosamente la
 trimetoprima con sulfametoxazol contra ciertas infecciones
 respiratorias. Un ejemplo ulterior de esta clase es la
 2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina
 (ormetoprima), la cual, según se ha informado, presenta
 actividad antibacteriana y posee también propiedades cocci-
 diostáticas cuando se combina con la sulfadimetoxina.

Hace algunos años se puso a punto una nueva ruta
 para la preparación de 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas
 (véase Stenbuck, Baltzly y Hood, *J. Org. Chem.*, 1963, 28,
 1983 y Memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm.
 957.797). Esta ruta comprende las etapas de (1) condensar
 un aldehído aromático con un propionitrilo β -sustituído en
 presencia tanto de un alcohol como disolvente como de una
 base fuerte para dar una mezcla de isómeros de fórmulas
 (Ia) y (Ib) respectivamente:

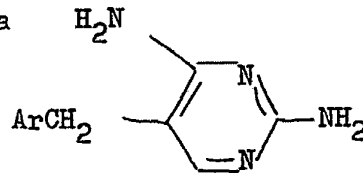


en las que Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido
 Y es un grupo alcoxi, tioalcohilo o dialcoholamino, y Z es
 el grupo Y ó es un grupo alcoxi derivado del alcohol disol-
 vente; y

(II) hacer reaccionar el isómero "benzal" puro (Ia) o una
 mezcla de isómeros "benzal" y "bencil" (Ia) y (Ib) respec-



tivamente, con guanidina, para dar una 5-bencilpirimidina de fórmula



5

Aunque se sabía que el producto intermedio obtenido en la primera etapa era una mezcla de isómeros de fórmulas (Ia) y (Ib), solamente pudo aislarse el isómero (Ia) "benzal" en forma cristalina después de ciertas etapas de purificación. Se supuso que los dos isómeros estaban en equilibrio entre sí cuando se preparaban en condiciones alcalinas y que reaccionaban además con guanidina de acuerdo con lo antes descrito, pero no se estableció claramente cuál de los isómeros reaccionaba predominantemente en la segunda etapa.

10

15

Desgraciadamente, eran también muy evidentes las pérdidas debidas a la formación de polímeros e impurezas coloreadas, especialmente en casos en que el anillo de fenilo de los isómeros estaba insustituído en la posición para.

20

La conversión ulterior de mezclas compuestas de derivados e isómeros de acuerdo con la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm. 957.797 proporcionaba las 2,4-diamino-5-bencil-pirimidinas requeridas sólo con rendimientos comprendidos entre 25 y 45%, y en vista de la importancia de los productos finales y de las dificultades con respecto a sub-productos e impurezas, fueron explorados también métodos alternativos por diversos investigadores. Por ejemplo, la memoria descriptiva de la Solicitud de Patente de Africa del Sur Núm. 65/5794 describe un procedi-

25

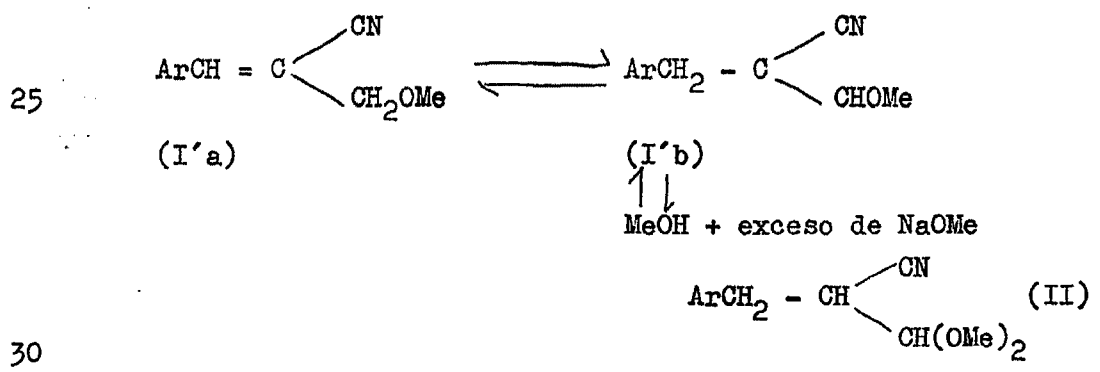
30

12.3.70



miento que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar
 acetiltimina con N-bromosuccinimida para formar acetilbromo-
 motimina, (b) condensar el producto con un benceno sustituf
 do, (c) hacer reaccionar el producto con un agente haloge-
 nante, y (d) aminor el derivado halogenado. No obstante,
 este procedimiento presenta las desventajas de que la pro-
 ducción de la acetilbromotimina es costosa, la condensación
 con el compuesto de benceno no proporciona el producto in-
 termedio ulterior con un rendimiento elevado, y la última
 etapa requiere trabajar a presión y usualmente da por re-
 sultado un estado de equilibrio, con rendimientos pobres,
 por consiguiente. En conjunto, el procedimiento requiere
 cuatro etapas para obtener el producto final, y ninguna de
 las etapas es particularmente ventajosa.

Descubrimientos posteriores revelaron que la for-
 mación de polímero producida durante la realización del
 procedimiento descrito en la memoria de la Patente Britá-
 nica Núm. 957.797 podía evitarse o reducirse en los casos
 de β -alcoxi-derivados de los compuestos (Ia) y (Ib) satu-
 rando temporalmente el doble enlace etilénico con un exce-
 so de alcóxido en alcohol. Se produce así el correspondien-
 te acetal de fórmula (II), por ejemplo, de acuerdo con la
 reacción esquematizada abajo:

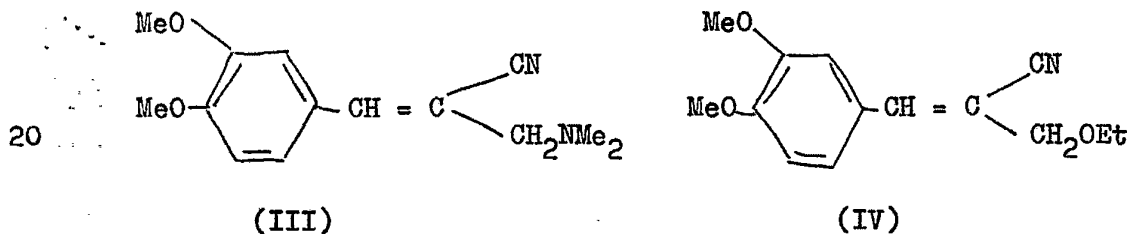




Se cree que, cuando el acetal (II) se trata a continuación con guanidina en solución alcohólica, el medio alcalino cataliza la reconstitución del enlace doble, inicialmente en la forma de (I'b), y el producto intermedio puede reaccionar así con la guanidina para dar la 5-bencilpirimidina deseada.

Pueden prepararse también acetales de la fórmula (II) condensando el aldehído aromático correspondiente con un nitrilo 3,3-dialcoxi-propiónico y reduciendo, preferiblemente por un procedimiento catalítico, el nitrilo 3,3-dialcoxi-2-benzalpropiónico intermedio así obtenido.

La Memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm. 957.797 antes citada describe también (Ejemplo 14) la reacción del aldehído verátrico con el nitrilo β -dimetilaminopropiónico en presencia de sodio en etanol para dar una mezcla de β -dimetilaminoveratralnitrilo (III) y β -etoxiveratralnitrilo (IV), con un rendimiento del 32%.

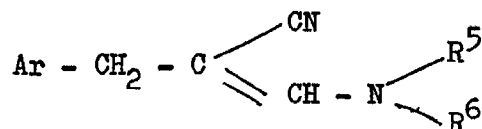


En el Ejemplo se afirma que esta mezcla se cicló posteriormente con guanidina para dar 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)-pirimidina. Debe indicarse que ambos compuestos (III) y (IV) arriba citados son derivados de tipo "benzal".

Se ha encontrado ahora que se pueden preparar nitrilos β -amino- α -bencilacrílicos N-sustituídos de la configuración que se indica en la fórmula (V)

30

12.3.70



(V)



de una forma notablemente fácil y en una diversidad de con-
 5 diciones convenientemente amplia, y que los productos así
 obtenidos no sólo están prácticamente exentos de contami-
 nación con el isómero "benzal" correspondiente, sino que
 manifiestan una estabilidad y capacidad de mantener su con-
 figuración inesperadas, y al mismo tiempo, sin embargo,
 10 una gran reactividad bajo una diversidad de condiciones de
 reacción. La configuración "bencilo" de estos compuestos
 presenta poca o ninguna tendencia a isomerizarse en la for-
 ma "benzal" preparada e ilustrada en la Memoria Descripti-
 va de la Patente Británica Núm. 957.797. Además, los nitri-
 15 los β -amino- α -bencilacrílicos son químicamente reactivos
 y pueden convertirse con ventaja en bencilpirimidinas o en
 otros derivados bencílicos, los cuales se pueden utilizar
 si se prefiere para la preparación de bencilpirimidinas u
 otros sistemas de anillos heterocíclicos.

20 De acuerdo con la presente invención en uno de
 sus aspectos, por consiguiente, se proporciona un compues-
 to de nitrilo β -amino- α -bencilacrílico N-sustituído de la
 fórmula (V), en una forma prácticamente exenta de contami-
 nación con el isómero nitrilo β -amino- α -bencilidenpro-
 25 piónico. En particular, la contaminación con el isómero
 "benzal" es por lo general esencialmente inferior al 10%,
 considerado como porcentaje de la cantidad de compuesto de
 fórmula (V), y preferiblemente inferior a 5 ó, todavía me-
 30 jor, inferior a 2%. Usualmente, los mejores métodos para la
 preparación del compuesto de fórmula (V) proporcionan el



5

10

15

20

25

30

producto con menos de 0,5% de contaminación, y en muchos casos no puede detectarse en absoluto el isómero benzal con métodos analíticos sensibles incluso a proporciones de mezcla tan bajas como 0,33%. Se ha observado, por otra parte, que una contaminación en el nivel del 10% ó superior al mismo afecta desfavorablemente al rendimiento y calidad del producto de bencilpirimidina final, y la aparición de coloraciones púrpura o amarillas puede agravar las dificultades, especialmente el aislamiento en una forma pura, requisito éste que es esencial cuando el producto ha de utilizarse clínicamente, siendo por tanto necesarias muchas etapas de purificación engorrosas, lentas y por consiguiente costosas.

Como se ha definido previamente, Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido en la fórmula (V). El grupo β -amino NR^5R^6 es un grupo amino alifático, heterocíclico o aromático, y puede tener sólo un átomo de hidrógeno para R^5 y R^6 . En general puede decirse que, como amina libre, se prefiere que HNR^5R^6 tenga un valor pKa no inferior a 0, y más preferiblemente no superior a 6 aproximadamente.

En particular, se prefiere especialmente que el grupo NR^5R^6 sea un grupo anilino. El anillo fenilo de este grupo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como átomos de halógeno, y grupos alcohol y alcoxi, pero es particularmente preferido, no obstante, el grupo anilino no-sustituido. Otros ejemplos adecuados son o- y p-toluidina, p-anisidina, p-cloroanilina, 2,5-dicloroanilina, y 3,4-dicloroanilina.

El grupo NR^5R^6 puede ser también un grupo amino secundario distinto del antes mencionado grupo anilino,

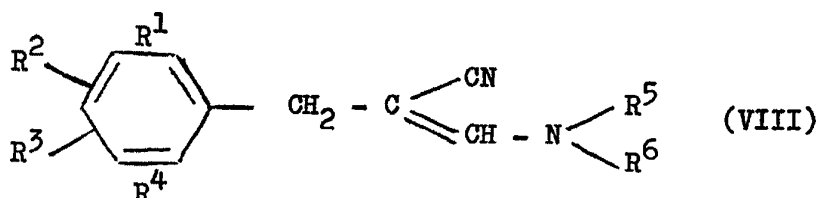
24.6.71

- 6 JUL



tal como un grupo monoalcoholamino, bencilamino, o naftil-
amino, preferiblemente β -naftilamino; o puede ser un grupo
amino terciario, tal como un grupo dialcoholamino, pirroli-
dino, piperidino, N-metilanelino, o piperazino, o más pre-
feriblemente el grupo morfolino.

En particular, la invención proporciona compues-
tos de fórmula (VIII), en una forma prácticamente exenta
de contaminación con el isómero de nitrilo β -amino-4-ben-
ciliden-propiónico, como se ha definido anteriormente en
esta memoria:



donde el grupo $-NR^5R^6$ es como se ha definido anteriormente
en esta memoria con referencia a un compuesto de fórmula
(V), y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno
de ellos es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo
alcoholo, alcoxi, o benciloxi, ó R^3 y R^4 , considerados jun-
tos, pueden ser un grupo metilendioxi cuando R^1 y R^2 son,
ambos, átomos de hidrógeno.

En las fórmulas (V) y (VIII), cada uno de los
grupos alcoholo o alcoxi de los sustituyentes puede tener
de 1 a 4 átomos de carbono, p.ej., pueden ser grupos meti-
lo, etilo, propilo o butilo, con inclusión de formas nor-
males, iso, o con ramificaciones terciarias, y los grupos
alcoxi correspondientes. Cada uno de los átomos de halóge-
no puede estar representado por un átomo de cloro, bromo,
flúor o yodo. Preferiblemente, el grupo amino total NR^5R^6

18 MAR



comprende no más de 12 átomos de carbono. Más particularmente, la posición para- del grupo fenilo puede estar sustituida con un grupo benciloxi o hidroxilo, pero preferiblemente con un grupo alcoxi, tal como un grupo metoxi, especialmente con una sustitución alcoxi similar o idéntica en una, o ventajosamente en ambas, posiciones adyacentes del anillo de fenilo. Como otra posibilidad, la sustitución alcoxi, p.ej. metoxi, en tales posiciones puede estar combinada con una sustitución de alcoholilo, p.ej., metilo, en la posición orto- del grupo fenilo.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (V) ó (VIII), respectivamente, se pueden preparar por una gran diversidad de métodos. La elección práctica entre estos métodos en cualquier caso particular depende principalmente de la reactividad del compuesto obtenido y del tratamiento ulterior al que pueda someterse éste para proporcionar compuestos tales como pirimidinas de utilidad clínica, estando regido en sí mismo el tratamiento ulterior en gran medida por la naturaleza del grupo amino NR^5R^6 , actuando éste como grupo residual en las reacciones subsiguientes.

Los compuestos según las fórmulas (V) u (VIII) pueden prepararse por un método proporcionado por la presente invención, que comprende hacer reaccionar el benzaldehido correspondiente con el nitrilo β -aminopropiónico correspondiente en presencia de una base en un disolvente polar aprótico compatible con ambos reactivos y que disuelve los mismos.

Disolventes aprotónicos polares adecuados para este propósito incluyen hexametilfosforamida y N,N-dimetilacetamida, pero los mejores resultados se han obtenido con

12.3.70

- 10 - 377 168

7-6 JU



5 sulfóxido de dimetilo como disolvente. Las bases requeridas para la reacción incluyen los aniones hidróxido y alcóxidos, especialmente los alcóxidos inferiores, preferiblemente los aniones metóxido o tert-butóxido, y elmetil-sulfinil carbanión, utilizados en asociación con un catión adecuado, tal como un catión de metal alcalino (p.ej., sodio o potasio) o catión amonio cuaternario (p.ej., N-bencil-N,N,N-trimetilamonio).

10 Ventajosamente, la cantidad de base se puede reducir considerablemente a "cantidades catalíticas", esto es cantidades efectivas inferiores a 0,3 equivalentes molares calculados sobre el aldehído utilizado, particularmente a temperaturas superiores a 60°C, preferiblemente entre 90°C y 130°C. Por ejemplo, se han obtenido muy buenos
15 rendimientos de este modo utilizando sulfóxido de dimetilo como disolvente.

Se han obtenido también rendimientos muy satisfactorios, por ejemplo, con compuestos β -anilin-sustituídos con 0,5 a 2 equivalentes de la base a la temperatura ambiente (aprox. 20°C) o a una temperatura ligeramente elevada hasta aproximadamente 60°C en el disolvente. El sulfóxido de dimetilo puede sustituirse en estas condiciones
20 también por otros disolventes polares apróticos, especialmente hexametilfosforamida. Se ha encontrado sumamente ventajoso utilizar t-butóxido como base en forma de sal potásica en sulfóxido de dimetilo para la preparación de compuestos β -anilino-sustituídos, mientras que, por ejemplo, puede preferirse la formación del análogo β -morfolino en presencia de metóxido de sodio en el mismo medio.
25

30 Los compuestos según las fórmulas (V) u (VIII)



pueden prepararse también haciendo reaccionar la β -hidroxi-
 β -fenetilmetsulfona o el sulfóxido correspondientes con
 el nitrilo β -amino-propiónico correspondiente. Muy prefe-
 riblemente, las reacciones se llevan a cabo en presencia
 5 de una base en un disolvente polar no-acuoso compatible
 con ambos reactivos y que disuelve a los mismos, a tempera-
 turas elevadas por encima de 30°C. El disolvente puede ser
 un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol, o, muy
 convenientemente, un disolvente polar aprótico tal como se
 10 ha ilustrado arriba. La base es, preferiblemente, lo bas-
 tante fuerte por sí misma para que una cantidad importante
 de la sulfona o sulfóxido reactivos se convierta en la for-
 ma aniónica. De nuevo, se han encontrado muy convenientes
 para el propósito hidróxidos o alcóxidos, preferiblemente
 15 metóxido o t-butóxido, en forma de una sal de un metal al-
 calino. El método es especialmente adecuado para la fabri-
 cación de compuestos NR⁵R⁶ β -anilino-sustituídos, y es
 particularmente ventajoso con sustituciones alcoxi en las
 posiciones para- y/o meta- de los grupos fenilo Ar, ya que
 20 los materiales de partida apropiados se preparan con gran
 facilidad en tales casos.

La β -hidroxi- β -fenetil metilsulfona o sulfóxido
 requeridos para el método arriba indicado, pueden propor-
 cionarse convenientemente por un procedimiento descrito en
 25 la memoria descriptiva provisional de la Solicitud de Pa-
 tente Británica Núm. 25171/69. Este procedimiento compren-
 de las etapas de hacer reaccionar un éster de ácido benzoi-
 co adecuadamente sustituido con dimetil sulfona o sulfóxido
 de dimetilo, preferiblemente en presencia de una base, y
 30 reducir selectivamente la metilsulfona o el metilsulfinil-

18 MAY 1954

derivado de acetofenona así obtenidos, por ejemplo, con un hidruro de boro adecuado o con isopropóxido de aluminio.

Un método más de preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (V) u (VIII) es proporcionado por la presente invención, comprendiendo dicho método hacer reaccionar el nitrilo β -hidroxi- α -bencilacrílico correspondiente con la amina apropiada. Preferiblemente, si se utiliza un disolvente, éste es un disolvente no-acuoso, tal como benceno o un alcohol, p.ej., etanol, y se ha encontrado conveniente llevar a cabo la reacción a temperaturas elevadas, particularmente a reflujo.

Este método contribuye a establecer y demostrar que los compuestos de acuerdo con las fórmulas (V) u (VIII) retienen su estabilidad y su configuración de tipo "bencil" y sin embargo pueden ser adecuados para la interconversión de uno en otro con respecto al grupo amino. En particular, la conversión se puede llevar a cabo eficientemente por un procedimiento que comprende la hidrólisis de la primera amina, más preferiblemente una amina alifática o heterocíclica, para proporcionar el derivado β -hidroxi- α -bencilacrílico apropiado, y la reacción subsiguiente del producto con la segunda amina, como se ha definido anteriormente en esta memoria. El nitrilo β -hidroxi- α -bencilacrílico requerido puede proporcionarse, así pues, por hidrólisis del nitrilo β -amino- α -bencilacrílico correspondiente, convenientemente con un ácido en un medio acuoso. Preferiblemente se utiliza para este fin una solución diluída de un ácido mineral, tal como el clorhídrico. Por ejemplo, se ha convertido así un nitrilo β -morfolino- α -bencilacrílico en el β -hidroxi-derivado correspondiente de manera casi instantá-

18 MAR



nea y con rendimiento prácticamente cuantitativo. El pro-
ducto puede extraerse luego con un disolvente orgánico a
partir de un medio acuoso, y aislarse, o hacerse reaccionar
inmediatamente con una amina diferente para obtener un com-
puesto de acuerdo con las fórmulas (V) u (VIII). En ambos
5 casos, se ha encontrado que los nitrilos β -hidroxi- α -ben-
cilacrílicos son, en general, materiales particularmente
estables como clase, presentando una tendencia escasa o nu-
la a la isomerización a la forma "benzal" durante estas ma-
nipulaciones.
10

Una tal conversión de un amino-derivado en otro
puede conseguirse con un rendimiento muy alto, en muchos
casos superior al 90% en ambas etapas, y el producto así ob-
tenido puede hacerse reaccionar para formar otros materia-
les tales como bencilpirimidinas con una calidad y rendi-
miento a menudo mejores aún que los que se consiguen utili-
zando el β -amino-derivado original.
15

Adicionalmente, este método puede ser muy venta-
joso para preparar ciertos nitrilos β -amino- α -bencilacrí-
licos, especialmente en casos en que el grupo NR^5R^6 es un
20 grupo anilino básico pero sólo débilmente básico, p.ej.,
p-cloro-anilino. En tales casos, algunas veces se presentan
dificultades en la preparación del nitrilo β -anilino-propio-
nico correspondiente para reaccionar con el benzaldehído.

Los nitrilos β -hidroxi- α -bencilacrílicos se pue-
den emplear también como productos intermedios para sínte-
sis ulteriores, y pueden, por ejemplo, alcoholarse para pro-
ducir el nitrilo β -alcoxi- α -bencilacrílico apropiado, esen-
cialmente exento de isómero "benzal" o acetal. El compues-
to de tipo bencilo así formado y con tal grado de pureza
25
30

12.3.70

- 14 -

377 168



es también muy adecuado como material de partida para la síntesis de bencilpirimidinas, y produce estas últimas con un rendimiento sustancialmente aumentado y con mejor calidad que la mezcla de isómeros bencil y benzal, o que el isómero benzal aislado, del método descrito en la memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm. 957.797.

Todavía otros métodos proporcionados por la presente invención pueden utilizarse para obtener series de compuestos seleccionados o preferidos dentro del alcance de la fórmula (V) u (VIII). De acuerdo con ello, se da un método para preparar tales compuestos, en el que el grupo β -amino NR^5R^6 es un grupo anilino opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo, como se ha definido anteriormente en esta memoria, que comprende hacer reaccionar el benzaldehido correspondiente con el nitrilo β -anilino-propiónico correspondiente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar no-aprótico compatible con los reactivos y que disuelva los mismos en presencia de una base. Convenientemente puede utilizarse un alcohol para este fin, y la reacción se lleva a cabo deseablemente a temperaturas elevadas, tales como entre 40°C y 80°C. El alcohol preferido es metanol, particularmente cuando el benzaldehido reaccionante está sustituido con uno o más grupos metoxi, dado que es posible que tenga lugar un intercambio entre el disolvente y los sustituyentes. Son también aplicables en este caso las bases ya enumeradas en relación con los otros métodos preparatorios, y pueden, por ejemplo, utilizarse en una cantidad mayor que 1 equivalente en moles calculada sobre el aldehido, en especial cuando la reacción se lleva a cabo en el límite inferior



del campo indicado de temperaturas.

El grupo arriba definido de nitrilos β -anilino- α -bencilacrílicos puede prepararse también por un método que comprende hacer reaccionar la anilina correspondiente, generalmente en forma de sal de adición de ácido, con un compuesto de las fórmulas (V) u (VIII) que lleva un sustituyente amínico que tiene, como la amina libre HNR^5R^6 , un valor pKa superior al menos en 3 a 4 unidades al de la anilina utilizada para la reacción. Por ejemplo, de esta manera puede ser reemplazado directamente un sustituyente anilino por un sustituyente morfolino, teniendo la morfolina un valor pKa de aproximadamente 8,6 y la anilina generalmente entre 4 y 5 aproximadamente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un sistema de disolvente polar no-acuoso, por ejemplo, etanol o ácido acético glacial, a temperaturas de reflujo.

Los compuestos según la fórmula (V) u (VIII), en los cuales el grupo β -amino NR^5R^6 es un grupo amino secundario distinto del grupo anilino, o es un grupo amino terciario, pueden prepararse también de acuerdo con la presente invención haciendo reaccionar el nitrilo β -alcoxi- α -bencilidenpropiónico correspondiente con un exceso de la amina apropiada en presencia de una base en un alcohol. Son, de nuevo, bases adecuadas las ya enumeradas para otros métodos. Preferiblemente, la base es el alcóxido correspondiente al disolvente. Por ejemplo, un nitrilo β -metóxido- α -bencilidenpropiónico puede convertirse así con morfolina, en presencia de metanol que contiene metóxido sódico, en el nitrilo β -morfolino- α -bencilacrílico correspondiente.

El grupo anterior de compuestos de acuerdo con la

377 168



18 MAR

fórmula (V) u (VIII), en los que el grupo β -amino NR⁵R⁶ es diferente del grupo anilino, puede prepararse además, de acuerdo con la presente invención, isomerizando el correspondiente isómero de nitrilo β -amino- α -benciliden-propiónico con una base en un disolvente polar aprótico. En estas condiciones, el isómero "benzal" se isomeriza a la forma "bencil", encontrándose una presencia escasa o nula de isómero "benzal" después del procedimiento. Disolventes polares apróticos y bases adecuados son como se ha descrito anteriormente en esta memoria con referencia a otras reacciones, y el disolvente más preferido es de nuevo el sulfóxido de dimetilo, siendo las bases más convenientes los aniones metóxido y t-butóxido. Normalmente hay como mínimo una concentración molar de base presente en el disolvente de 0,01 aproximadamente, y con preferencia de 0,1 aproximadamente, siendo frecuentemente esta concentración no mayor de 1 molar aproximadamente, aunque pueden utilizarse concentraciones tan altas como 2 ó incluso 4 molar. La cantidad de disolvente no es crítica, si bien preferiblemente será suficiente durante todo el procedimiento de isomerización para disolver el nitrilo. La isomerización puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente, pero más convenientemente se lleva a cabo en presencia de calor, obteniéndose rendimientos particularmente buenos cuando se efectúa a una temperatura superior a unos 20°C y de hasta 75°C aproximadamente, o aún mayores. El método se ha aplicado con gran éxito a los nitrilos β -morfolino- α -benciliden-propiónicos, en particular a aquéllos que poseen un grupo 3,4-dimetoxi ó 3,4,5-trimetoxi-benciliden.

El isómero "benzal" de partida, es decir, el ni-

6 JUL



trilo β -amino- α -benciliden-propiónico apropiado, para los fines de la reacción anterior, puede prepararse ventajosamente haciendo reaccionar el benzaldehido correspondiente con el nitrilo β -amino-propiónico correspondiente en el seno de un alcohol y en presencia de una "cantidad catalítica" de una base, en el sentido utilizado anteriormente en esta memoria descriptiva, lo cual significa una cantidad efectiva inferior a 0,3 equivalentes molares calculados con respecto al reactivo aldehido.

Los alcoholes que intervienen en esta reacción son generalmente alcoholes inferiores, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, siendo particularmente preferido el metanol. Son bases adecuadas, también en este caso, las ya sugeridas en conexión con las reacciones de condensación catalizadas por bases, pero para el presente propósito se prefieren metóxidos y tert-butóxidos, particularmente los primeros. Pueden obtenerse resultados óptimos a temperaturas elevadas, y se prefiere particularmente llevar a cabo la reacción a temperaturas de reflujo.

Como ya se ha indicado, el camino óptimo para preparar cualquier compuesto particular de acuerdo con la fórmula (V) ó (VIII) puede comprender una combinación de cierto número de las anteriores posibilidades de transformación dependiendo fundamentalmente del tipo de grupo amino NR^5R^6 requerido. Por ejemplo, el nitrilo β -anilino- α -3',4',5'-trimetoxi-bencilacrílico posee ciertas ventajas especiales como producto intermedio para la preparación de trimetoprima. Así, la reacción de la guanidina con los nitrilos β -anilino- α -bencilacrílicos transcurre por lo general apreciablemente más deprisa que la que tiene lugar con

24.6.71

377 168



otros β -amino-derivados definidos por las fórmulas (V) ó (VIII).

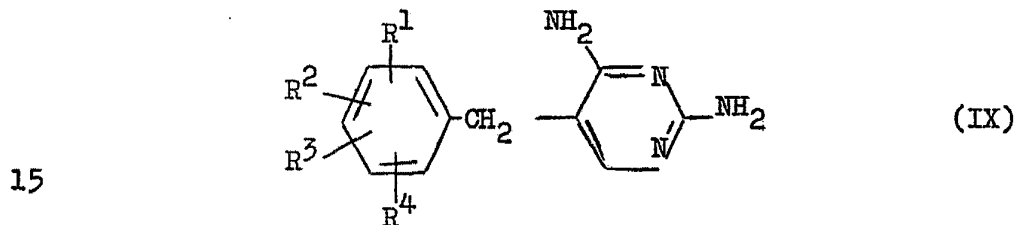
5 El producto intermedio β -anilino puede producirse fácilmente, por lo demás, sin nada de isómero "benzal" detectable por los métodos analíticos normalizados, y puede convertirse ulteriormente en 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas con un rendimiento muy alto, produciéndose poca o ninguna formación de polímeros en absoluto. Es sumamente notable el que la reacción con la guanidina tiene lugar fácilmente en condiciones suaves y que tanto la preparación del producto intermedio como la transformación ulterior pueden completarse en el transcurso de unas horas, en vez de requerir semanas.

15 Si bien los nitrilos β -anilino- α -bencilacrílicos pueden prepararse fácilmente por una gran diversidad de métodos ventajosos, la elección en cualquier caso particular depende en parte de la disponibilidad del material de partida, y, por ejemplo, el nitrilo β -anilino-propiónico, cuando se prepara a partir de anilina y nitrilo acrílico, requiere usualmente aislamiento y purificación antes de ser empleado. En contraposición, el nitrilo β -morfolino-propiónico correspondiente puede formarse fácilmente y no precisa ser aislado. Por otra parte, en casos de bencil-derivados trimetoxisustituídos, y de reacciones catalizadas por bases, se prefiere el metóxido sódico más barato y más fácilmente asequible para los morfolino-derivados, mientras que para los compuestos de tipo anilino da los resultados óptimos generalmente el t-butóxido potásico, más costoso. Por consiguiente, en ocasiones puede ser ventajoso preparar el producto intermedio morfólico en primer lugar y convertirlo luego en anilín-derivado correspondiente para obtener



ner los resultados óptimos.

De acuerdo con la presente invención en un aspecto ulterior, se proporciona un método para preparar 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas, en el que el grupo bencilo comprende un grupo fenilo opcionalmente sustituido, haciendo reaccionar el correspondiente nitrilo β -amino- α -bencilacrilico de la fórmula (V), esencialmente exento de contaminación con el nitrilo β -amino- α -benciliden-propiónico isómero, como se ha definido anteriormente en esta memoria, con guanidina. En particular, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (IX)



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) esencialmente exento de contaminación con el nitrilo β -amino- α -bencilidenpropiónico isómero, como se ha definido anteriormente, con guanidina; en la fórmula (IX), R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido para la fórmula (VIII). Se ha encontrado que los productos pirimidínicos se obtienen con un rendimiento satisfactoriamente alto, así como sin contaminación con polímeros e impurezas coloreadas. Estos aspectos tienen una importancia fundamental como se ha indicado anteriormente en esta memoria, ya que los requisitos actuales en cuanto a pureza de los productos farmacéuticos son muy exigentes y los productos han de fabricarse en una forma muy pura y, por supuesto, a un coste razonable. Ambas condiciones citadas se consiguen ahora más

18 MAR



fácilmente para las bencilpirimidinas, como resultado de la presente invención.

5 Para obtener 5-bencilpirimidinas que posean una actividad particularmente alta, o propiedades potenciadoras, la posición para- del grupo fenilo debe estar preferiblemente sustituida con un grupo alcoxi, p.ej., metoxi, especialmente en combinación con una sustitución similar en una o en las dos posiciones meta-adyacentes. Tales sustituciones pueden estar presentes también cuando al menos una de las posiciones orto- está ocupada por un grupo alcohilo inferior, tal como el grupo metilo. Las pirimidinas son entonces trimetoprima, diaveridina, ormetoprima y análogos de las mismas.

15 Para los fines de la obtención de 5-bencilpirimidinas o en particular de las de la fórmula (IX) que tengan preferiblemente los sustituyentes específicos arriba mencionados, se han encontrado particularmente útiles los β -anilin-derivados apropiados. Ventajosamente, se hace reaccionar una tal amina con guanidina, convenientemente en un disolvente de alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol, o isopropanol, a temperaturas elevadas. Se prefiere particularmente que la reacción se lleve a cabo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, pero se consiguen velocidades de reacción satisfactorias a temperaturas inferiores, incluso a la temperatura ambiente. Específicamente, se ha encontrado que la reacción tiene lugar con gran rapidez a temperaturas de reflujo, bastando con horas en vez de semanas para su culminación.

25 Aunque la reactividad con la guanidina de los nitrilos β -amino- α -bencilacrílicos de las fórmulas (V) u



(VIII), distintos de aquéllos que poseen un grupo β -anilino tales como los morfolin-derivados es más baja, particularmente en el seno de alcanoles, se ha encontrado que puede aumentarse ésta y mejorarse notablemente el rendimiento si la guanidina se emplea en forma de carbonato en un disolvente polar aprótico, como se ha descrito anteriormente en esta memoria con referencia a otros métodos, p. ej. especialmente sulfóxido de dimetilo o hexametilfosforamida. La reacción es lenta por debajo de 140°C, pero transcurre con rapidez a 160°C aproximadamente o a temperatura superior. Los mejores resultados se han obtenido en estos casos particulares con sulfóxido de dimetilo a o cerca de las temperaturas de reflujo; y, si la etapa anterior de la reacción se ha llevado también a cabo en el mismo medio, no es preciso aislar el nitrilo β -amino- α -bencilacrílico intermedio, aún cuando usualmente se prefiere el aislamiento, ya que de esta forma se obtiene una bencilpirimidina más pura.

Todos los productos finales proporcionados de la manera anterior poseen actividad antibacteriana o propiedades potenciadoras, aunque el grado de tal actividad y efecto de potenciación puede variar de acuerdo con la sustitución y el propósito para el que se emplean estos compuestos. Además, los productos pueden utilizarse por sí mismos como materiales de partida para producir otros derivados y análogos por reacciones ulteriores con incorporación de grupos funcionales. Así, los benciloxi-bencil-derivados pueden convertirse, por ejemplo, en los hidroxibencil-derivados correspondientes por hidrogenación, o cualesquiera hidroxibencil-derivados alcoholarse para proporcionar los compues-



tos alcoxi-bencil-sustituídos requeridos.

Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan:

5 (i) Compuestos de nitrilos β -amino- α -bencilacrilícos N-sustituídos de acuerdo con la fórmula (V) o, en particular, con la fórmula (VIII), prácticamente exentos de contaminación con nitrilos β -amino- α -benciliden-propiónicos, como se ha descrito anteriormente en esta memoria;

10 (ii) los diversos métodos de preparación de nitrilos β -amino- α -bencilacrilícos de las fórmulas (V) u (VIII), como se han descrito anteriormente en esta memoria;

15 (iii) los diversos métodos de conversión de tales nitrilos β -amino- α -bencilacrilícos en compuestos diferentes de la misma clase con respecto a la sustitución β -amínica, como se ha descrito anteriormente en esta memoria;

20 (iv) nitrilos β -amino- α -bencilacrilícos N-sustituídos, siempre que se preparen por un método definido en cualquiera de los párrafos (ii) y (iii), que se han descrito anteriormente en esta memoria;

(v) nitrilos β -hidroxi- α -bencilacrilícos prácticamente exentos de contaminación con los nitrilos β -hidroxi- α -benciliden-propiónicos isómeros, como se ha descrito anteriormente en esta memoria;

25 (vi) los métodos de preparación de los compuestos definidos en el párrafo (v);

30 (vii) los métodos de preparación de 5-bencilpirimidinas utilizando compuestos o productos de métodos, de acuerdo con cualquiera de los párrafos (i) a (vi), como se han descrito anteriormente en esta memoria;

18 M



(viii) 5-bencilpirimidinas, siempre que se preparen por un método que incluya las etapas comprendidas en cualquiera de los párrafos (ii), (iii), (vi) y (vii).

5 La presente invención, en todos y cada uno de los aspectos anteriores, se prefiere particularmente cuando el grupo fenilo es un grupo 3,4-dimetoxi, 3,4,5-trimetoxi ó 2-metil-4,5-dimetoxi, ya que entonces se producen los compuestos especialmente valiosos diaveridina, trimetoprima u ormetoprima, o los respectivos productos intermedios
10 para llegar a los mismos.

Los Ejemplos que siguen ilustran la invención:

Ejemplo 1

3,4,5-trimetoxibenzaldehido (98 g), nitrilo β -
15 anilino-propiónico (85 g), y sulfóxido de dimetilo (175 ml) se calentaron juntos a 125°C. Se añadió poco a poco una solución de metóxido sódico (5 g) en metanol (50 ml), y al hacerlo así se elevó la temperatura a 130°C, temperatura ésta que se mantuvo durante 17 minutos más. Se enfrió la mezcla de reacción; se añadió β -anilin- α -3,4,5-
20 trimetoxibencilacrílico y se agitó la mezcla a 25°C hasta que se produjo una precipitación abundante. Se añadió agua adicional (400 ml), y se recogió el producto por filtración, volviéndose a formar una pasta con agua helada (600 ml). Se repitieron los procedimientos de recogida y nueva
25 formación de pasta utilizando etanol desnaturalizado (320 ml) frío (aprox. 5°C), y finalmente se recogió el nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico cristalino; se lavó con etanol desnaturalizado (40 ml) frío, y con hexano (100 ml). Peso = 115 g (pureza del 98% por ensayo U.V.),
30 p.f. 132-133°C (recristalizado a partir de metanol).

12.3.70

377 168

Ejemplo 2

3,4,5-trimetoxibenzaldehido (49 g), nitrilo β
anilinopropiónico (40 g) y sulfóxido de dimetilo (85 ml),
se calentaron a 130°C y se añadió una solución de hidróxi-
do potásico (2,5 g) en metanol (12,5 ml) a lo largo de un
5 período de 35 minutos. La temperatura de la reacción se
mantuvo a 132-133°C durante 30 minutos más. La mezcla de
reacción se trató luego como en el Ejemplo 1 y dió nitrilo
 β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico como sólido cris-
talino. Peso = 57 g.

Ejemplo 3

3,4,5-trimetoxibenzaldehido (117,5 g; 0,6 moles),
nitrilo β -anilin-propiónico (101 g; 0,69 moles) y sulfóxido
de dimetilo destilado seco (348 ml), se calentaron jun-
tos a 40°C hasta que se produjo la disolución completa. Se
15 enfrió la mezcla a 12°C y se añadió una solución de t-butó
xido potásico al 13,6% en t-butanol (491 ml; 0,6 moles)
en el transcurso de 10 minutos aproximadamente con enfria-
miento adicional, de tal manera que la temperatura final
20 fué aproximadamente de 30°C. La temperatura de reacción se
elevó a 40°C y se mantuvo así durante una hora. Se expulsó
el t-butanol de la mezcla de reacción utilizando vacío a
una temperatura final del recipiente de 55°C. Se enfrió el
residuo a 30°C y se añadió agua (100 ml) y etanol desnatu-
ralizado (50 ml). Se sembró la mezcla y después de una cla-
ra cristalización se añadieron nuevas cantidades de hielo
25 y agua (500 ml) y etanol desnaturalizado (75 ml). La tempe-
ratura final de la mezcla fué de 5-10°C. Se recogió el ni-
trilo β -3,4,5-trimetoxi-bencil- β -anilinacrílico cristalino,
30 y se lavó con agua fría/etanol desnaturalizado (85:15; 600



ml). Peso = 181,7 g (pureza del 94% por ensayo U.V.).

Ejemplo 4

5 3,4-dimetoxibenzaldehído (88 g), nitrilo β -anil-
linpropiónico (82,5 g), sulfóxido de dimetilo (160 ml) y
metóxido sódico (6 g) se calentaron juntos a 95°C durante
2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a 25°C y
se diluyó con isopropanol (40 ml) y agua (60 ml). Cuando
fué evidente la cristalización, se añadió más agua (200 ml).
Se enfrió la mezcla a 5°C y se recogió el nitrilo β -anilin-
10 α -3,4-dimetoxibencilacrílico, que se lavó con agua fría/
isopropanol (1:1). Peso = 99 g (61%), p.f. 153-154°C (re-
cristalizado a partir de etanol desnaturalizado).

Ejemplo 5

15 Piperonaldehído (45 g), nitrilo β -anilin-propió-
nico (52 g) y sulfóxido de dimetilo (96 ml), se calentaron
juntos a 120°C y se añadió una solución de metóxido sódico
(2,5 g) en metanol (12 ml), a lo largo de un periodo de 5
minutos. Se mantuvo la temperatura a 115-120°C durante un
período de 1 hora y se vertió luego la mezcla de reacción
20 en agua helada. La goma resultante se recogió por decanta-
ción y se lavó del mismo modo con agua (2 x 100 ml). Se
agregó después metanol (100 ml), y se calentó la mezcla
hasta que la disolución fué completa. El enfriamiento a 5°C
dió el nitrilo β -anilin- α -piperonilacrílico en forma de un
25 sólido cristalino que se recogió y lavó con metanol frío,
éter y pentano. Peso = 45 g, p.f. 150,5-151°C (recristali-
zado a partir de metanol).

Ejemplo 6

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3 utili-
zando 3,4-dimetoxi-5-bromobenzaldehído (78 g), y dió nitri-

18 MAR



10 β -anilin- α -3,4-dimetoxi-5-bromo-bencilacrílico. Peso = 62 g, p.f. 151-154°C.

Ejemplo 7

5 Se trató lentamente metóxido sódico (5,4 g) en t-butanol (50 ml) con una solución de 3,4,5-trimetoxiben-
zaldehído (20 g) y nitrilo β -(p-metil-anilino)propiónico (17,5 g) en sulfóxido de dimetilo (50 ml). Se agitó la
mezcla a 45°C durante una hora y a continuación se elimi-
nó el etanol a vacío (temperatura máxima del baño, 50°C).
10 Se vertió la mezcla en agua/hielo, y el producto crudo se
recogió y recristalizó en metanol (100 ml) para dar al ni-
trilo β -(p-metilanilina)- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico.
Peso = 30 g, p.f. 150-151°C (recristalizado a partir de
metanol).

15 Ejemplo 8

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 7 utili-
zando nitrilo β -(p-cloroanilina)propiónico (20 g) en lugar
de nitrilo β -(p-metil-anilina)propiónico. Peso de nitrilo
 β -(p-cloro-anilina)- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico recrís-
talizado = 24 g, p.f. 172-173°C (recristalizado a partir
de metanol).

Ejemplo 9

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 7 utili-
zando nitrilo β -(p-metoxianilina)propiónico (19,5 g) en vez
de nitrilo β -(p-metilanilina)propiónico. Peso de nitrilo β -
(p-metoxianilina)- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico recrís-
talizado = 11 g, p.f. 125-126°C (recristalizado a partir de
metanol).

Ejemplo 10

30 2-metil-4,5-dimetoxibenzaldehído (18 g), sulfóxi-

do de dimetilo (35 ml), metóxido sódico (1,0 g), y nitrilo β -anilinpropiónico se calentaron juntos a 95°C durante 1,5 horas. La mezcla se vertió después en agua helada (150 g), y el sólido resultante se recogió por decantación. El producto crudo se recristalizó en metanol (6100 ml), y el nitrilo β -anilin- α -(2-metil-4,5-dimetoxibencil)acrílico resultante se recogió, y se lavó con metanol y hexano. Peso = 19 g, p.f. 117-119°C (recristalizado a partir de etanol/metanol).

5

Ejemplo 11

p-Benciloxibenzaldehido (25 g), nitrilo β -anilinpropiónico (22 g), y sulfóxido de dimetilo (25 ml), se calentaron juntos a 95°C, y se añadió cuidadosamente una papilla de metóxido sódico (1 g) en sulfóxido de dimetilo (20 ml), de tal manera que la temperatura se elevó a 105°C. Se calentó la mezcla a 125-130°C, y se mantuvo dicha temperatura durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (500 ml), y el sólido resultante se recogió y lavó por decantación. El producto crudo se transformó en una papilla en metanol frío para dar nitrilo β -anilin- α -(p-benciloxibencil)-acrílico. Peso = 27 g.

15

20

Ejemplo 12

β -Morfolinpropionitrilo (47 g), metóxido sódico (2 g), y sulfóxido de dimetilo (40 ml) se calentaron juntos a 65°C, y se añadió lentamente una solución de 3,4,5-trimetoxibenzaldehido (50 g) en sulfóxido de dimetilo (40 ml), de tal manera que la temperatura se elevó a 70-75°C. Pasados 3 minutos a esta temperatura, se enfrió la mezcla a 30°C, y se añadieron isopropanol (30 ml) y suficiente agua para crear una turbidez persistente. Se sembró la mez

25

30



cla y, una vez que fué evidente, se añadió agua (80 ml).
Se recogió el nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilac-
rílico, que se lavó con alcohol isopropílico (50 ml). Pe-
so = 73,5 g, p.f. 115-117°C (recristalizado a partir de
metanol).

5

Ejemplo 13

3,4,5-Trimetoxibenzaldehido (20 g), nitrilo β -N-
metilanilinopropiónico (18 g), sulfóxido de dimetilo (40
ml), y metóxido sódico (1 g) se calentaron juntos a 110-
115°C durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla en agua helada
(800 ml), y el producto crudo que precipitó dió nitrilo
 β -N-metilanilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico cristalino
después de formar una papilla en metanol (50 ml). Peso =
17 g, p.f. 121-122°C (recristalizado a partir de metanol).

10

Ejemplo 14

3,4,5-Trimetoxibenzaldehido (50 g), nitrilo β -pi-
peridinopropiónico (40 g), sulfóxido de dimetilo (60 ml), y
metóxido sódico (2 g), se hicieron reaccionar juntos a
75°C durante 20 minutos, dando como resultado nitrilo β -pi-
peridin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 40 g, p.f.
92-93°C (recristalizado a partir de metanol).

15

20

Ejemplo 15

3,4,5-Trimetoxibenzaldehido (25 g), nitrilo β -pi-
rrolidin-propiónico (20 g), sulfóxido de dimetilo (25 ml),
y metóxido sódico (1 g), se hicieron reaccionar juntos a
75°C durante 10 minutos y dieron como resultado nitrilo β -
pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 28 g,
p.f. 123-124°C (recristalizado a partir de metanol).

25

Ejemplo 16

3,4,5-Trimetoxibenzaldehido (25 g), nitrilo β -N-di

30

18 MAR 1970

metilaminopropiónico (16 g), sulfóxido de dimetilo (45 ml),
y metóxido sódico (1 g), se hicieron reaccionar juntos a
70°C durante 10 minutos, y dieron como resultado nitrilo β -
dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 5 g,
p.f. 122-123°C (recristalizado a partir de metanol).

5

Ejemplo 17

3,4,5-trimetoxibenzaldehido (50 g), nitrilo β -
bencilaminopropiónico (45 g), sulfóxido de dimetilo (80 ml)
y metóxido sódico (2 g), se hicieron reaccionar juntos a
100°C durante 2 horas, y dieron como resultado nitrilo β -
bencilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 32 g,
p.f. 130,5-131°C (recristalizado a partir de metanol).

10

Ejemplo 18

3,4,5-Trimetoxibenzaldehido (25 g), nitrilo β -mor-
folin-propiónico (20 g), metóxido sódico (2 g), y N,N-dime-
tilacetamida (25 ml), se hicieron reaccionar juntos a 90-
95°C durante 1,5 horas, dando como resultado nitrilo β -mor-
folin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 15 g.

15

Ejemplo 19

Se hizo reaccionar el nitrilo β -N-metilpiperazin-
propiónico (23 g) de acuerdo con el Ejemplo 16 para dar ni-
trilo β -N-metilpiperazin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico.
Peso = 25 g, p.f. 141-143°C (muestra recristalizada a par-
tir de metanol).

20

Ejemplo 20

Nitrilo β -morfolin-propiónico (40 g), sulfóxido
de dimetilo (40 ml), y metóxido sódico (2 g), se calentaron
juntos a 70°C, y se añadió una solución de 3,4-dimetoxibenzal-
dehido (44 g) en sulfóxido de dimetilo (40 ml). La reacción
se mantuvo durante 15 minutos a 75-80°C, y luego transcu-

25

30

18 MAR 1955



rió como en el Ejemplo 12 para dar nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxi-bencilacrílico cristalino. Peso = 41 g, p.f. 130-131°C (recristalizado a partir de metanol).

Ejemplo 21

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 20 utilizando nitrilo β -dimetilaminopropiónico (28 g) en lugar del nitrilo β -morfolin-propiónico, y se obtuvo como resultado nitrilo β -dimetilamino- α -3,4-dimetoxibencilacrílico. Peso = 31 g, p.f. 85-86°C (recristalizado a partir de metanol).

10 Ejemplo 22

 Nitrilo β -morfolin-propiónico (20 g), sulfóxido de dimetilo (30 ml), y metóxido sódico (1 g), se calentaron juntos a 80°C y se añadió una solución de piperonaldehído (19 g) en sulfóxido de dimetilo. Se hizo reaccionar la mezcla a 80°C durante 15 minutos, y se obtuvo como resultado nitrilo β -morfolin- α -piperonilacrílico. Peso = 21 g, p.f. 85-85,5°C (recristalizado a partir de metanol).

15 Ejemplo 23

 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 22 utilizando 3,4-dimetoxi-5-bromobenzaldehído (31 g) en lugar de piperonaldehído, y se obtuvo como resultado nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxi-5-bromobencilacrílico. Peso = 28 g, p.f. 94,5-95°C (recristalizado a partir de etanol desnaturalizado).

20 Ejemplo 24

 a) Se calentó a reflujo nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (132 g), obtenido como se describe más adelante en el Ejemplo 66, durante 10 minutos en benceno que contenía anilina (50 g). El disolvente se eliminó por evaporación a vacío, para dar nitrilo β -anilin- α -3,4,5-tri-

30



metoxibencilacrílico cristalino (165 g; prácticamente el rendimiento teórico).

5 b) Nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (25 g), etanol desnaturalizado (70 ml), y 2,4-dimetilanilina (14 ml) se calentaron a reflujo, juntos, durante una hora. Se eliminó el disolvente por evaporación en el vacío, y se vertió el residuo en agua helada. La goma espesa resultante se recogió y se recristalizó en metanol (100 ml) para dar nitrilo β -2,4-dimetilanilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 11 g, p.f. 123-125°C.

10 c) Se repitió el procedimiento del Ejemplo 24 b utilizando 3,4,5-trimetoxianilina, y se obtuvo nitrilo β -3,4,5-trimetoxianilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, con un rendimiento de 65%; p.f. 156-161°C (recristalizado a partir de etanol desnaturalizado).

15 d) Se repitió el procedimiento del Ejemplo 24 b utilizando 2,5-dicloroanilina, y se obtuvo nitrilo β -2,5-dicloroanilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (20 g). Una muestra recristalizada a partir de etanol desnaturalizado fundió a 130°C; se solidificó nuevamente, y posteriormente fundió a 150°C.

20 e) Se repitió el procedimiento del Ejemplo 24 b utilizando α -naftil-amina (14,3 g), y se obtuvo nitrilo β -1-naftilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico cristalino. Peso = 26 g, p.f. 107-109°C.

Ejemplo 25

30 Una solución de morfolina (10 ml) y nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (24,9 g) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Una vez fría la mezcla de reacción, se obtuvo nitrilo β -morfolin- α



-3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 27 g, p.f. 116-117°C.

Ejemplo 26

5 Se mezclaron ácido trimetil gálico (565 g) y metanol (2300 ml), calentándose luego a 55°C durante 5 horas, mientras que se pasó cloruro de hidrógeno anhidro (46 g) a través de la mezcla. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (8 litros) que contenía solución 10 N de hidróxido sódico (290 ml), con agitación. Se filtró la papilla de sólidos, se lavó con agua helada y se secó a vacío a 50°C para dar 3,4,5-trimetoxi-benzoato de metilo; 10 peso = 523 g, p.f. 87-83°C.

15 Se calentaron juntos sodamida (27 g, 0,69 moles), sulfóxido de dimetilo (225 ml) y dimetilsulfona (56,5 g, 0,6 moles) a 55°C durante una hora y se enfrió a 50°C. Se añadió 3,4,5-trimetoxi-benzoato de metilo (65,4 g, 0,29 moles), y se calentó la mezcla a 60°C durante una hora para completar la reacción.

20 Se vertió la mezcla en hielo (1100 g), se acidificó con ácido clorhídrico diluído (1:1, 150 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se filtró el producto cristalino, se lavó con agua helada (2 x 150 ml) y etanol enfriado con hielo (2 x 100 ml). El secado al aire durante una noche dió metil- α -(3,4,5-trimetoxiacetofenon)sulfona; peso = 74 g, p.f. 147-148°C.

25 Metil- α -(3,4,5-trimetoxiacetofenon)sulfona (38,1 g), agua desalinizada (100 ml) y etanol (30 ml) se mezclaron y enfriaron a 15°C. Se añadió gradualmente una solución pre-enfriada de borohidruro sódico (2 g) en agua desalinizada (40 ml). Se retiró luego el baño de enfriamiento y se 30 agitó la mezcla de reacción durante una hora. Se enfrió la



papilla a 20°C, se lavaron con agua helada los sólidos filtrados, y se secaron a vacío a 50°C para dar 34,2 g de la β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxi-fenetilsulfona, p.f. correspondiente 153-154°C.

5 a) La sulfona anterior (29 g), nitrilo β -anilín-propiónico (16,5 g), y sulfóxido de dimetilo (40 ml) se calentaron juntos a 40°C, y se añadió cuidadosamente una solución de t-butoxido potásico en t-butanol (13,6%; 83 ml). La temperatura se mantuvo a 45°C durante una hora. Se separó luego el alcohol de la mezcla de reacción por evaporación
10 ción a vacío, y se vertió el residuo en agua helada (200 ml). El producto cristalino crudo se recogió y recristalizó a partir de etanol para dar nitrilo β -anilín- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 26 g (después de lavar con
15 etanol y hexano).

En las condiciones descritas arriba en a), se condensaron las sulfonas siguientes con nitrilo β -anilín-propiónico para dar los correspondientes nitrilos β -anilín- α -halógeno-bencilacrílicos:

20 b) la β -hidroxi- β -(3,4-dicloro-fenetil)metil sulfona produjo nitrilo β -anilín- α -3,4-diclorobencilacrílico;

c) la β -hidroxi- β -(2-yodofenetil)metil sulfona produjo nitrilo β -anilín- α -2-yodobencilacrílico;

25 d) la β -hidroxi- β -(3-yodofenetil)metil sulfona produjo nitrilo β -anilín- α -3-yodobencilacrílico;

e) la β -hidroxi- β -(4-yodofenetil)metil sulfona produjo nitrilo β -anilín- α -4-yodobencilacrílico;

f) la β -hidroxi- β -(2-bromofenetil)metil sulfona produjo nitrilo β -anilín- α -2-bromobencilacrílico.

30 Ejemplo 27



Se repitió el procedimiento del Ejemplo 26 utilizando hexametilfosforamida (40 ml) en lugar de sulfóxido de dimetilo, y se obtuvo como resultado nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 26 g, p.f. 126-128°C.

Ejemplo 28

β -Hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetilmetilsulfona (5 g), nitrilo β -anilin-propiónico (3 g), sulfóxido de dimetilo (620 ml) y una solución de hidróxido potásico en metanol (20%; 2 ml) se hicieron reaccionar juntos a 90-95°C durante 20 minutos. La reacción dió nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (3 g); p.f. 126-129°C (recristalizado a partir de etanol).

Ejemplo 29

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 28 utilizando hexametilfosforamida (20 ml) en lugar de sulfóxido de dimetilo y se obtuvo como resultado nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (2 g); p.f. 125-127°C (recristalizado a partir de etanol).

Ejemplo 30

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 28 utilizando metóxido sódico (0,5 g) en lugar de hidróxido potásico en metanol, y se obtuvo como resultado nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico; peso = 3 g, p.f. 128-130°C.

Ejemplo 31

Se hicieron reaccionar β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetilmetilsulfona (10 g), nitrilo β -anilin-propiónico (5,1 g), hexametilfosforamida (20 ml), y metóxido sódico (1 g), a 60°C durante 30 minutos, y se obtuvo como resulta-

do nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 6 g, p.f. 127-129°C.

Ejemplo 32

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 30 utilizando N,N-dimetilacetamida (25 ml) en lugar de sulfóxido de dimetilo, y se obtuvo como resultado nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico; peso = 2,5 g, p.f. 125-128°C.

Ejemplo 33

10 Se disolvió metóxido sódico (5,4 g) en sulfóxido de dimetilo caliente (50 ml), se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadió 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (18 g). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió después agua (100 ml), y se extrajo la solución con cloroformo. El extracto clorofórmico se lavó con
15 agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó a sequedad. El aceite amarillo residual cristalizó por adición de acetato de etilo. Los cristales del producto se recogieron y se lavaron con pentano, para dar β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxifenetilmetsulfóxido; peso = 14,8 g, p.f.
20 160-162°C (después de recristalización a partir de acetato de etilo).

25 El sulfóxido anterior (5,4 g), nitrilo β -anilin-propiónico (3 g), sulfóxido de dimetilo (25 ml), y metóxido sódico (0,5 g), se hicieron reaccionar juntos a 90-95°C durante una hora. La mezcla se vertió luego en agua helada; se recogió el sólido; y se recristalizó a partir de etanol desnaturalizado para dar nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2 g, p.f. 125-127°C.

Ejemplo 34

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 33 utilizando hidróxido potásico (2 g) en metanol (5 ml) en lugar



de metóxido sódico, y se obtuvo como resultado nitrilo β -
anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso : 2 g, p.f.
125-128°C.

Ejemplo 35

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 33 utili-
zando hexametilfosforamida en vez de sulfóxido de dimetilo
y metóxido sódico (2 g), y se obtuvo como resultado nitrilo
 β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2 g, p.f.
125-129°C.

10 Ejemplo 36

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 33 utili-
zando t-butóxido potásico en t-butanol (13,6%; 15 ml) en
vez de metóxido sódico, y se obtuvo como resultado nitrilo
 β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Pesp = 1 g, p.f.
128-130°C.

15

Ejemplo 37

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 36 utili-
zando hexametilfosforamida (25 ml) en vez de sulfóxido de
dimetilo, y se obtuvo como resultado nitrilo β -anilin- α -
3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 1 g, p.f. 123-126°C.

20

Ejemplo 38

Se hicieron reaccionar juntos nitrilo β -morfolin-
propiónico (3,0 g), β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetilmetil-
sulfona (2,9 g), metóxido sódico (0,3 g) y hexametilfosfora-
mida (6 ml), a 60-65°C durante 40 minutos, y se vertieron
luego en agua helada (50 ml). El sólido crudo se recogió
por decantación y se recristalizó a partir de etanol (10 ml)
para dar nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico.
Peso = 2 g.

25

30 Ejemplo 39



Se repitió el procedimiento del Ejemplo 37 utilizando hidróxido de benciltrimetilamonio en lugar de metóxido sódico y se obtuvo como resultado nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico con un rendimiento del 50%.

5 Ejemplo 40

3,4,5-Trimetoxibenzaldehido (40 g), nitrilo β -anilín-propiónico (44 g), metóxido sódico (32 g), y metanol, se calentaron juntos a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió luego en agua helada (200 ml) y el aceite espeso resultante se recogió y lavó por decantación. La recristalización a partir de etanol dió nitrilo β -anilín- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico cristalino. Peso = 42 g (después de lavar con etanol y pentano).

10 Ejemplo 41

3,4-Dimetoxibenzaldehido (41,5 g), nitrilo β -anilín-propiónico (38,5 g), metóxido sódico (40 g) y metanol (200 ml), se hicieron reaccionar a reflujo durante 3 horas. Se eliminó luego el disolvente por evaporación a vacío y se recristalizó la papilla resultante a partir de metanol para dar nitrilo β -anilín- α -3,4-dimetoxibencilacrílico. Peso = 55 g, p.f. 153-154°C (recristalizado a partir de etanol).

15 Ejemplo 42

Nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (318 g), anilina (107 g) y ácido acético glacial (69 g) se calentaron juntos a 95°C durante 45 minutos. Se añadió luego isopropanol (300 ml) y se enfrió la mezcla a 30°C; se sembró, y se trató con agua (300 ml) después de una cristalización evidente. La filtración dió nitrilo β -anilín- α -3,4,5-trimetoxibencil-acrílico. Peso = 296 g (después de la lavado con agua e isopropanol).

18 MAR

Ejemplo 43

5 Clorhidrato de anilina, obtenido a partir de anilina (10 g) y ácido clorhídrico concentrado (12 ml), y nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (30 g) se hicieron reaccionar juntos en isopropanol a reflujo (50 ml) durante 15 minutos. Se añadió agua (25 ml) y se obtuvieron al enfriar cristales de nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 29 g.

Ejemplo 44

10 Nitrilo β -metoxi- α -3,4,5-trimetoxibencilidenpropiónico (53 g), obtenido según el método descrito en la memoria descriptiva de la Patente Británica Núm. 957.797, morfolina (100 ml), metóxido sódico (14 g), y metanol (53 ml) se calentaron juntos a 90°C durante 15 minutos. Se eliminó el disolvente por evaporación a vacío y se vertió el residuo sobre agua helada. El aceite espeso que se separó se recogió y se lavó por decantación, y después de tratamiento con éter dió nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico cristalino. Peso = 53 g.

20 Ejemplo 45

3,4,5-Trimetoxibenzaldehído (25 g), nitrilo β -morfolin-propiónico (20 g), metanol (50 ml), y metóxido sódico (1 g), se calentaron juntos a reflujo durante 72 horas. Se eliminó luego el disolvente a vacío y el residuo se cristalizó en éter dietílico (100 ml) para dar nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilidenpropiónico. Peso = 18 g, p.f. 100,5-102°C (recristalizado a partir de metanol)

Ejemplo 46

30 3,4-Dimetoxibenzaldehído (21 g), nitrilo β -morfolin-propiónico (22 g), metilato sódico (1 g) y metanol (50

18



ml) se calentaron juntos a reflujo durante 20 horas. El tratamiento como en el Ejemplo 43 dió nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxibenciliden-propiónico. Peso = 25 g, p.f. 95-97°C (recristalizado a partir de metanol).

5 Ejemplo 47

El procedimiento del Ejemplo 45, utilizando nitrilo β -piperidin-propiónico (20 g), dió nitrilo β -piperidin- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico. Peso = 32 g, p.f. 60-62°C (recristalizado a partir de isopropanol). El mismo procedimiento dió también resultado satisfactorio con nitrilo N-carboxietilpiperazínico, obteniéndose el producto con un alto rendimiento en forma de un aceite pesado.

Ejemplo 48

15 El procedimiento del Ejemplo 45, utilizando nitrilo β -pirrolidin-propiónico (20 g), dió nitrilo β -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxibencilidenpropiónico en forma de un aceite. Peso = 37 g.

Ejemplo 49

20 El procedimiento del Ejemplo 45, utilizando nitrilo β -dimetilaminopropiónico (18 g), dió nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico. Peso = 20 g, p.f. 81-83°C (recristalizado a partir de metanol).

Ejemplo 50

25 El procedimiento del Ejemplo 45, utilizando nitrilo β -N-metilpiperazin-propiónico (23 g), dió nitrilo β -N-metilpiperazino- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico en forma de un aceite pesado; peso = 40 g.

Ejemplo 51

30 Piperonaldehído (30 g), nitrilo β -morfolin-propiónico (40 g), metanol (75 ml) y metóxido sódico (1,5 g) se



5 calentaron juntos a reflujo durante 20 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y se recristalizó el residuo a partir de éter, después de tratamiento con bisulfito sódico acuoso, para dar nitrilo- β -morfolin- α -piperoniliden-propiónico. Peso=29 g, p.f. 80-85°C (recristalizado a partir de metanol).

Ejemplo 52

10 Nitrilo- β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico (3 g), sulfóxido de dimetilo (10 ml) y metóxido sódico (0,1 g) se calentaron juntos a 50-60°C durante 10 minutos. El tratamiento dió como resultado nitrilo- β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico cristalino; p.f. 115-117°C.

Ejemplo 53

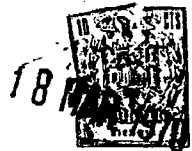
15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 52 utilizando nitrilo- β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico (4 g), y se obtuvo como resultado nitrilo- β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 3,2 g, p.f. 119-122°C (recristalizado a partir de metanol).

20 Ejemplo 54

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 53, utilizando nitrilo- β -piperidin- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico (3,5 g) y se obtuvo como resultado nitrilo- β -piperidin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2,7 g, p.f. 89-92°C.

Ejemplo 55

30 Nitrilo- β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico (2 g), hexametilfosforamida (10 ml), y metóxido sódico (0,05 g) se calentaron juntos a 30°C. La conversión en nitrilo- β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibenci-



lacrílico fué completa en 1 minuto, obteniéndose este compuesto como resultado de la reacción. Peso = g, p.f. 118-120°C (recristalizado a partir de metanol).

Ejemplo 56

5 Nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico (2 g), sulfóxido de dimetilo (10 ml) y t-butóxido potásico (0,05 g), calentados juntos a 30°C durante 1 minuto dieron nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 1 g, p.f. 119-121°C.

10 Ejemplo 57

Nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico (4 g), hexametilfosforamida (10 ml), y t-butóxido potásico (0,05 g), calentados juntos a 30°C durante 1-2 minutos dieron nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 3 g, p.f. 117-119°C.

15

Ejemplo 58

Nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico (2 g), sulfóxido de dimetilo (10 ml), y 3 gotas de una solución saturada de hidróxido potásico en metanol calentados juntos a 40°C durante 5 minutos dieron nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 1,3 g, p.f. 118-120°C.

20

Ejemplo 59

El procedimiento del Ejemplo 58, utilizando hexametilfosforamida en lugar de sulfóxido de dimetilo, dió, en 2 minutos, nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 1,8 g, p.f. 121-123°C.

25

Ejemplo 60

El procedimiento del Ejemplo 52, utilizando nitrilo β -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico,

30



dió nitrilo β -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico,
p.f. 123-124°C.

Ejemplo 61

5 El procedimiento del Ejemplo 52, utilizando nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-dimetoxibenciliden-propiónico, dió nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxiacrílico, p.f. 127-129°C.

Ejemplo 62

10 El procedimiento del Ejemplo 52, utilizando nitrilo β -morfolin- α -piperoniliden-propiónico (5,0 g), dió nitrilo β -morfolin- α -piperonilacrílico. Peso = 4,5 g, p.f. 82-84°C.

Ejemplo 63

15 El procedimiento del Ejemplo 53, utilizando N,N-dimetilacetamida en lugar de sulfóxido de dimetilo, dió nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, con un rendimiento del 83%, p.f. 121-123°C.

Ejemplo 64

20 El procedimiento del Ejemplo 55, utilizando hidróxido de benciltrimetilamonio en lugar de metóxido sódico dió nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, con un rendimiento del 86%, p.f. 122-123°C.

Ejemplo 65

25 El procedimiento del Ejemplo 55, utilizando nitrilo β -morfolin-3,4-dimetoxibenciliden-propiónico (5 g), dió nitrilo β -morfolin-3,4-dimetoxibencilacrílico. Peso = 2,5 g, p.f. 127-129°C.

Ejemplo 66

30 Se trató nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (157 g) con ácido clorhídrico concentrado (75 ml) en agua (180 ml) a 60°C durante 15 minutos. Se enfrió

la mezcla de reacción, se extrajo con cloroformo (100 ml; 75 ml; 75 ml) y se lavaron los extractos con agua en contra corriente (75 ml). La eliminación del disolvente dió nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico en forma de un aceite espeso. Peso = 132 g (el teórico).

Ejemplo 67

Se trató nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (70 g). Se añadió gradualmente a la mezcla una solución de hidróxido potásico (20 g), en metanol (30 ml) y agua (12 ml) y la reacción se mantuvo después a 10°C durante 15 minutos. Se calentó luego la mezcla a 60°C durante 15 minutos; se enfrió a continuación, y por último se eliminó el disolvente hasta dejar un residuo que se empaquetó en agua (100 ml) y se extrajo en cloroformo (2 x 80 ml). El extracto clorofórmico, después de lavado con agua en contracorriente (70 ml), secado, y tratado con carbón vegetal se evaporó a sequedad para dar nitrilo β -metoxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 61 g.

Ejemplo 68

a) Nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (32 g) y una solución de clorhidrato de guanidina (19 g) y metóxido sódico (13 g) en etanol desnaturalizado (100 ml) se calentaron a reflujo durante 2,5 horas; se expulsó por ebullición el disolvente (31 ml), y se enfrió la mezcla a 5°C. Los cristales resultantes de 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxibencil)pirimidina se recogieron y se lavaron con etanol desnaturalizado y acetona. Peso = 27 g (94%) p.f. 198-200°C.

Utilizando metanol en lugar de etanol desnaturalizado se obtuvo 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxibencil)

18 MAR 1968

pirimidina con un rendimiento del 86% después de 6 horas a reflujo; con isopropanol, la reacción se verificó en 2 horas y el rendimiento fué de 78%.

5 b) El producto del Ejemplo 24b se convirtió en 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina por el procedimiento del Ejemplo 68a en 4 horas, con un rendimiento del 92%.

10 c) El producto del Ejemplo 24c se convirtió en 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina por el procedimiento del Ejemplo 68a, en 3 horas, con un rendimiento mayor del 90%.

15 d) El producto del Ejemplo 24d se convirtió en 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina por el procedimiento del Ejemplo 68a en 1,5 horas, con un rendimiento del 95%.

e) El producto del Ejemplo 24e se convirtió en 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina por el procedimiento del Ejemplo 68a en varias horas, con un rendimiento del 72%.

20 f) a j) Los productos de los Ejemplos 26b a f, se convirtieron por el procedimiento del Ejemplo 68a, en:

f) 2,4-diamino-5-(3',4'-diclorobencil)pirimidina, p.f. 237-239°.

25 g) 2,4-diamino-5-(2'-yodobencil)pirimidina, p.f. 265-267°.

h) 2,4-diamino-5-(3'-yodobencil)pirimidina, p.f. 220,5-222°.

i) 2,4-diamino-5-(4'-yodobencil)pirimidina, p.f. 246-248°.

30 j) y 2,4-diamino-5-(2'-bromobencil)pirimidina,



p.f. 248-250°.

Ejemplo 69

5 El producto del Ejemplo 6 se convirtió en 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina por el procedimiento del Ejemplo 64 en 2 horas. Rendimiento = 90%.

Ejemplo 70

10 El producto del Ejemplo 7 se convirtió en 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina por el procedimiento del Ejemplo 64 en 2 horas. Rendimiento = 90%.

Ejemplo 71

10 El producto del Ejemplo 8 se convirtió en 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina por el procedimiento del Ejemplo 64 en 4,5 horas. Rendimiento = 90%.

Ejemplo 72

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -anilin-5- α -3,4-dimetoxibencilacrílico (29,4 g), y dió 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)pirimidina. Peso = 25,5 g, p.f. 230-233°C.

Ejemplo 73

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -anilin-5- α -piperonilacrílico (28 g), y dió 2,4-diamino-5-piperonilpirimidina. Peso = 22 g, p.f. 252-253°C (recristalizada a partir de etanol desnaturalizado).

Ejemplo 74

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -anilin- α -2-metil-4,5-dimetoxibencilacrílico (16 g), y después de 18-20 horas a reflujo dió 2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina. Peso = 30 11,5 g (92%), p.f. 230-231°C.

12.3.70



Ejemplo 75

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -anilin- α -3,4-dimetoxi-5-bromobencilacrílico (62 g), y dió 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxi-5'-bromobencil) pirimidina. Peso = 38 g, p.f. 203,5-205°C.

Ejemplo 76

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -anilin- α -p-benciloxibencilacrílico (25 g) y dió, después de 4 horas a reflujo, 2,4-diamino-5-(p-benciloxibencil)pirimidina. Peso = 20,5 g. Este se convirtió en su sal de acetato por tratamiento con ácido acético. Peso = 15 g.

Ejemplo 77

15 Se hidrogenó acetato de 2,4-diamino-5-(p-benciloxibencil)pirimidina (4,6 g) en metanol (200 ml) a basa presión sobre 5% de paladio/carbono. El filtrado resultante de la separación del catalizador se evaporó y el residuo que resultó se purificó por disolución en ácido acético diluido caliente y re-precipitación con hidróxido amónico a pH 9.
20 Se recogió la 2,4-diamino-5-(p-hidroxibencil)pirimidina cristalina, y se lavó con agua. Peso = 2,16 g, p.f. 300-303°C.

Ejemplo 78

25 Nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (32 g), carbonato de guanidina (34 g) y sulfóxido de dimetilo (50 ml) se calentaron juntos a 160°C durante 1 hora, con agitación adecuada. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en agua helada (200 ml), obteniéndose 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina, la cual se recogió
30 y lavó con agua y acetona. Peso = 23,6 g (80%); p.f. 196-



1980C.

Ejemplo 79

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 utilizando nitrilo β -N-metilanilino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina.

Ejemplo 80

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 utilizando nitrilo β -piperidin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina.

Ejemplo 81

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 utilizando nitrilo β -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina.

Ejemplo 82

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 utilizando nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina.

Ejemplo 83

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 utilizando nitrilo β -bencilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina.

Ejemplo 84

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78, utilizando nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxibencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)pirimidina.

18 MAR 1969

Ejemplo 85

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 utilizando nitrilo β -dimetilamino- α -3,4-dimetoxibencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)pirimidina.

5 Ejemplo 86

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 utilizando nitrilo β -morfolin- α -piperonilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-piperonilpirimidina.

Ejemplo 87

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78 utilizando nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxi-5-bromobencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxi-5'-bromobencil)pirimidina.

Ejemplo 88

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -metoxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (54 g), y después de 20 horas a reflujo se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina. Peso = 56 g, p.f. 198-200°C.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 6 de Marzo de 1.969, bajo el N° 11908/69, y 11909/69, y 16 de Mayo de 1.969 bajo el N° 25171/69, y 13 de Junio de 1.969 bajo el N° 30247/69, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

30

12.3.70

29 JUN



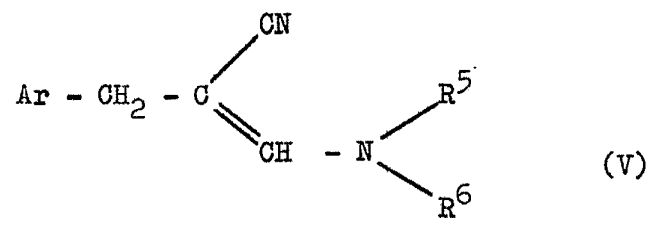
REIVINDICACIONES

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:

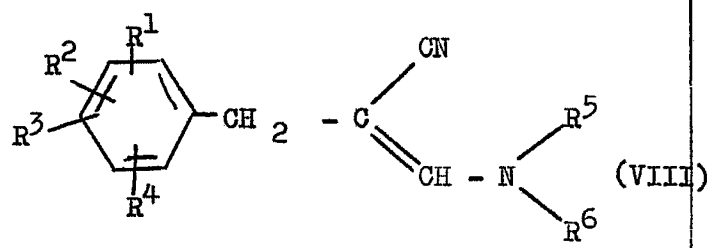
5

1. Un método de preparación de un compuesto de beta-amino-alfa-bencilacrilonitrilo N-sustituído de fórmulas (V) u (VIII)

10



15



20

en las que Ar es un grupo fenilo, el grupo NR^5R^6 es un grupo amino alifático, heterocíclico, o aromático, y puede tener solamente un átomo de hidrógeno para R^5 y R^6 , y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcohilo, alcoxi o benciloxi, o bien R^3 y R^4 , considerados juntos, pueden ser un grupo metileno dioxo cuando tanto R^1 como R^2 son átomos de hidrógeno,

25

19.7.72

Handwritten signature or initials

- 50 - **377 168**



5

que comprende hacer reaccionar el benzaldehído correspondiente con el citado beta-amino-propionitrilo correspondiente en presencia de una base en un disolvente aprótico polar compatible con ambos reactivos y que disuelve los mismos.

10

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad efectiva de la base inferior a 0,3 equivalentes molares aproximadamente, a una temperatura superior a 60°C, preferiblemente comprendida entre 90° y 130°C.

15

3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,5 a 2 equivalentes molares de la base a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 60°C.

20

4.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el disolvente aprótico polar es sulfóxido de dimetilo.

25

5.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual la base es un anión alcóxido inferior.

6.- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual el anión alcóxido inferior es metóxido.

7.- Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual el anión alcóxido inferior es butóxido terciario.

30

8.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el cual el nitrilo es nitrilo beta-anilín-propiónico.

29 JUL 1972



9.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual el nitrilo es nitrilo beta-morfolin-propiónico.

5

10.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el cual el aldehído es un 3,4-dimetoxibenzaldehído que puede estar adicionalmente sustituido si se desea.

10

11.- Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual el reactivo es 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.

12.- Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual el reactivo es 3,4-dimetoxibenzaldehído.

13.- Un método de preparación de un compuesto de β -amino- α -bencilacrilonitrilo N-sustituido.

15

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

Esta Memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 JUL. 1972

P.A.

Alberto de Eladuru
Concedido

19.7.72 IFG

377 168