

379700

15



P - 44.756

Casa MA/JG/B 217

379700

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad / ~~XXXXXXXXXXXX~~ británica

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE NITRILLO
 β -AMINO- α -BENCILACRILICO"

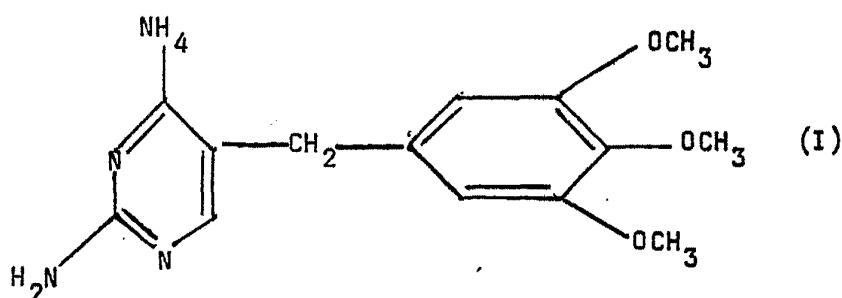
(Clase Internacional C07d)

13.9.72



La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de nitrilo β -amino- α -benzilacrílico como productos intermedios para sintetizar 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas.

5 La 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina de la fórmula estructural (I)



que se conoce también como trimetoprima, es un útil compuesto conocido que posee propiedades antibacterianas (véanse Patentes de EE.UU. Núms. 2.909.522 y 3.049.544).

10 La trimetoprima es especialmente útil para el tratamiento de infecciones superficiales, y es particularmente efectiva contra la disentería bacilar causada por la bacteria Shigella dysenteriae, siendo también efectiva contra la bacteria Eschericia coli. La trimetoprima puede administrarse preferiblemente por vía oral en forma de tabletas, cápsulas, etcétera, o puede inyectarse en solución o suspensión. La dosis preferida para este compuesto (I) es de 5 a 10 mg/kg de peso corporal del mamífero cuando se da 2 a 3 veces por día. Si se utiliza una sal, el anión de la

15

20 misma ha de estar desprovisto de toxicidad inherente. Se prefieren las sales de los ácidos siguientes: clorhídrico, fosfórico, succínico, láctico, acético, pirúvico, oxaloacético, fumárico y cítrico.

379700



Se observa un intenso efecto potenciador cuando la droga se administra en combinación con sulfonamidas como consecuencia del bloqueo secuencial del camino bioquímico que conduce a la síntesis de novo de coenzimas F. Esta potenciación puede demostrarse tanto in vitro como en infecciones experimentales en ratones con especies de Staphylococcus y Proteus. La trimetoprima puede, por ejemplo, combinarse ventajosamente con sulfametoxazol contra ciertas infecciones respiratorias.

10 Otros compuestos de esta clase han exhibido también actividades o efectos de potenciación antibacterianos. La máxima actividad antibacteriana se encuentra entre los derivados que llevan sustituyentes donantes de electrones en el núcleo de benceno y no están sustituidos en la diaveridina {2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)pirimidina} o la ormetoprima {2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina} tienen propiedades coccidiostáticas cuando se utilizan en combinación con sulfaquinolaxalina o sulfadimetoxina.

20 La totalidad de las síntesis conocidas comercialmente útiles de trimetoprima u homólogos de la misma proceden a través del benzaldehído apropiado. Así, la ruta ideada hace algunos años comprendiendo las etapas de:
25 (i) condensar el benzaldehído con un propionitrilo β -sustituido en presencia de un alcohol como disolvente y una base fuerte, y
(ii) hacer reaccionar el producto nitrilo α -sustituido- α -bencilacrílico con guanidina (véanse Patente de EE.UU. 3.049.544, y Stenbuck, Baltzly y Hood, J. org. Chem., 30 (1963)), no ha sido alterada fundamentalmente, aun cuando

379700



se han efectuado avances considerables en algunos de los puntos detallados. El benzaldehído es, sin embargo, un material que no es fácilmente asequible, por lo que su coste representa una parte apreciable de la fabricación de la trimetoprima. No obstante, pese a esfuerzos importantes para sintetizar o al menos obtener el benzaldehído a un coste razonable, no se ha hecho progreso alguno en este punto hasta la presente invención.

Se ha encontrado ahora, sin embargo, que puede obtenerse la trimetoprima muy fácilmente con numerosas ventajas particulares por la secuencia de reacciones que se muestra en los dibujos que se adjunta, en los que:

El compuesto (II) es el ácido gálico, fácilmente asequible;

las etapas (i) y (ii) son metilaciones;

la etapa (iii) implica la reacción con dimetil sulfona;

la etapa (iv) es una reducción;

la etapa (v) es una reacción con un propionitrilo β -sustituído, siendo Z un grupo alcoxi, tioalcoholo o amino;

el compuesto (VI) es un nitrilo α -bencilacrílico β -Z-sustituído; y

la etapa (iv) es la reacción con guanidina.

Es sumamente importante el hecho de que la secuencia evita la necesidad de utilizar el costoso 3,4,5-trimetoxibenzaldehído. Además, cada una de las etapas de la secuencia puede llevarse a cabo con gran facilidad, tanto en el laboratorio como en escala de fabricación. Por otra parte, los rendimientos del producto deseado en cada etapa son

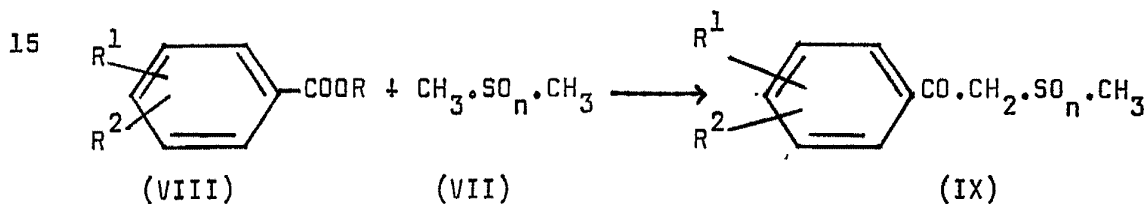
379700



satisfactorios.

La dimetil sulfona $\text{CH}_3\cdot\text{SO}_2\cdot\text{CH}_3$ utilizada en la etapa (iii) puede reemplazarse por sulfóxido de dimetilo $\text{CH}_3\cdot\text{SO}\cdot\text{CH}_3$, aunque la dimetil sulfona es el reactivo más ventajoso encontrado hasta ahora; así, la dimetil sulfona es más reactiva en la etapa (iii) y el producto aldol (V) da un rendimiento superior en la etapa (v).

Se ha encontrado también que las reacciones anteriores son aplicables generalmente. Así, los ésteres benzoicos alcoxi-sustituídos reaccionan fácilmente con la dimetil sulfona o el sulfóxido de dimetilo de acuerdo con la reacción (a):



20 donde R es un grupo alcoholo que contiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono; R^1 es uno o más grupos alcoxi, que contienen preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, t-butoxi); R^2 es un sustituyente opcional, tal como un átomo de halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, un grupo alcoholo, que contiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (p. ej., metilo, etilo, propilo o butilo), un grupo amido o amino, y n es 1 ó 2; siendo el compuesto de fórmula (VII) dimetil sulfona cuando n es 2 y siendo sulfóxido de dimetilo cuando n es 1.

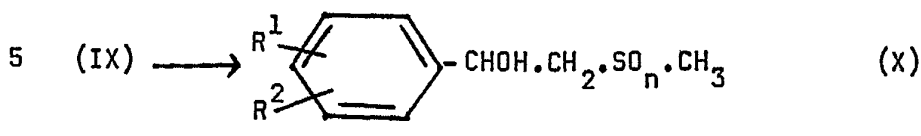
25

30

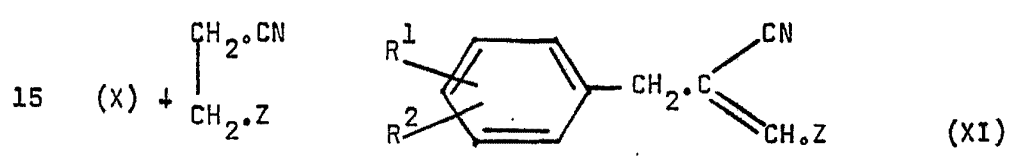
379700



Por lo demás, los compuestos de fórmula (IX) se reducen fácilmente de acuerdo con la reacción (b):



donde R¹, R² y n son, cada uno de ellos, como se ha definido arriba. Los compuestos de fórmula (X) reaccionan fácilmente con los propionitrilos β-Z-sustituídos de acuerdo con la reacción (c):



donde R¹, R² y Z son, cada uno de ellos, como se ha definido arriba.

20 En las reacciones descritas en la presente memoria descriptiva, se prefiere que el grupo fenilo esté sustituido con un grupo alcosi, especialmente el grupo metoxi, en la posición para o meta, siendo lo más ventajoso que esté sustituido así en ambas o en la totalidad de tales po-
25 siciones. Los grupos alcoholilo o alcoxi definidos en las fórmulas anteriores incluyen formas normales, formas iso o formas ramificadas terciarias.

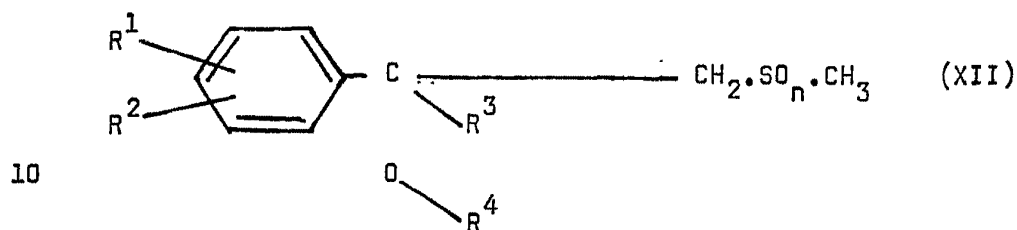
Los compuestos de acuerdo con la fórmula (X) o (IX) son nuevos y pueden utilizarse ventajosamente en la
30 ruta de síntesis anterior para obtener trimetoprima o aná-

379700



logos de la misma. De acuerdo con la presente invención en un aspecto, por lo tanto, se proporciona un compuesto de fórmula (XII) de valor particular como un producto químico intermedio

5



15 donde R^1 , R^2 y n son, cada uno de ellos, como se ha definido arriba, y R^3 y R^4 son átomos de hidrógeno o juntos representan un enlace adicional entre los átomos de carbono y oxígeno. En un aspecto particular, tales compuestos lleva un sustituyente alcoxi en la posición para del grupo fenilo, y preferiblemente llevan tales sustituyentes en ambas o en la totalidad de las posiciones para y meta. Preferiblemente, el grupo alcoxi es un grupo metoxi, y los productos intermedio de fórmulas (IV) y (V) o los análogos de sulfóxido de los mismos son 3,4,5-trimetoxi-sustituídos, siendo especialmente adecuados para la preparación de la trimetoprima.

25 Los compuestos de fórmula (XII) pueden tratarse además ventajosamente para obtener productos intermedios de fórmula (XI), o en particular de fórmula (VI), con altos rendimiento y pureza.

30 Siempre que el sustituyente Z es un grupo amino, el producto se obtiene en una forma prácticamente exenta



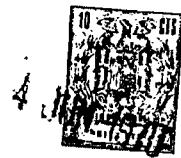
4

de contaminación con el correspondiente isómero α -benciliden-propionitrilo β -sustituído. Se ha encontrado que tales productos intermedios son particularmente adecuados para su ulterior transformación en 5-bencilpirimidinas y esto
5 puede atribuirse a la estabilidad y homogeneidad de tales compuestos intermedios producidos por la presente invención.

La reacción de un éster benzoico con el compuesto de fórmula (VII), ejemplificada por la etapa (iii) en
10 la secuencia de reacciones de los dibujos que se adjuntan y en la reacción (a) anterior, se efectúa en presencia de una base, la cual, para los resultados óptimos, se utiliza en conjunción con sulfóxido de dimetilo como disolvente para el compuesto de fórmula (VII). Deseablemente se
15 mezclan ambos antes de la adición del éster benzoico. Es adecuada para la reacción cualquier base suficientemente fuerte para proporcionar el carbanión metilsulfinilo o metilsulfonilo en una cantidad apropiada. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente, suministrándose
20 la base en forma de sodamida o hidruro sódico, de los que se desprenden amoniaco o hidrógeno con una conversión completa en los aniones mencionados anteriormente.

La reducción ilustrada por la etapa (iv) y la reacción (b) puede efectuarse convenientemente utilizando
25 un agente reductor que reaccione en solución, esto es, en un sistema homogéneo. Pueden emplearse convenientemente hidruros complejos, tales como los de boro o aluminio, compatibles con disolventes alcohólicos o acuosos, por ejemplo en forma de una sal adecuada de un metal alcalino,
30 tal como sodio o litio. Se pueden utilizar también para

379700



este fin otros tipos de agentes reductores, tales como isopropóxido de aluminio en isopropanol. Preferiblemente, el agente reductor no reducirá el grupo sulfona o sulfóxido en los compuestos de las fórmulas (IV) y (IX).

5 La reacción con un propionitrilo β -Z-sustituído ilustrada por la etapa (v) y la reacción (c) se lleva a cabo de la manera más ventajosa en presencia de una base y un disolvente. La base tiene que ser suficientemente fuerte por sí misma para que una cantidad importante de
10 los compuestos de las fórmulas (V) y (X) se convierta en los correspondientes aniones. La base es deseablemente un hidróxido o alcóxido, preferiblemente un ión metóxido o butóxido terciario, o el carbanión metilsulfinilo en un medio de sulfóxido de dimetilo, y se suministra convenientemente en forma de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino (p.ej., sodio o potasio) o de amonio cuaternario (p.
15 ej., N-bencil-N,N,N-trimetil). El disolvente es un disolvente es un disolvente polar no acuoso compatible con ambos reactivos y que disuelve los mismos. Puede ser un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol, pero lo
20 más preferible es utilizar un disolvente polar aprotónico, tal como sulfóxido de dimetilo, hexametilfósforamida o N,N-dimetilacetamida. El propionitrilo puede ser cualquiera de los compuestos del tipo definido que se describen en la Patente de EE.UU. 3.049.544, pero más preferiblemente es del tipo descrito específicamente en la Soli-
25 citud de Patente Británica 11909/69, asimismo pendiente, o especialmente del tipo anilino primario descrito específicamente en la Solicitud de Patente Británica 11908/69,
30 asimismo pendiente.

379700



De acuerdo con ello, el grupo Z definido puede ser un grupo amino $NR^{5,6}$, que es un grupo amino alifático, heterocíclico o aromático, y puede tener solamente un átomo de hidrógeno para R^5 y R^6 . En general puede indicarse que, como amina libre, $HNR^{5,6}$ debe tener preferiblemente un valor pKa no inferior a 0, y lo más preferiblemente no mayor de aproximadamente 6.

En particular, se prefiere especialmente que el grupo $NR^{5,6}$ sea un grupo anilino primario. El anillo fenílico de este grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como átomos de halógeno, y grupos alcohol y alcoxi, pero sin embargo, se prefiere el grupo anilino no sustituido. El átomo de halógeno puede ser un átomo de flúor, de bromo, de yodo o convenientemente, un átomo de cloro, y los grupos alcohol o alcóxido preferiblemente tienen de 1 a 4 átomos de carbono, como se ha definido ya con respecto a tales tipos de sustituyentes en los compuestos de la fórmula (XII).

Anilinas sustituidas de esta clase son, por ejemplo, o- y p- toluidina, p-anisidina, p-cloroanilina, 2,5-dicloroanilina, y 3,4-dicloroanilina,

El grupo $NR^{5,6}$ puede ser también un grupo amino primario distinto del grupo anilino primario antes dicho, tal como un grupo monoalcoholamino, bencilamino, o naftilamino, preferiblemente un grupo β -naftilamino; o puede ser un grupo amino secundario, tal como un grupo dialcoholamino, pirrolidino, piperidino, N-metilanilino, o un grupo piperazino, p.ej., N-metilpiperazino, o preferiblemente el grupo morfolino.

De acuerdo con la presente invención en otro as-

379700



pecto, por tanto, se da un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (X), o en particular un compuesto de la fórmula (V) o su análogo de sulfóxido, como se ha definido anteriormente en esta memoria, que comprende re-
5 ducir un compuesto de la fórmula (IX).

Todavía en otros aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (IX), o en particular un compuesto de la fórmula (IV) o su análogo de sulfóxido como se ha definido anteriormente
10 te en esta memoria, que comprende hacer reaccionar un derivado de ácido benzoico de la fórmula (VIII), o en particular de la fórmula (III), como se ha definido anteriormente en esta memoria, con dimetil sulfona o sulfóxido de dimetilo en presencia de una base suficientemente fuerte
15 para proporcionar el carbanión apropiado en una cantidad adecuada para la reacción. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en un disolvente con sodamida o hidruro sódico como base.

Los compuestos de la fórmula (X) pueden utilizarse para la formación de nitrilos β -bencilacrílicos α -sustituídos de la fórmula (XI). Por consiguiente, en un aspecto ulterior, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (XI), particularmente cuando el sustituyente Z es un grupo amino,
20 preferiblemente un grupo anilino primario, como se ha definido anteriormente en esta memoria, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X) con el pro-
25 pionitrilo β -sustituído correspondiente. En un aspecto particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de
30 una base y un disolvente. A fin de obtener un material de

379700



partida adecuado para la trimetoprima, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (V) de tal manera que se produzca un compuesto de la fórmula (VI).

La presente invención, en un aspecto todavía ulterior proporciona un procedimiento descrito en esta memoria para la preparación de trimetoprima o análogos de la misma empleando un compuesto de la fórmula (VI) y el análogo de sulfóxido del mismo, o en general un compuesto de la fórmula (XI), y la trimetoprima o análogos así preparados.

En un aspecto todavía ulterior, se proporcionan procedimientos que comprenden combinaciones de los procedimientos arriba definidos, y en particular empleando el compuesto intermedio de la fórmula (V), o en general de la fórmula (X) en la síntesis de la trimetoprima o análogos de la misma.

Un compuesto de la fórmula (VI) o de la fórmula (XI) se hace reaccionar con guanidina para obtener la 5-bencilpirimidina correspondiente.

Para los fines de obtener tales compuestos, 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. Particularmente, se prefiere que la reacción se lleve a cabo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, pero se han encontrado velocidades útiles a temperaturas inferiores que pueden llegar hasta la temperatura ambiente. Específicamente, se ha encontrado que la reacción a las temperaturas de reflujo tiene lugar muy fácilmente, requiriéndose horas en lugar

379700

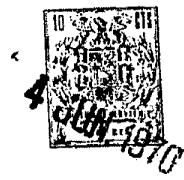
4 JUN 1970

de semanas para su culminación.

5 Aun cuando la reactividad con guanidina de los nitrilos β -amino- α -(bencilacrílicos de las fórmulas (VI) ó (XI), distintos de los que tienen un grupo β -anilino pri-
10 mario, tales como los morfolin-derivados es menor, particularmente en alcanoles, se ha encontrado que puede aumentarse ésta y mejorarse sustancialmente el rendimiento si la guanidina se emplea en forma del carbonato en un disolvente polar aprotónico, como se ha descrito anteriormente en esta memoria con referencia a otros métodos, p.ej.,
15 especialmente sulfóxido de dimetilo o hexametilfosforamida. La reacción es lenta por debajo de los 140°C, pero transcurre con rapidez a unos 160°C ó a temperaturas superiores. Los mejores resultados se han obtenido en estos
20 casos particulares con sulfóxido de dimetilo a temperaturas de reflujo o próximas a éstas; y, si la etapa anterior de la reacción se ha llevado a cabo también en el mismo medio, no es necesario aislar el producto intermedio de nitrilo β -amino- α -(bencilacrílico, si bien se prefiere usualmente el aislamiento, ya que se obtiene de este modo una bencilpirimidina más pura.

25 La totalidad de los productos finales obtenidos de la manera arriba indicada poseen actividad antibacteriana o propiedades potenciadoras, si bien el grado de tal actividad y efecto potenciador 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
30 otros derivados y análogos por reacciones ulteriores con grupos funcionales de los mismos.

379700



Se ha encontrado que los productos de pirimidina se obtienen con un rendimiento satisfactoriamente alto así como sin contaminación con polímeros e impurezas coloreadas. Estos aspectos tienen una importancia crítica como se ha indicado anteriormente en esta memoria, ya que los requisitos actuales para la pureza de los productos farmacéuticos son muy severos y los productos han de fabricarse en una forma muy pura y, por supuesto, a un coste razonable. Ambas necesidades citadas se pueden alcanzar ahora con más facilidad, como resultado de la presente invención, para las bencilpirimidinas.

EJEMPLO 1

Acido Trimetil Gálico

Una solución de hidróxido sódico (904 g) y agua (5642 g) mezclada con hielo, de tal manera que la temperatura final fué de 0°C, se preparó en un matraz de fondo redondo de 12 litros con tres bocas equipado con agitador, buzo termométrico, tubo en Y y tubo de inmersión. El recipiente de reacción se purgó continuamente con una corriente de nitrógeno que se hizo borbotear a través de la solución. Se añadió ácido gálico (564 g), elevándose la temperatura como consecuencia del calor de disolución hasta aproximadamente 10°C. Se agregó sulfato de dimetilo (575,9 ml), se dejó que se elevase la temperatura a 20-25°C y luego se controló por medio de un baño de hielo durante 20 minutos (siendo muy gradual la elevación de la temperatura). Se añadieron dos porciones adicionales de sulfato de dimetilo de igual cantidad, y se mantuvo la temperatura durante 20 minutos a 30-35°C y durante 10 minutos a

379700



40-45°C respectivamente. Se retiró el tubo en Y y se reemplazó por un condensador de reflujo. Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas sobre una manta calefactora, y seguidamente se enfrió a 50°C en un baño de hielo y se
5 ajustó el pH a 3-4 con ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 260 ml). Se continuó el enfriamiento a 10°C y se recogió el producto. Se lavó el producto con agua de hielo (1000 ml) y se secó a vacío a 60°C durante una noche. El rendimiento fué de 565 g de ácido trimetil gálico
10 co bruto (contaminado con una pequeña cantidad de éster) con un p.f. de 139-154°C (rendimiento del 89%).

EJEMPLO 2

Se mezclaron ácido trimetil gálico (565 g) y metanol (2300 ml), calentando después la mezcla a 55°C durante 5 horas. Mientras tanto, se hizo pasar a través de la mezcla cloruro de hidrógeno anhidro (46 g). La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y agua (8 litros) que contenía solución 10N de hidróxido sódico (290
20 ml), con agitación. La papilla de sólidos se filtró, se lavó con agua de hielo y se secó a vacío a 50°C para dar benzoato de 3,4,5-trimetoximetilo, peso = 523 g, p.f. de 87-88°C.

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

30 Se vertió la mezcla sobre hielo (1100 g), se

379700



acidificó con ácido clorhídrico (180 ml) diluído (1:1) y se enfrió en un baño de hielo. El producto cristalino se filtró, se lavó con agua de hielo (2 x 150 ml) y con etanol enfriado con hielo (2 x 100 ml). El secado al aire durante una noche dió metil- α -(3,4,5-trimetoxiacetofenona) sulfona, peso = 74 g, p.f. 147-148°C.

Se mezclaron metil- α -(3,4,5-trimetoxiacetofenona) sulfona (38,1 g), agua desalada (100 ml) y etanol (30 ml), y se enfriaron a 15°C. Se añadió gradualmente una solución pre-enfriada de borohidruro sódico (2 g) en agua desalada (40 ml). Se retiró entonces el baño refrigerante y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. Se enfrió la papilla a 2°C, se lavaron los sólidos filtrados con agua enfriada con hielo, y se secaron a vacío a 50°C para dar 34,2 g de la correspondiente β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetilsulfona, p.f. 153-154°C.

a) La sulfona anterior (29 g), nitrilo β -anilino-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). Se mantuvo la temperatura a 45°C durante una hora. Se expulsó luego el alcohol de la mezcla de reacción por evaporación a vacío y se vertió el residuo en agua de hielo (200 ml). El producto cristalino bruto se recogió y se recristalizó en etanol para dar nitrilo β -anilino- α -(3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 26 g (después de lavado con etanol y hexano).

En las condiciones descritas arriba en a), se condensaron las siguientes sulfonas con nitrilo β -anilino propiónico para dar los nitrilos β -anilino- α -halogenoben-

379700



4 JUN 1970

cilacrílicos correspondientes:

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

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

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

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

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

EJEMPLO 3

15 Un matraz de tres bocas, equipado con condensador, agitador y termómetro, se cargó con amida sódica lavada con hexano (4,0 g), y con sulfóxido de dimetilo destilado y seco (75 ml). La mezcla se calentó lentamente en un baño de agua externo a 45°C y se inició la reacción. La
20 temperatura se elevó gradualmente a 60°C y se mantuvo durante una hora, para completar la reacción.

Se enfrió la mezcla a +15°C y se añadió gota a gota una solución de benzoato de 3,4-5-trimetoximetilo (12 g) en sulfóxido de dimetilo (25 ml). Se mantuvo la temperatura entre 20 y 25°C por enfriamiento externo. Se agitó
25 la mezcla durante media hora a la temperatura ambiente y se enfrió bruscamente en agua de hielo (300 ml). Se acidificó luego cuidadosamente a pH 5-6 con ácido clorhídrico diluido frío (1:1).

30 Se extrajo en cloroformo (3 x 100 ml), se lavó



4 JUN 1970

la capa orgánica con agua (4 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se expulsó todo el disolvente por evaporación instantánea.

5 El aceite pesado pesó 15 g y cristalizó lentamente al dejarlo en reposo.

Se llevó a cabo la purificación por disolución del aceite viscoso en acetato de etilo (75 ml), adición de carbón vegetal y enfriamiento del filtrado en un baño de acetona y hielo. La omega-(metilsulfinil)-3,4,5-trimeto-
10 xiacetofenona blanca se filtró y secó. Peso = 10 g, p.f. 113-115°C.

Recristalizado en acetona, el p.f. fué de 115-116°C, y los resultados analíticos fueron:

15		Calculado	Encontrado
	C	53,05	52,69
	H	5,92	5,84

EJEMPLO 4

20 ω -(Metilsulfinil)-3,4,5-trimetoxiacetofenona (14 g), agua desalada (50 ml) y metanol (35 ml) se combinaron y enfriaron a +15°C. Se añadió, con agitación magnética, una solución de borohidruro sódico (0,5 g) en agua (10
25 ml). La reacción fué exotérmica, pero pudo controlarse entre 15 y 20°C con enfriamiento externo.

Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas, y se expulsó el metanol por arrastre a vacío a 45-50°C. La solución acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 75 ml), se lavó la capa orgánica con agua (1 x
30 75 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró

379700



y se evaporó, para dar un aceite viscoso transparente. Unas cuantas gotas de acetato de etilo produjeron la cristalización completa de β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetilmetil-sulfóxido. Peso = 14 g. Este producto era adecuado para uso en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

El punto de fusión fué 150-155°C (isómeros). Recristalizado en acetato de etilo, los resultados analíticos fueron:

	Calculado	Encontrado
C	52,4	52,37
H	6,61	6,70

EJEMPLO 5

Sulfóxido de β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetil metilo (5,4 g), nitrilo β -anilinopropiónico (3 g), sulfóxido de dimetilo (25 ml) y metilato sódico (2,0 g), se combinaron en un matraz a la temperatura ambiente y se calentaron lentamente con agitación, en un baño de vapor hasta 90-95°C. La mezcla adquirió un color muy oscuro y la reacción se completó en 20 minutos a 95°C.

Se enfrió bruscamente la mezcla en agua de hielo, y el aceite oscuro precipitado se lavó por decantación. Se disolvió en etanol (15 ml) y se dejó enfriar. El precipitado cristalino pesado, de color amarillo, se filtró, se lavó con etanol y hexano fríos, y se secó. Peso = 2 g. El producto era idéntico a una muestra preparada a partir de 3,4,5-trimetoxibenzaldehido y nitrilo β -anilinopropiónico.

Se ha sustituido el sulfóxido de dimetilo por

379700



hexametilfosforamida, así como el metilato sódico por hidróxido potásico en metanol, con los mismos resultados en todos los casos.

5

EJEMPLO 6

Se preparó una solución de guanidina a partir de clorhidrato de guanidina (15 g), metóxido sódico (10 g) y etanol (100 ml). Se enfrió, se filtró para eliminar totalmente la sal, y se combinó con nitrilo α -(3,4,5-trimetoxibencil) β -anilinoacrílico (16 g). Se calentó luego a reflujo en un baño de vapor durante una noche, y la solución caliente se trató con carbón vegetal Darco G-60 (2,0 g) y se evaporó hasta la cuarta parte de su volumen. Se enfrió para su cristalización completa, se filtró y se lavó con etanol, acetona y éter fríos, y se secó. Peso = 13 g (91% del teórico), p.f. 198-200°C.

10
15

EJEMPLO 7

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 2 utilizando hexametilfosforamida (40 ml) en lugar de sulfóxido de dimetilo, y como resultado se obtuvo nitrilo β -anilino- α -(3,4,5-trimetoxibencil)acrílico. Peso = 26 g, p.f. 126-128°C.

20

25

EJEMPLO 8

Una mezcla de metil α -(3,4,5-trimetoxiacetofenona) fulfona (3,3 g; 0,0115 moles), isopropanol (destilado a partir de isopropóxido de aluminio) (75 ml), e isopropóxido de aluminio (2,7 g; 0,0132 moles), se calentó a reflujo. Periódicamente, se recogieron unas cuantas gotas de

30

379700

4 JUN 1971



destilado a la salida de una columna Vigreux de 37,5 cm y se ensayaron con respecto a la presencia de acetona con reactivo de 2,4-dinitrofenil hidrazona. Después de dos días de calentar a reflujo y separar el destilado, el ensayo de acetona dió resultado negativo. Durante el período de calentamiento a reflujo se requirió alcohol isopropílico seco adicional (50 ml) para reemplazar al eliminado para el ensayo. Se evaporó a sequedad la mezcla de reacción y se mezcló con ácido clorhídrico 2N (230 ml). La mezcla se lavó 4 veces con cloroformo. Los lavados clorofórmicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar un producto sólido, 3,3g (97%); p.f. 151-3°C. La recristalización en cloroformo-benceno dió β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetilmetilsulfona, 3,1 g (92%); p.f. 153,5-155,5°C. El producto recristalizado mostró una mancha sobre una capa fina de gel de sílice después del revelado con cloroformo-acetona (9:1) y visualización con vapores de yodo.

20

EJEMPLO 9

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

25

EJEMPLO 10

30

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 9 utili-



zando hexametilfosforamida (20 ml) en lugar de sulfóxido de dimetilo, y la operación dió nitrilo β -anilino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (2 g), p.f. 125-127°C (recristalizado en etanol).

5

EJEMPLO 11

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 9 utilizando metóxido sódico (0,5 g) en lugar de hidróxido potásico en metanol, y la operación dió nitrilo β -anilino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 3, p.f. 128-130°C.

10

EJEMPLO 12

β -Hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetilmetsulfona (10 g), nitrilo β -anilinopropiónico (5,1 g), hexametilfosforamida (20 ml), y metóxido sódico (1 g) se hicieron reaccionar a 60°C durante 30 minutos, y la operación dió nitrilo β -anilino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 6 g, p.f. 127-129°C.

15

20

EJEMPLO 13

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 11 utilizando N,N-dimetil-acetamida (25 ml) en lugar de sulfóxido de dimetilo, y la operación dió nitrilo β -anilino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2,5, p.f. 125-128°C.

25

EJEMPLO 14

Sulfóxido de β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetilmetilo (5,4 g), nitrilo β -anilinopropiónico (3 g), sulfóxido de dimetilo (25 ml), y metilato sódico (0,5 g), se hicieron reaccionar juntos a 90-95°C durante una hora. La

30



mezcla se vertió después sobre agua-hielo; se recogió el sólido; y se recristalizó en etanol desnaturalizado para dar nitrilo β -anilino- α (-3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2 g (30%), p.f. 125-127°C.

5

EJEMPLO 15

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 14 utilizando hidróxido potásico (2 g) en metanol (5 ml) en lugar de metóxido de sodio, y la operación dió nitrilo β -anilino- α (-3,4,5,-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2 g, p.f. 125-128°C.

10

EJEMPLO 16

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 14 utilizando hexametilfosforamida en lugar de sulfóxido de dimetilo y metóxido de sodio (2 g), y la operación dió nitrilo β -anilino- α (-3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2 g, p.f. 125-129°C.

15

EJEMPLO 17

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 14 utilizando t-butóxido de potasio en t-butanol (13,6%; 15 ml) en lugar de metóxido de sodio, y la operación dió nitrilo β -anilino- α (-3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 1 g, p.f. 128-130°C.

20

25

EJEMPLO 18

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 utilizando hexametilfosforamida (25 ml) en lugar de sulfóxido de dimetilo, y la operación dió nitrilo β -anilino- α (-3,4,5-

30

379700



trimetoxibencilacrílico. Peso = 1 g, p.f. 123-126°C.

EJEMPLO 19

5 Nitrilo β -morfolinopropiónico (3,0 g), β -hidroxi-
 β -3,4,5-trimetoxifenetilmetilsulfona (2,9 g), metóxido de
sodio (0,3 g) y hexametilfosforamida (6 ml), se hicieron
reaccionar juntos a 60-65°C durante 40 minutos, y se ver-
tieron luego sobre agua de hielo (50 ml). El sólido bruto
se recogió por decantación y se recristalizó en etanol (10
10 ml) para dar nitrilo β -morfolino- α (-3,4,5-trimetoxibenci-
lacrílico. Peso = 2 g.

EJEMPLO 20

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 18 utili-
zando hidróxido de benciltrimetilamonio en lugar de metó-
xido de sodio y en la operación se obtuvo nitrilo β -morfo-
lino- α (-3,4,5-trimetoxibencilacrílico, con un rendimiento
del 50%.

EJEMPLO 21

20 Se calentaron a reflujo durante 2,5 horas nitrilo
 β -anilino- α (-3,4,5-trimetoxibencilacrílico (32 g) y una
solución de clorhidrato de guanidina (19 g) y metóxido de
sodio (13 g) en etanol desnaturalizado (100 ml), se expul-
25 só el disolvente (31 ml) por ebullición, y se enfrió la
mezcla a 0°C. Los cristales resultantes de 2,4-diamino-5-
(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina se recogieron y se
lavarón con etanol desnaturalizado y acetona. Peso = 27 g
(94%), p.f. 198-200°C.

30 Utilizando metanol en lugar de etanol desnaturali-

379700

4 JUN 1970

zado se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina con un rendimiento del 86% después de 6 horas a reflujo; con isopropanol, la reacción llegó a su fin en 2 horas y el rendimiento fué de 78%.

5

EJEMPLO 22

Los productos de los Ejemplos 2(b) a (f), se convirtieron por el procedimiento del Ejemplo 21 en:

- 10 a) 2,4-diamino-5-(3',4'-diclorobencil)pirimidina, p.f. 237-239^o;
- b) 2,4-diamino-5-(2'-yodobencil)pirimidina, p.f. 265-267^o;
- c) 2,4-diamino-5-(3'-yodobencil)pirimidina, p.f. 220,5-222^oC;
- 15 d) 2,4-diamino-5-(4'-yodobencil)pirimidina, p.f. 246-248^o;
- e) y 2,4-diamino-5-(2'-bromobencil)pirimidina, p.f. 248-250^o.

20

EJEMPLO 23

Se calentaron juntos a 160^oC nitrilo β -morfolino-(3,4,5-trimetoxibencilacrílico (32 g), carbonato de guanidina (34 g) y sulfóxido de dimetilo (50 ml), durante 1 hora y con buena agitación. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió sobre agua de hielo (200 ml), obteniéndose 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina, que se recogió y se lavó con agua y acetona. Peso = 23,6 g (80%), p.f. 196-198^oC.

25

30 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 16 de Mayo de 1969 bajo el

379700



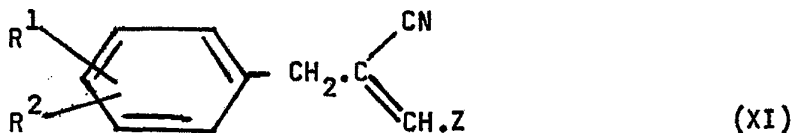
Nº 25.171/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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:

1.- Un procedimiento para preparar derivados de nitrilo β -amino- α -bencilacrílico de fórmula (XI)

10



15 donde R^1 es uno o más grupos alcoxi, conteniendo preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, t-butoxi), R^2 es un sustituyente opcional, tal como un átomo de halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, un grupo alcoholilo, que contenga preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (p. ej. metilo, etilo, propilo o butilo), un grupo amido o un grupo amino, y Z es un grupo amino, alcoxi o tioalcoholilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)

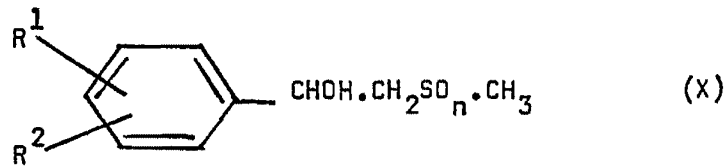
20

13.9.72

379700



5



donde R^1 y R^2 son como se han definido antes y n es 1 ó 2, con el correspondiente propionitrilo β -sustituído.

10 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base y un disolvente.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base es un hidróxido o alcóxido, o el carbanión metilsulfinilo.

15 4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el alcóxido es un metóxido o un butóxido terciario.

20 5.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, en el que la base se suministra en forma de un hidróxido o alcóxido de un metal alcalino o de amonio cuaternario.

25 6.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el disolvente es un disolvente polar no acuoso compatible con ambos reactivos y que disuelve a ambos.

7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente es un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol.

30 8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que disolvente es un disolvente polar

13.9.72

379700



aprotónico.

9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente polar aprotónico es sulfóxido de dimetilo.

5 10.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z es un grupo amino NR^5R^6 , el cual es un grupo amino alifático, heterocíclico o aromático, y posee solamente un átomo de hidrógeno para R^5 y R^6 .

10 11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo amino es tal que la amina libre HNR^5R^6 tiene un valor pKa de 0 a 6.

15 12.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el grupo NR^5R^6 es un grupo anilino primario.

13.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el grupo anilino no está sustituido.

20 14.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el grupo anilino está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como átomos de halógeno, o grupos alcohilo o alcoxi.

25 15.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el átomo de halógeno es un átomo de cloro.

30 16.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el grupo amino es un grupo amino primario distinto del anilino, tal como un grupo monoalcoholamino, bencilamino o naftilamino, pre-

379700



feriblemente un grupo β -naftilamino.

17.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el grupo amino es un grupo amino secundario, tal como dialcoholamino, pirrolidino, piperidino, N-metilanilino, o un grupo piperazino, p.ej., N-metilpiperazino.

18.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el grupo amino secundario es un grupo morfolino.

19.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R^1 es un grupo alcoxi en la posición para.

20.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que R^1 y R^2 son grupos metoxi en ambas o en todas las posiciones para y meta.

21.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que se prepara un nitrilo β -amino-acrílico α -3,4,5-trimetoxibencil sustituido.

22.- Un procedimiento para preparar derivados de nitrilo β -amino- α -bencilacrílico.

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

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

Madrid, 15 SET. 1972

P. A.

[Handwritten signature]
Alfredo de...
P. A.

379700

13.9.72
BPD/.