

29 J



P.- 51.559

Int. Cl.:	C07c	B 214
	A61K	Div. I

405353

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 AÑOS

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

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

por: "UN METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DE β -
-AMINO- α -BENCILACRILONITRILLO N-SUSTITUIDO"

(Clase Internacional C07c)

20.7.72

405353



Esta invención se refiere a una clase de α -
-bencil-acrilonitrilos estables, y a métodos para la fa-
bricación de tales compuestos, y en un aspecto específi-
co, al valor de tales compuestos para uso en procedimien-
5 tos notablemente mejorados para preparar 5-bencil-piri-
midinas.

Las 2-4-diamino-5-bencilpirimidinas poseen al
mismo tiempo actividades antimalaria y antibacterianas.
(J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3758). Se ha encontrado
10 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
15 los Estados Unidos 2.909.522) posee un espectro antibac-
teriano moderadamente amplio que incluye muchas de las
especies Graz-positivas pero es también activa contra
especies del género Proteus. En común con otras 2,4-dia-
mino-pirimidinas, es un competidor de los ácidos fólico
20 y folínico en microorganismos que requieren estos nutri-
litos, 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 consecuen-
25 cia 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 de mg/kg a 30 mg/kg por día. Preferiblemente, estos compuestos se administran en forma de tabletas a los mamíferos 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 coccidiostáticas cuando se combina con la sulfadimetoxina.

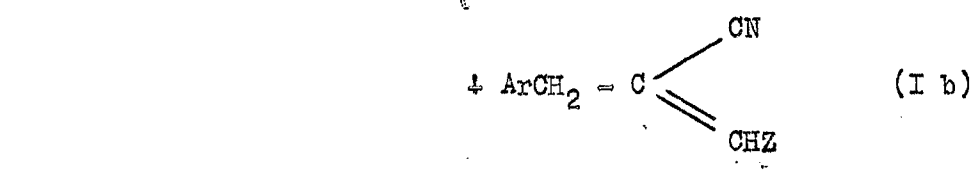
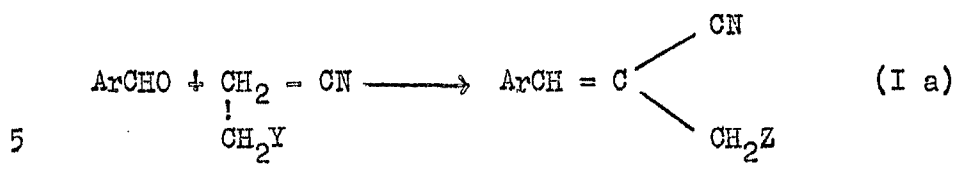
Hace algunos años se puso a punto una nueva ruta para la preparación de 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas (véase Stenbuck, Baltzly y Hood, J. Org. Chem., 1963, 28, 1983 y Memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm. 957.797). Esta ruta comprende las etapas de (1) condensar un aldehído aromático con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

405353

29 JUL 1972



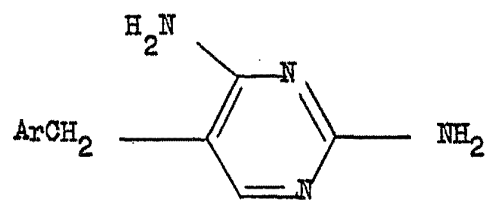
isómeros de fórmulas (Ia) y (Ib) respectivamente:



en las que Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido Y es un grupo alcoxi, tialcoholo o dialcoholamino, y Z es el grupo Y ó es un grupo alcoxi derivado del alcohol disolvente; y

15 (II) hacer reaccionar el isómero "benzal" puro (Ia) o una mezcla de isómeros "benzal" y "bencil" (Ia) y (Ib) respectivamente , con guanidina, para dar una 5-bencilpirimidina de fórmula

20



25

20.7.72

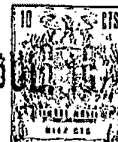


Aunque se sabía que el producto intermedio obtenido en la primera etapa era una mezcla de isómeros de fórmulas (Ia) y (Ib), solamente pudo aislarse el isómero (Ia) "benzal" en forma cristalina después de ciertas etapas de purificación. Se supuso que los dos isómeros estaban en equilibrio entre sí cuando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

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.

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

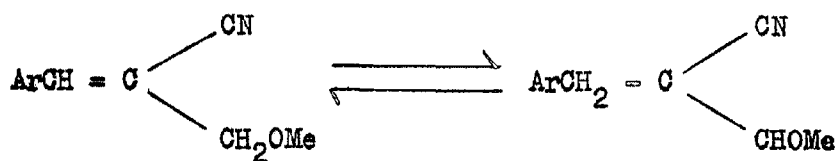
405353



Núm. 65/5794 describe un procedimiento que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar acetiltimina con N-bromo succinimida para formar acetilbromotimina, (b) condensar el producto con un benceno sustituido, (c) hacer reaccionar el producto con un agente halogenante, y (d) aminor el derivado halogenado. No obstante, este procedimiento presenta las desventajas de que la producción de la acetilbromotimina es costosa, la condensación con el compuesto de benceno no proporciona el producto intermedio ulterior con un rendimiento elevado, y la última etapa requiere trabajar a presión y usualmente da por resultado 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 formación de polímero producida durante la realización del procedimiento descrito en la memoria de la Patente Británica Núm. 957.797 podía evitarse o reducirse en los casos de β -alcoxi-derivados de los compuestos (Ia) y (Ib) saturando temporalmente el doble enlace etilénico con un exceso de aleóxido en alcohol. Se produce así el correspondiente acetal de fórmula (II), por ejemplo, de acuerdo con la reacción esquematizada abajo:

25

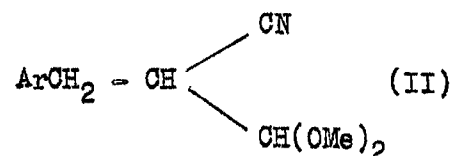


(I'a)

(I'b)



MeOH + exceso de NaOMe



10

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.

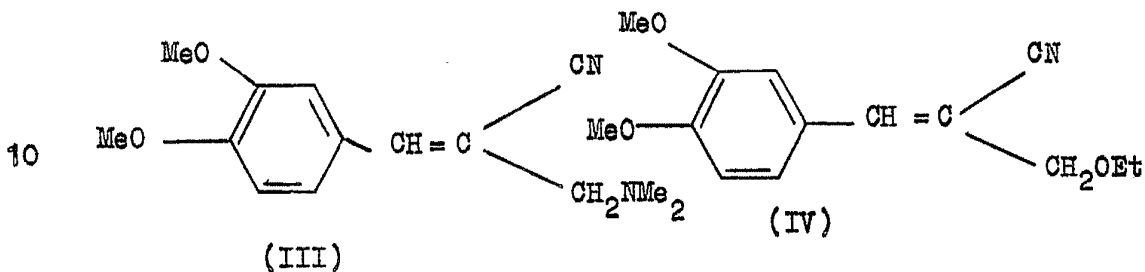
La Memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm. 957.797 antes citada describe también (Ejemplo

405353

29 JUN 1952



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
5 rendimiento del 32%.



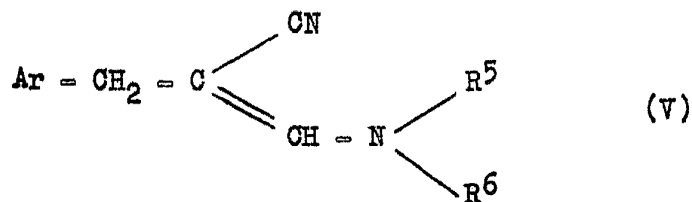
15 En el Ejemplo se afirma que esta mezcla se cicló posteriormente con guanidina para dar 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)-pirimidina. Debe indicarse que ambos compuestos (III) y (IV) arriba citados son derivados de tipo "benzal".

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

25

20.7.72

- 8 -



5

de una forma notablemente fácil y en una diversidad de condiciones convenientemente amplia, y que los productos así obtenidos no sólo están prácticamente exentos de contaminación con el isómero "benzal" correspondiente, si

10 no que manifiestan una estabilidad y capacidad de mantener su configuración inesperadas, y al mismo tiempo, sin embargo, una gran reactividad bajo una diversidad de condiciones de reacción. La configuración "bencilo" de

15 estos compuestos presenta poca o ninguna tendencia a isomerizarse en la forma "benzal" preparada e ilustrada en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm. 957.797. Además, los nitrilos β -amino- α -bencilacrilílicos son químicamente reactivos y pueden convertirse

20 con ventaja en bencilpirimidinas o en otros derivados bencilílicos, los cuales se pueden utilizar si se prefiere para la preparación de bencilpirimidinas u otros sistemas de anillos heterocíclicos.

De acuerdo con la presente invención en uno

25 de sus aspectos, por consiguiente, se proporciona un

405353



compuesto de nitrilo β -amino- α -bencilacrilico N-
-sustituído de la fórmula (V), en una forma práctica -
mente exenta de contaminación con el isómero nitrilo
 β -amino- α -bencilidenpropiónico. En particular,
5 la contaminación con el isómero "benzal" es por lo ge-
neral esencialmente inferior al 10%, considerado como
porcentaje de la cantidad de compuesto de fórmula (V),
y preferiblemente inferior a 5 ó, todavía mejor, infe-
rior a 2%. Usualmente, los mejores métodos para la pre-
10 paración del compuesto de fórmula (V) proporcionan el
producto con menos de 0,5% de contaminación, y en mu-
chos casos no puede detectarse en absoluto el isómero
benzal con métodos analíticos sensibles incluso a pro-
porciones de mezcla tan bajas como 0,33%. Se ha obser-
15 vado, por otra parte, que una contaminación en el nivel
del 10% ó superior al mismo afecta desfavorablemente
al rendimiento y calidad del producto de bencilpirimi-
dina final, y la aparición de coloraciones púrpura o
amarillas puede agravar las dificultades, especialmente
20 el aislamiento en una forma pura, requisito éste que es
esencial cuando el producto ha de utilizarse clínica-
mente, siendo por tante necesarias muchas etapas de pu-
rificación engorrosas, lentas y por consiguiente cos-
tasas.

25 Como se ha definido previamente, Ar es un gru



po 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,
5 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
10 de este grupo puede estar sustituido opcionalmente con
uno ó más sustituyentes tales como átomos de halógeno,
y grupos alcoholo y alcoxi, pero es particularmente pre
ferido, no obstante, el grupo anilino no-sustituido .
Otros ejemplos adecuados son o- y p-toluidina, p-anisi
15 dina, p-cloroanilina, 2,5-dicloroanilina, y 3,4-dicloro
roanilina.

El grupo NR^5R^6 puede ser también un grupo ami
no secundario distinto del antes mencionado grupo anili
no, tal como un grupo monoalcoholamino, bencilamino, o
20 naftilamino, preferiblemente β -naftilamino; o puede
ser un grupo amino terciario, tal como un grupo dialco
hilamino, pirrolidino, piperidino, N-metilamino, o
piperazino, o más preferiblemente el grupo morfolino.

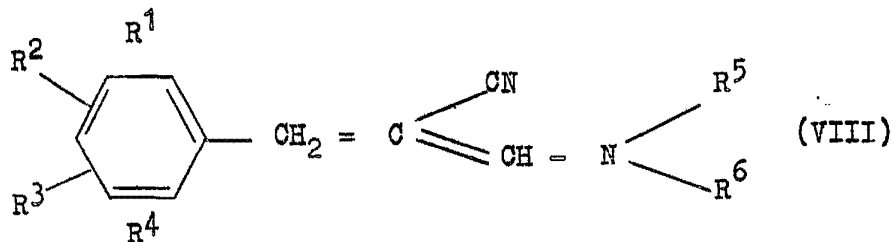
En particular, la invención proporciona com
25 puestos de fórmula (VIII), en una forma prácticamente

405353



exenta de contaminación con el isómero de nitrilo β .-
~~amino~~-4-benciliden-propiónico, como se ha definido an-
 teriormente en esta memoria:

5



10

donde el grupo $\text{-NR}^5\text{R}^6$ es como se ha definido anterior-
 mente 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
 15 y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o de haló-
 geno, un grupo alcohol, alcoxi, o benciloxi, ó R^3 y
 R^4 , considerados juntos, pueden ser un grupo metilen-
 dioxi cuando R^1 y R^2 son, ambos, átomos de hidrógeno.

En las fórmulas (V) y (VIII), cada uno de los
 20 grupos alcohol o alcoxi de los sustituyentes puede te-
 ner de 1 a 4 átomos de carbono, p.ej., pueden ser gru-
 pos metile, etile, propilo o butile, con inclusión de
 formas normales, iso, o con ramificaciones terciarias,
 y los grupos alcoxi correspondientes. Cada uno de los
 25 átomos de halógeno puede estar representado por un átomo

405353



no de cloro, bromo, flúor o yodo. Preferiblemente, el grupo amino total NR^5R^6 comprende no más de 12 átomos de carbono. Más particularmente, la posición para- del grupo fenilo puede estar sustituida con un grupo benci
5 loxi 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,
10 p.ej. metoxi, en tales posiciones puede estar combinada con una sustitución de alcohilo, 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
15 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
20 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)
25 pueden prepararse por un método proporcionado por la

405353



presente invención, que comprende hacer reaccionar el benzaldehído correspondiente con el nitrilo β -amino propiónico 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 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 el metilsulfinil 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-trimetilamnio).

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 rendimientos de este modo utilizando sulfóxido de dimetilo como disolvente.



Se han obtenido también rendimientos muy satisfactorios, por ejemplo, con compuestos β -anilino-sustituídos con 0,5 a 2 equivalentes de la base a la temperatura ambiente (aprox. 20°C) o a una temperatura
5 ligeramente elevada hasta aproximadamente 60°C en el disolvente. El sulfóxido de dimetilo puede sustituirse en estas condiciones también por otros disolventes polares apróticos, especialmente hexametilfosforamida. Se ha encontrado sumamente ventajoso utilizar t-butóxido
10 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.

15 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 preferiblemente, las reacciones se llevan
20 a cabo en presencia de una base en un disolvente polar no-acuoso compatible con ambos reactivos y que disuelve a los mismos, a temperaturas elevadas por encima de 30°C. El disolvente puede ser un alcohol, tal como metanol, etanol e isopropanol, o, muy convenientemente,
25 un disolvente polar aprótico tal como se ha ilustrado

405353



arriba. La base es, preferiblemente, lo bastante fuerte
por sí misma para que una cantidad importante de la sul
fona o sulfóxido reactivos se convierta en la forma
aniónica. De nuevo, se han encontrado muy convenientes
5 para el propósito hidróxidos o alcóxidos, preferible-
mente metóxido o t-butóxido, en forma de una sal de un
metal alcalino. El método es especialmente adecuado pa
ra la fabricación de compuestos NR^5R^6 C_6H_4 -anilino=sua
tituidos, y es particularmente ventajoso con sustitui-
10 ciones alcoxi en las posiciones para- y/o meta- de los
grupos fenilo Ar, ya que los materiales de partida apre
piados se preparan con gran facilidad en tales casos.

La C_6H_4 -hidroxi- C_6H_5 -fenetil metilsulfona o
sulfóxido requeridos para el método arriba indicado,
15 pueden proporcionarse convenientemente por un procedi-
miento descrito en la memoria descriptiva provisional
de la Solicitud de Patente Británica Núm. 25171/69. Es
te procedimiento comprende las etapas de hacer reaccio
nar un éster de ácido benzoico adecuadamente sustituido
20 con dimetil sulfona o sulfóxido de dimetilo, preferible
mente en presencia de una base, y reducir selectivamen
te la metilsulfona o el metilsulfinil- derivado de ace
tofenona así obtenidos, por ejemplo, con un hidruro de
boro adecuado o con isopropóxido de aluminio.

25 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 -bencilacrilico 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 -bencilacrilico apropiado, y la reacción subsiguiente del producto con la segunda amina, como se ha definido anteriormente en esta memoria. El nitrilo β -hidroxi- α -bencilacrilico requerido puede proporcionarse, así pues, por hidrólisis del nitrilo β -amino- α -bencilacrilico correspondiente, convenientemente con un ácido en un me-

405353

29 JUL



5 dio acuoso. Preferiblemente se utiliza para este fin
una solución diluida de un ácido mineral, tal como el
clorhídrico. Por ejemplo, se ha convertido así un nitrilo
le β -morfoline- α -bencilacrílico en el -hidroxi-de
10 rivado correspondiente de manera casi instantánea y con
rendimiento prácticamente cuantitativo. El producto pue
de 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
15 compuesto de acuerdo con las fórmulas (V) u (VIII). En
ambos casos, se ha encontrado que los nitrilo β -hi-
droxi- α -bencilacrílicos son, en general, materiales
particularmente estables como clase, presentando una
tendencia escasa o nula a la isomerización a la forma
20 "benzal" durante estas manipulaciones.

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 pro
ducto así obtenido puede hacerse reaccionar para formar
25 otros materiales tales como bencilpirimidinas con una
calidad y rendimiento a menudo mejores aún que los que
se consiguen utilizando el β -amino-derivado original.

Adicionalmente, este método puede ser muy
ventajoso para preparar ciertos nitrilos β -amino- α -
30 -bencilacrílicos, especialmente en casos en que el gru



po NR⁵R⁶ es un grupo anilino básico pero sólo débilmen
te básico, p.ej., p-cloro-anilino. En tales casos, al-
gunas veces se presentan dificultades en la preparación
del nitrilo ϕ -anilino-propiónico correspondiente para
5 reaccionar con el benzaldehído.

Los nitrilo ϕ -hidroxi- α -bencilacrílicos
se pueden emplear también como productos intermedios
para síntesis ulteriores, y pueden, por ejemplo, alco-
hilarse para producir el nitrilo ϕ -alcoxi- α -ben-
10 cilacrílico apropiado, esencialmente exento de isómero
"benzal" o acetal. El compuesto de tipo bencilo así for-
mado y con tal grado de pureza es también muy adecuado
como material de partida para la síntesis de bencilpi-
rimidinas, y produce estas últimas con un rendimiento
15 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 Des-
criptiva de la Patente Británica Núm. 957.797.

Todavía otros métodos proporcionados por la
20 presente invención pueden utilizarse para obtener se-
ries 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 ϕ -amino NR⁵R⁶ es un grupo anilino op-
25 cionalmente sustituido en el anillo de fenilo, como se

405353

28 JUL 1972



ha definido anteriormente en esta memoria, que comprende hacer reaccionar el benzaldehído 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° y 80°C. El alcohol preferido es metanol, particularmente cuando el benzaldehído 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 la equivalente en moles calculada sobre el aldehído, en especial cuando la reacción se lleva a cabo en el límite inferior del campo indicado de temperatura.

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

405353



amina libre HNR^5R^6 , un valor pK_a 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 morfoline, teniendo la morfolina un valor pK_a 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.

20.7.72

405353

29



El grupo anterior de compuestos de acuerdo con la fórmula (V) u (VIII), en los que el grupo β -amino NR^5R^6 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" no isomeriza a la forma "bencil", encontrándose se una presencia escasa o nula de isómero "benzal" después del procedimiento. Disolventes polares apróticos y bases adecuadas 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 aquellos que poseen un grupo 3,4-dimetoxi ó 3,4,5-trimetoxi-benciliden.

El isómero "benzal" de partida, es decir, el nitrilo β -amino- α -benciliden-propiónico apropiado, para los fines de la reacción anterior, puede prepararse ventajosamente haciendo reaccionar el benzaldehído 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 aldehído.

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,

405353



particularmente los primeros. Pueden obtenerse resultados óptimos a temperaturas elevadas, y se prefiere particularmente llevar a cabo la reacción a temperaturas de reflujo.

5 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 S -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 S -anilino- α -
10 -bencilacrílicos transcurre por lo general apreciablemente más deprisa que la que tiene lugar con otros S -
15 -amino-derivados definidos por las fórmulas (V) ó (VIII).

 El producto intermedio S -anilino puede producirse fácilmente, por lo demás, sin nada de isómero
20 "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
25 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.

Si bien los nitrilos β -anilino- α -bencil
5 acrílicos pueden prepararse fácilmente por una gran di-
versidad de métodos ventajosos, la elección en cual -
quier caso particular depende en parte de la disponibi-
lidad del material de partida, y, por ejemplo, el nitrilo
10 β -anilino-propiónico, cuando se prepara a partir
de anilina y nitrilo acrílico, requiere usualmente ais-
lamiento y purificación antes de ser empleado. En con-
traposición, el nitrilo β -morfolino-propiónico corres-
pondiente puede formarse fácilmente y no precisa ser
15 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, mien-
tras que para los compuestos de tipo anilino da los re-
20 sultados óptimos generalmente el t-butóxido potásico,
más costoso. Por consiguiente, en ocasiones puede ser
ventajoso preparar el producto intermedio morfolínico
en primer lugar y convertirlo luego en anilín-derivado
correspondiente para obtener los resultados óptimos.

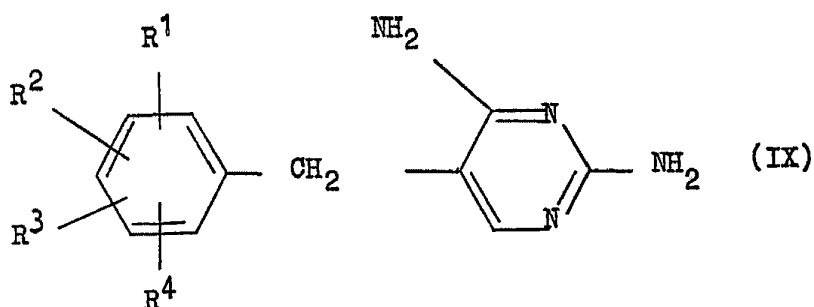
De acuerdo con la presente invención en un
25 aspecto ulterior, se proporciona un método para prepa-



rar 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 -bencilacrílico 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)

10

15



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), R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha definido para la fórmula (VIII). Se ha encontrado que los productos pirimidínicos se obtienen con un rendimiento satis



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

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 alcoholilo inferior, tal como el grupo metilo. Las pirimidinas son entonces trimetoprima, diaveridina, ormetoprima y análogos de las mismas.

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 particular-

405353



mente útiles los β -anilin-derivados apropiados. Ven-
tajosamente, se hace reaccionar una tal amina con gua-
nidina, convenientemente en un disolvente de alcohol in-
ferior, por ejemplo, metanol, etanol, o isopropanol, a
5 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
10 ha encontrado que la reacción tiene lugar con gran ra-
pidez a temperaturas de reflujo, bastando con horas en
vez de semanas para su culminación.

Aunque la reactividad con la guanidina de los
nitrilos β -amino- α -bencilacrílicos de las fórmu-
15 las (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 alcoholes,
se ha encontrado que puede aumentarse ésta y mejorarse
notablemente el rendimiento si la guanidina se emplea
20 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 sulfó-
xido de dimetilo o hexametilfosforamida. La reacción es
lenta por debajo de 140°C, pero transcurre con rapidez
25 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 -ben-
5 cilacrílico 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
10 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
15 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 correspondien-
20 tes por hidrogenación, o cualesquiera hidroxibencil-derivados alcoholarse para proporcionar los compuestos alcoxi-bencil-sustituídos requeridos.

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

25 (i) Compuestos de nitrilos β -amino- α -ben

405353

29 JUN 1974



5 cilacrílicos 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;

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

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

15 (iv) nitrilos β -amino- α -bencilacrílicos 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;

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

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

25 (vii) los métodos de preparación de 5-bencil



pirimidinas utilizando compuestos o productos de métodos, de acuerdo con cualquiera de los párrafos (i) a (vi), como se han descrito anteriormente en esta memoria;

5 (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).

La presente invención, en todos y cada uno
10 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 respec-
15 tivos productos intermedios para llegar a los mismos.

Los Ejemplos que siguen ilustran la invención:

Ejemplo 1

20 3,4,5-trimetoxibenzaldehido (98 g), nitrilo ϕ -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
25 a 130°C, temperatura ésta que se mantuvo durante 17 mi

405353

29 JUL 1972



nutos más. Se enfrió la mezcla de reacción; se añadió
 ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico; y se
agitó la mezcla a 25°C hasta que se produjo una preci-
pitación abundante. Se añadió agua adicional (400 ml),
5 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 formación
de pasta utilizando etanol desnaturalizado (320 ml)
frío (aprox. 4°C), y finalmente se recogió el nitrilo
10 ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico cristalli-
no; se lavó con etanol desnaturalizado (40 ml) frío, y
con hexano (100 ml). Peso = 115 g (pureza del 98 por
ensayo U.V.), p.f. 132-133°C (recristalizado a partir
de metanol).

15

Ejemplo 2

3,4,5-trimetoxibenzaldehído (49 g), nitrilo
 ϕ -anilinopropiónico (40 g) y sulfóxido de dimetilo
(85 ml), se calentaron a 130°C y se añadió una solución
20 de hidróxido potásico (2,5 g) en metanol (12,5 ml) a
lo largo de un período de 35 minutos. La temperatura
de la reacción se mantuvo a 132-133°C durante 30 minu-
tos más. La mezcla de reacción se trató luego como en
el Ejemplo 1 y dió nitrilo ϕ -anilin- α -3,4,5-tri-
25 metoxibencilacrílico como sólido cristalino. Peso =

20.7.72

405353



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 juntos a 40°C hasta que se produjo la disolución completa. Se enfrió la mezcla a 12°C y se añadió una solución de t-butoxido potásico al 13,6% en t-butanol (491 ml; 0,6 moles) en el transcurso de 10 minutos aproximadamente con enfriamiento adicional, de tal manera que la temperatura final fue 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 desnaturalizado (50 ml). Se sembró la mezcla y después de una clara cristalización se añadieron nuevas cantidades de hielo y agua (500 ml) y etanol desnaturalizado (75 ml). La temperatura final de la mezcla fue de 5-10°C. Se recogió el nitrilo β -3,4,5-trimetoxi-bencil β -anilínacrilico cristalino, y se lavó con agua fría/etanol desnaturalizado (85:15; 600 ml). Peso = 181,7 g (pureza del 94% por ensayo U.V.).

20.7.72

- 33 -

405353



Ejemplo 4

3,4-dimetoxibenzaldehído (88 g), nitrilo β -
-anilinpropiónico (82,5 g), sulfóxido de dimetilo (100
ml) y metóxido sódico (6 g) se calentaron juntos a 95°C
5 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 fue evidente la cristalización, se añadió más
agua (200 ml). Se enfrió la mezcla a 5°C y se recogió
el nitrilo β -anilin- α -3,4-dimetoxibencilacrílico,
10 que se lavó con agua fría/isopropanol (1:1). Peso = 99 g
(61%), p.f. 153-154°C (recristalizado a partir de etanol
desnaturalizado).

Ejemplo 5

15 Piperonaldehído (45 g), nitrilo β -anilin-
-propiónico (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 período de 5 minutos. Se mantuvo la temperatura
20 a 115-120°C durante un período de 1 hora y se vertió lue
go la mezcla de reacción en agua helada. La goma resul
tante se recogió por decantación 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 disolu
25 ción fue completa. El enfriamiento a 5°C dió el nitrilo



5 β -anilin- α -piperonilacrílico en forma de un sólido cristalino que se recogió y lavó con metanol frío, éter y pentano. Peso = 45 g, p.f. 150,5-151°C (recristalizado a partir de metanol).

5

Ejemplo 6

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3 utilizando 3,4-dimetoxi-5-bromobenzaldehído (78 g), y dió nitrilo β -anilin- α -3,4-dimetoxi-5-bromo-bencilacrílico. Peso = 62 g, p.f. 151-154°C.

10

Ejemplo 7

Se trató lentamente metóxido sódico (5,4 g) en t-butanol (50 ml) con una solución de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (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 eliminó el etanol a vacío (temperatura máxima del baño, 50°C). Se vertió la mezcla en agua/hielo, y el producto crudo se recogió y recristalizó en metanol (100 ml) para dar el nitrilo β -(p-metilanilina)- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 30 g, p.f. 150-151°C (recristalizado a partir de metanol).

15

20

25 Ejemplo 8

20.7.72

405353

29



Se repitió el procedimiento del Ejemplo 7 uti-
lizando nitrilo ϕ -(p-cloroanilin)propiónico (20 g)
en lugar de nitrilo ϕ -(p-metil-anilin)propiónico. Pe-
so de nitrilo ϕ -(p-cloro-anilin)- α -3,4,5-trimeto-
5 xibencilacrílico recristalizado = 24 g, p.f. 172-173°C
(recristalizado a partir de metanol).

Ejemplo 9

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 7 uti-
10 lizando nitrilo ϕ -(p-metoxianilin)propiónico (19,5 g)
en vez de nitrilo ϕ -(p-metil-anilin)propiónico. Peso
de nitrilo ϕ -(p-metoxianilin)- α -3,4,5-trimetoxi-
bencilacrílico recristalizado = 11 g, p.f. 125-126°C
(recristalizado a partir de metanol).

15

Ejemplo 10

2-metil-4,5-dimetoxibenzaldehído (18 g), sul-
fóxido de dimetilo (35 ml), metóxido sódico (1,0 g), y
nitrilo ϕ -anilinpropiónico se calentaron juntos a
20 95°C durante 1,5 horas. La mezcla se vertió después en
agua helada (150 g), y el sólido resultante se reco-
gió por decantación. El producto crudo se recristalizó
en metanol (100 ml), y el nitrilo ϕ -anilin- α -(2-
-metil-4,5-dimetoxibencil)acrílico resultante se reco-
25 gió, y se lavó con metanol y hexano. Peso = 19 g, p.f.



117-119°C (recristalizado a partir de etanol/metanol).

Ejemplo 11

p-Benciloxibenzaldehído (25 g), nitrilo ϕ -
5 -anilin-propiónico (22 g), y sulfóxido de dimetilo (25 ml),
se calentaron juntos a 95°C, y se añadió cuidadosamente
una papillade metóxido sódico (1 g) en sulfóxido de di
metilo (20 ml), de tal manera que la temperatura se ele
vó a 105°C. Se calentó la mezcla a 125-130°C, y se man
10 tuvo 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 pro
ducto crudo se transformó en una papilla en metanol
frío para dar nitrilo ϕ -anilin- λ -(p-benciloxiben
15 cil)-acrílico. Peso = 27 g.

Ejemplo 12

ϕ -morfolinpropionitrilo (47 g), metóxido
sódico (2 g), y sulfóxido de dimetilo (40 ml) se calen
20 taron juntos a 65 °C, y se añadió lentamente una solu
ción de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (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 temperatu
ra, se enfrió la mezcla a 30°C, y se añadieron isopro
25 panol (30 ml) y suficiente agua para crear una turbidez

405353

29



persistente. Se sembró la mezcla y, una vez que fue evidente, se añadió agua (80 ml). Se recogió el nitrilo Φ -
-morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, que se lavó con alcohol isopropílico (50 ml). Peso = 73,5 g,
5 p.f. 115-117°C (recristalizado a partir de metanol).

Ejemplo 13

3,4,5-trimetoxibenzaldehído (20 g), nitrilo
 Φ -N-metilanilinopropiónico (18 g), sulfóxido de
10 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 Φ -N-metilanilin- α -3,4,5-
-trimetoxibencilacrílico cristalino después de formar
15 una papilla en metanol (50 ml). Peso = 17 g, p.f. 121-
122°C (recristalizado a partir de metanol).

Ejemplo 14

3,4,5-trimetoxibenzaldehído (50 g), nitrilo
20 Φ -piperidinopropiónico (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 Φ -piperidin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrí
lice. Peso = 40 g, p.f. 92-93°C (recristalizado a partir
25 de metanol).

20.7.72

Ejemplo 15

3,4,5-trimetoxibenzaldehido (25 g), nitrilo
5 ϕ -pirrolidin-propiónico (20 g), sulfóxido de dimeti-
le (25 ml), y metóxido sódico (1 g), se hicieron reac-
cionar juntos a 75°C durante 10 minutos y dieron como
resultado nitrilo ϕ -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxi
bencilacrílico. Peso = 28 g, p.f. 123-124°C (recristali-
zado a partir de metanol).

10 Ejemplo 16

3,4,5-trimetoxibenzaldehido (25 g), nitrilo
15 ϕ -N-dimetilaminopropiónico (16 g), sulfóxido de di-
metilo (45 ml), y metóxido sódico (1 g), se hicieron
reaccionar juntos a 70°C durante 10 minutos, y dieron
como resultado nitrilo ϕ -dimetilamino- α -3,4,5-
-trimetoxibencilacrílico. Peso = 5 g, p.f. 122-123°C
(recristalizado a partir de metanol).

Ejemplo 17

20 3,4,5-trimetoxibenzaldehido (50 g), nitrilo
 ϕ -bencilaminopropiónico (45 g), sulfóxido de dimeti-
le (80 ml) y metóxido sódico (2 g), se hicieron reac-
cionar juntos a 100°C durante 2 horas, y dieron como
resultado nitrilo ϕ -bencilamino- α -3,4,5-trimetoxi
25 bencilacrílico. Peso = 32 g, p.f. 130,5-131°C (recrista

405353

29



lizado a partir de metanol).

Ejemplo 18

5 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (25 g), nitrilo
 \oint -morfolin-propiónico (20 g), metóxido sódico (2 g),
y N,N-dimetilacetamida (25 ml), se hicieron reaccionar
juntos a 90-95°C durante 1,5 horas, dando como resulta
do nitrilo \oint -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrí
lico. Peso = 15 g.

10

Ejemplo 19

Se hizo reaccionar el nitrilo \oint -N-metilpi
perazinpropiónico (23 g) de acuerdo con el Ejemplo 16
para dar nitrilo \oint -N-metilpiperazin- α -3,4,5-tri
15 metoxibencilacrílico. Peso = 25 g, p.f. 141-143°C (mues
tra recristalizada a partir de metanol).

Ejemplo 20

20 Nitrilo \oint -morfolin-propiónico (40 g), sul
fóxido de dimetilo (40 ml), y metóxido sódico (2 g),
se calentaron juntos a 70°C, y se añadió una solución
de 3,4-dimetoxibenzaldehído (44 g) en sulfóxido de dime
tilo (40 ml). La reacción se mantuvo durante 15 minu
tos a 75-80°C, y luego transcurrió como en el Ejemplo
25 12 para dar nitrilo \oint -morfolin- α -3,4-dimetoxi-

20.7.72



-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 uti-
lizando nitrilo β -dimetilaminopropiónico (28 g) en
lugar del nitrilo β -morfolin-propiónico, y se obtuvo
como resultado nitrilo β -dimetilamino- α -3,4-dime-
toxibencilacrílico. Peso = 31 g, p.f. 85-86°C (recris-
10 talizado a partir de metanol).

Ejemplo 22

Nitrilo β -morfolin-propiónico (20 g), sul-
fóxido de dimetilo (30 ml), y metóxido sódico (1 g),
15 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 (recris-
20 talizado a partir de metanol).

Ejemplo 23

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 22
utilizando 3,4-dimetoxi-5-bromobenzaldehído (31 g) en
25 lugar de piperonaldehído, y se obtuvo como resultado

405353

29



nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxi-5-bromobencil
acrílico. Peso = 28 g, p.f. 94,5-95°C (recristalizado
a partir de etanol desnaturalizado).

5 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, duran-
te 10 minutos en benceno que contenía anilina (50 g).

10 El disolvente se eliminó por evaporación a vacío, para
dar nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrí-
lico cristalino (165 g; prácticamente el rendimiento
teórico).

b) Nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxi
15 bencilacrílico (25 g), etanol desnaturalizado (70 ml),
y 2,4-dimetilanilina (14 ml) se calentaron a reflujo,
juntos, durante 1 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 re-
20 cristalizó en metanol (100 ml) para dar nitrilo β -
-2,4-dimetilanilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico.
Peso = 11 g, p.f. 123-125°C .

c) Se repitió el procedimiento del Ejemplo 24 b
utilizando 3,4,5-trimetoxianilina, y se obtuvo nitrilo
25 β -3,4,5-trimetoxianilin- -3,4,5-trimetoxibencilacrí



lice, con un rendimiento del 65%; p.f. 156-161°C (recristalizado a partir de etanol desnaturalizado).

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

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

Ejemplo 25

15 Una solución de morfolina (10 ml) y nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (24,9 g) en etanol (100ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Una vez fría la mezcla de reacción, se obtuvo nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico.
 20 Peso = 27 g, p.f. 116-117°C.

Ejemplo 26

Se mezclaron ácido trimetil gálico (565 g) y metanol (2300 ml), calentándose luego a 55°C durante 5
 25 horas, mientras que se pasó cloruro de hidrógeno anhí-

405353

29



dro (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-benzeato de metilo; peso = 523 g, p.f. 87-83°C.

Se calentaron juntos sedamina (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-benzeato de metilo (65,4 g, 0,29 moles), y se calentó la mezcla a 60°C durante una hora para completar la reacción.

Se vertió la mezcla en hielo (1100 g), se acidificó con ácido clorhídrico diluido (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.

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 agitó la mezcla de reacción duran
te una hora. Se enfrió la papilla a 2°C, se lavaron
con agua helada los sólidos filtrados, y se secaron a
vacío a 50°C para dar 34,2 g de la ϕ -hidroxi- ϕ -
5 -3,4,5-trimetoxi-fenetilsulfona, p.f. correspondiente
153-154°C.

a) La sulfona anterior (29 g), nitrilo ϕ -
-anilin-propiónico (16,5 g), y sulfóxido de dimetilo
(40 ml) se calentaron juntos a 40°C, y se añadió cui-
10 dadosamente una solución de t-butóxido potásico en t-bu-
tanol (13,6 ; 83 ml). La temperatura se mantuvo a 45°C
durante una hora. Se separó luego el alcohol de la mez-
cla de reacción por evaporación a vacío, y se vertió el
residuo en agua helada (200 ml). El producto cristalino
15 crudo se recogió y recristalizó a partir de etanol pa-
ra dar nitrilo ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencil-
acrílico. Peso = 26 g. (después de lavar con etanol y
hexano).

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

b) la ϕ -hidroxi- ϕ -(3,4-dicloro-fenetil)-
metil sulfona produjo nitrilo ϕ -anilin- α -3,4-di-
25 clorobencilacrílico;

405353

29 JUN 1954



c) la C_6H_4 -hidroxi- C_6H_4 -(2-yodofenetil)metil sulfona produjo nitrilo C_6H_4 -anilin- α -2-yodobencilacrílico;

5 d) la C_6H_4 -hidroxi- C_6H_4 -(3-yodofenetil)metil sulfona produjo nitrilo C_6H_4 -anilin- α -3-yodobencilacrílico;

e) la C_6H_4 -hidroxi- C_6H_4 -(4-yodofenetil)metil sulfona produjo nitrilo C_6H_4 -anilin- α -4-yodobencilacrílico;

10 f) la C_6H_4 -hidroxi- C_6H_4 -(2-bromofenetil)metil sulfona produjo nitrilo C_6H_4 -anilin- α -2-bromobencilacrílico .

Ejemplo 27

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 26 utilizando hexametilfosforamida (40 ml) en lugar de sulfóxido de dimetilo, y se obtuvo como resultado nitrilo C_6H_4 -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 26 g, p.f. 126-128°C.

20

Ejemplo 28

C_6H_3 -Hidroxi- C_6H_3 -3,4,5-trimetoxifenetilmetilsulfona (5 g), nitrilo C_6H_4 -anilin-propiónico (3 g), sulfóxido de dimetilo (620 ml) y una solución de hidróxido potásico en metanol (20%; 2 ml) se hicieron reac-

25



cionar juntos a 90-95°C durante 20 minutos. La reacción dio nitrilo ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (3 g); p.f. 126-129°C (recristalizado a partir de etanol).

5

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 ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (2 g); p.f. 125-127°C (recristalizado a partir de etanol).

10

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 ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico; peso = 3 g, p.f. 128-130°C.

15

20 Ejemplo 31

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

25

405353



metoxibencilacrílico. Peso = 6 g, p.f. 127-129°C.

Ejemplo 32

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

10 Ejemplo 33

Se disolvió metóxido sódico (5,4 g) en sulfó-
xido de dimetilo caliente (50 ml), se enfrió a la tempe-
ratura ambiente, y se añadió 3,4,5-trimetoxibenzaldehído
(18 g). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente du-
15 rante 2 horas. Se añadió después agua (100 ml), y se ex-
traje la solución con cloroformo. El extracto cloro fór-
mico se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico an-
hidro, y se evaporó a sequedad. El aceite amarillo resi-
dual cristalizó por adición de acetato de etilo. Los
20 cristales del producto se recogieron y se lavaron con
pentano, para dar ϕ -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxife-
netilsulfóxido; peso = 14,8 g, p.f. 160-162°C (después
de recristalización a partir de acetato de etilo).

El sulfóxido anterior (5,4 g), nitrilo ϕ -
25 -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 ϕ -
 5 -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2 g, p.f. 125-127°C.

Ejemplo 34

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 33
 10 utilizando hidróxido potásico (2 g) en metanol (5 ml) en lugar de metóxido sódico, y se obtuvo como resultado nitrilo ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso : 2 g, p.f. 125-128°C.

15 Ejemplo 35

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 33
 utilizando hexametilfosforamida en vez de sulfóxido de dimetile y metóxido sódico (2 g), y se obtuvo como resultado nitrilo ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrí
 20 lico. Peso = 2 g, p.f. 125-129°C.

Ejemplo 36

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 33
 utilizando t-butóxido potásico en t-butanol (13,6%; 15 ml)
 25 en vez de metóxido sódico, y se obtuvo como resultado

405353



nitrilo Φ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico.
Peso = 1 g, p.f. 128-130°C.

5 Ejemplo 37

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 36 utilizando hexametilfosforamida (25 ml) en vez de sulfóxido de dimetilo, y se obtuvo como resultado nitrilo

Φ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 1 g, p.f. 123-126°C.

Ejemplo 38

Se hicieron reaccionar juntas nitrilo Φ -morfolin-propiónico (3,0 g), Φ -hidroxil- Φ -3,4,5-trimetoxifenetilmetilsulfona (2,9 g), metóxido sódico (0,3 g) y hexametilfosforamida (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 Φ -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2 g.

Ejemplo 39

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 37 utilizando hidróxido de benciltrimetilamonio en lugar de metóxido sódico y se obtuvo como resultado nitrilo

405353



Ⓢ -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico con un rendimiento del 50%.

Ejemplo 40

- 5 3,4,5-Trimetoxibenzaldehido (40 g), nitrilo
Ⓢ -anilin-propiónico (44 g), metóxido sódico (32 g),
y metanol, se calentaron juntos a reflujo durante 45 mi-
nutos. La mezcla de reacción se vertió luego en agua he-
lada (200 ml) y el aceite espeso resultante se recogió
10 y lavó por decantación. La recristalización a partir de
etanol dio nitrilo Ⓢ -anilin- α -3,4,5-trimetoxi-
bencilacrílico cristalino. Peso = 42 g (después de lavar
con etanol y pentano).

15 Ejemplo 41

- 3,4-Dimetoxibenzaldehido (41,5 g), nitrilo
Ⓢ -anilin-propiónico (38,5 g), metóxido sódico (40 g)
y metanol (200 ml), se hicieron reaccionar a reflujo du-
rante 3 horas. Se eliminó luego el disolvente por evapo-
20 ración a vacío y se recristalizó la papilla resultante
a partir de metanol para dar nitrilo Ⓢ -anilin- α -
-3,4-dimetoxibencilacrílico. Peso = 55 g, p.f. 153-154²⁰
(recristalizado a partir de etanol).

25 Ejemplo 42

20.7.72

- 51 -

405353 29 JUL 1972



Nitrilo ϕ -morfolin- α -3,4,5-trimetoxi-
bencilacrílico (318 g), anilina (107 g) y ácido acético
glacial (69 g) se calentaron juntos a 95°C durante 45
5 minutos. Se añadió luego isopropanol (300 ml) y se en-
frió la mezcla a 30°C; se sembró, y se trató con agua
(300 ml) después de una cristalización evidente. La fil-
tración dio nitrilo ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxi-
bencilacrílico. Peso = 296 g (después de lavado con agua
e isopropanol).

10

Ejemplo 43

Clorhidrato de anilina, obtenido a partir de
anilina (10 g) y ácido clorhídrico concentrado (12 ml),
y nitrilo ϕ -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrí-
15 lico (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
 ϕ -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso
= 29 g.

20

Ejemplo 44

Nitrilo ϕ -metoxi- α -3,4,5-trimetoxibenci-
lidenpropiónico (53 g), obtenido según el método des-
crito en la memoria descriptiva de la Patente Británica
25 Núm. 957.797, morfolina (100 ml), metóxido sódico (14 g),

20.7.72



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 de nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrilico cristalino.

5

Peso = 53 g.

Ejemplo 45

10 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)

15 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

20 3,4-Dimetoxibenzaldehído (21 g), nitrilo β -morfolin-propiónico (22 g), metilato sódico (1 g) y metanol (50 ml) se calentaron juntos a reflujo durante 20 horas. El tratamiento como en el Ejemplo 43 dio nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxibencilidenpropiónico.

25 co. Peso = 25 g, p.f. 95-97°C (recristalizado a partir

405353 29 JUL



de metanol).

Ejemplo 47

5 El procedimiento del Ejemplo 45, utilizando ni-
trilo β -piperidin-propiónico (20 g), dio 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 dio también resul-
tado satisfactorio con nitrilo N-carboxietilpiperazínico,
10 obteniéndose el producto con un alto rendimiento en for-
ma de un aceite pesado.

Ejemplo 48

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

Ejemplo 49

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

25

20.7.72

405353



Ejemplo 50

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

Ejemplo 51

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

Nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilidenpropiónico (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 dio como resultado nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrilico cristalino; p.f. 115-117°C.

25 Ejemplo 53

20.7.72

405353

29



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

Ejemplo 54

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 53,
utilizando nitrilo β -piperidin- α -3,4,5-trimetoxi-
benciliden-propiónico (3,5 g) y se obtuvo como resulta-
do nitrilo β -piperidin- α -3,4,5-trimetoxybencilacrí
lico. Peso = 2,7 g, p.f. 89-92°C.

Ejemplo 55

Nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxi
benciliden-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-
-trimetoxybencilacrílico fue completada en 1 minuto,
obteniéndose este compuesto como resultado de la reac-
ción. Peso = g, p.f. 118-120°C (recristalizado a partir
de metanol).

Ejemplo 56

20.7.72

- 56 -



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

Ejemplo 57

10 Nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimeto
xibenciliden-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 -dimetila-
mino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 3 g, p.f.
117-119°C.

15

Ejemplo 58

20 Nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimeto
xibenciliden-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-tri-
metoxibencilacrílico. Peso = 1,3 g, p.f. 118-120°C.

Ejemplo 59

25

El procedimiento del Ejemplo 58, utilizando

405353

29



hexametilfosforamida en lugar de sulfóxido de dimetilo, dio, en 2 minutos, nitrilo N -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 1,8 g, p.f. 121-123°C.

5 Ejemplo 60

El procedimiento del Ejemplo 52, utilizando nitrilo N -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico, dio nitrilo N -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, p.f. 123-124°C.

10

Ejemplo 61

El procedimiento del Ejemplo 52, utilizando nitrilo N -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico, dio nitrilo N -morfolin- α -3,4-dimetoxiacrílico, p.f. 127-129°C.

15

Ejemplo 62

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

20

Ejemplo 63

El procedimiento del Ejemplo 53, utilizando N,N-dimetilacetamida en lugar de sulfóxido de dimetilo,

25



dio nitrilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimetoxiben-
cilacrílico, con un rendimiento del 83%, p.f. 121-123°C.

Ejemplo 64

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

10

Ejemplo 65

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

15

Ejemplo 66

Se trató nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-tri-
metoxibencilacrílico (157 g) con ácido clorhídrico con-
centrado (75 ml) en agua (180 ml) a 60°C durante 15 mi-
nutos. Se enfrió la mezcla de reacción, se extrajo con
cloroforme (100 ml; 75 ml; 75 ml) y se lavaron los ex-
tractos con agua en contracorriente (75 ml). La elimina-
ción del disolvente dio nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-
-trimetoxibencilacrílico en forma de un aceite espeso.

20

25

405353²⁹



Peso = 132 g (el teórico).

Ejemplo 67

Se trató nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-tri-
5 metoxibencilacrílico (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 continua-
10 ción, y por último se eliminó el disolvente hasta dejar
un residuo que se empastó en agua (100 ml) y se extrajo
en cloroformo (2 x 80 ml). El extracto clorofórmico, des-
pués de lavado con agua en contracorriente (70 ml), se-
cado, y tratado con carbón vegetal se evaporó a sequedad
15 para dar nitrilo β -metoxi- α -3,4,5-trimetoxibencil-
acrílico. Peso = 61 g.

Ejemplo 68

a) Nitrilo β -anilín- α -3,4,5-trimetoxiben-
20 cilacrílico (32 g) y una solución de clorhidrato de gua-
nidina (19 g) y metóxido sódico (13 g) en etanol desnatu-
ralizado (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
25 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) pirimidina con un rendimiento del 86% después de 6 horas a reflujo; con isopropanol, la reacción se verificó en 2 horas y el rendimiento fue de 78%.

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%.

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%.

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%.

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

405353



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

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

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

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

10 j) y 2,4-diamino-5-(2'-bromobencil)pirimidina, p.f. 248-250^o.

Ejemplo 69

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%.

15

Ejemplo 70

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%.

20

Ejemplo 71

25 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%.

5 Ejemplo 72

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

10

Ejemplo 73

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -anilin-5- α -piperonilacrílico (28 g), y dio 2,4-diamino-5-piperonilpirimidina. Peso = 15 22 g, p.f. 252-253°C (recristalizada a partir de etanol desnaturalizado).

Ejemplo 74

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 dio 2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina. Peso = 11,5 g (92%), p.f. 230-231°C.

25 Ejemplo 75

20.7.72

405353 29 JUL 1972



5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -anilin- α -3,4-dimetoxi-5-bromobencilacrílico (62 g), y dio 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 dio, 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.

15 Ejemplo 77

20 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. 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.

25

Ejemplo 78

Nitrilo D -morfolin- α -3,4,5-trimetoxi-
bencilacrílico (32 g), carbonato de guanidina (34 g) y
5 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'-trimetoxiben-
cil)pirimidina, la cual se recogió y lavó con agua y
acetona. Peso = 23,6 g (80%); p.f. 196-198°C.

10

Ejemplo 79

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

Ejemplo 80

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78
utilizando nitrilo D -piperidin- α -3,4,5-trimeto
20 xibencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-tri
metoxibencil)pirimidina.

Ejemplo 81

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78
25 utilizando nitrilo D -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxi-

405353g JUL 1972



bencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina.

Ejemplo 82

5 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.

10 Ejemplo 83

 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.

15

Ejemplo 84

 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.

20

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'-dimeto

25



xibencil)pirimidina.

Ejemplo 86

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78
utilizando nitrilo β -morfolin- α -piperonilacrí-
lico, 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-trimetoxiben-
cilaacrílico (54 g), y después de 20 horas a reflujo se
obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidi-
na. 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, ba-
jo el N° 11908/69, y 11909/69, y 16 de Mayo de 1.969 ba-
jo 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
25 vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

29 JUL 1972
405353



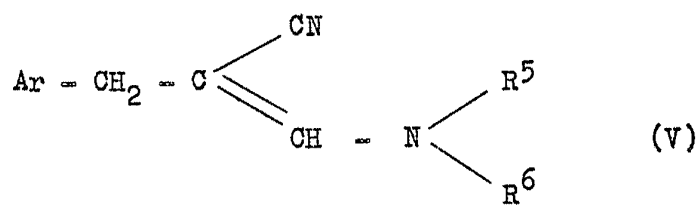
REIVINDICACIONES

5

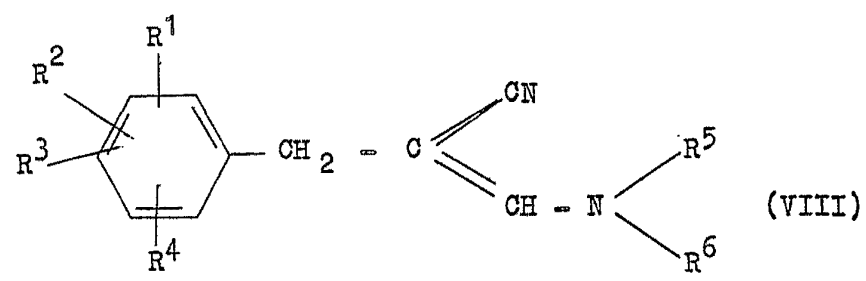
Los puntos de invención propia y nueva, que
10 se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los
siguientes:

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

20



25



20.7.72 *[Handwritten signature]*



en las que Ar es un grupo fenilo, el grupo NR^5R^6 es un grupo anilino opcionalmente sustituido en el anillo fenílico, 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 metilendioxo cuando tanto R^1 como R^2 son átomos de hidrógeno, que comprende hacer reaccionar el correspondiente benzaldehido con el nitrilo beta-anilino-propiónico correspondiente.

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un disolvente polar no-aprótico.

3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual el disolvente orgánico es un alcohol inferior, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el alcohol es metanol.

5.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el cual se utiliza más de 1 equivalente de la base a temperaturas elevadas comprendidas entre 40 y 80°C.

6.- Un método de preparación de un compuesto de β -amino- α -bencilacrilonitrilo N-sustituído.

20.7.72

Re

40535329



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

Esta Memoria consta de setenta horas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 JUL. 1972

P.A.

Alfonso de Herrera
P.A. Editor

MAL/20.7.72