

405355

29 JUL.



405355

P.- 51.561

B 214

Div. III

Int. Cl.: C07C/A61K

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 -AMI-
NO- α -BENCILACRILONITRILLO N-SUSTITUIDO"

(Clase Internacional C07c)



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

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

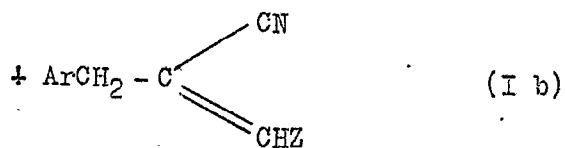
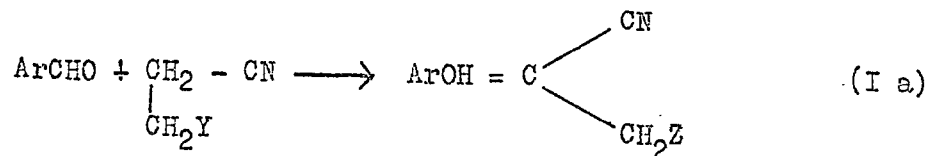
405355



5 ce a la síntesis de novo de los coenzimas F. Esta potencia-
ciación puede demostrarse tanto in vitro como en infec-
ciones experimentales en ratones con especies de Staphy-
lococcus y Proteus. Las 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas,
que incluyen trimetoprima y 2,4-diamino-5-(3',4'-dimeto-
xibencil)pirimidina o disveridina (Patente de Estados
Unidos 2.658.897), pueden administrarse oralmente a una
dosis de mg/kg a 30 mg/kg por día. Preferiblemente, es-
tos compuestos se administran en forma de tabletas a los
10 mamíferos en tratamiento, pudiendo combinarse ventajosa-
mente la trimetoprima con sulfametoxazol contra ciertas
infecciones respiratorias. Un ejemplo ulterior de esta
clase es la 2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxiben-
cil)pirimidina (ormetoprima), la cual, según se ha infor-
15 mado, presenta actividad antibacteriana y posee también
propiedades coccidiostáticas cuando se combina con la
sulfadimetoxina.

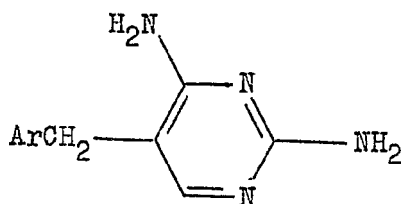
Hace algunos años se puso a punto una nue-
va ruta para la preparación de 2,4-diamino-5-bencilpiri-
midinas (véase Stenbuck, Baltzly y Hood, J. Org. Chem.,
20 1963, 28, 1983 y Memoria Descriptiva de la Patente Britá-
nica Núm. 957,797). Esta ruta comprende las etapas de (1)
condensar un aldehído aromático con un propionitrilo (β -
-sustituído en presencia tanto de un alcohol como disol-
25 vente como de una base fuerte para dar una mezcla de isó-

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



en las que Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido
Y es un grupo alcoxi, tioalcohilo o dialcohilamino, 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) respec
tivamente, con guanidina, para dar una 5-bencilpirimidina
de fórmula



25 Aunque se sabía que el producto intermedio

405355



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

10 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.

15 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
20 vista de la importancia de los productos finales y de las dificultades con respecto a sub-productos e impurezas, fueron explorados también métodos alternativos por diversos investigadores. Por ejemplo, la memoria descriptiva de la Solicitud de Patente de Africa del Sur Núm. 65/5794
25 describe un procedimiento que comprende las etapas de (a)

405355

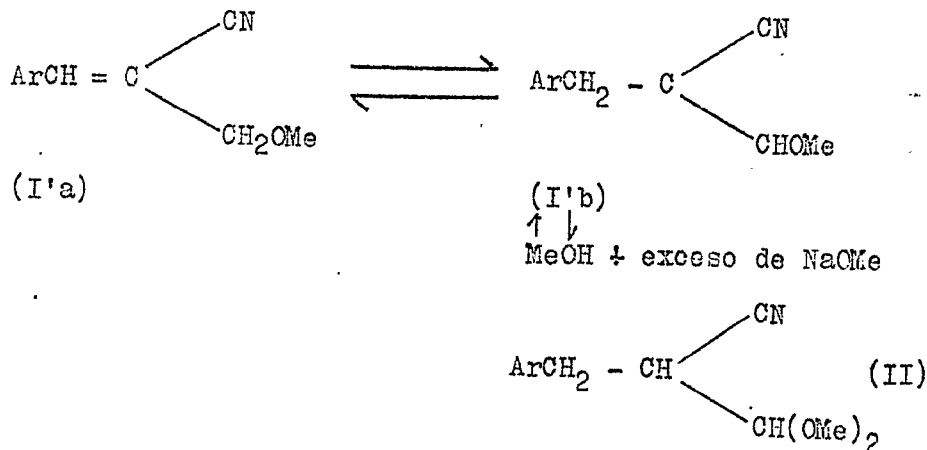


hacer reaccionar acetiltimina con N-bromosuccinimida para formar acetilbromotimina, (b) condensar el producto con un benceno sustituido, (c) hacer reaccionar el producto con un agente halogenante, y (d) aminor el derivado halogenado. No obstante, este procedimiento presenta las desventajas de que la 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 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 alcóxido en alcohol. Se produce así el correspondiente acetal de fórmula (II), por ejemplo, de acuerdo con la reacción esquematizada abajo:

25
14-7-72

405355



5

10 Se cree que, cuando el acetal (II) se trata a continua-
 ción con guanidina en solución alcohólica, el medio al-
 calino cataliza la reconstitución del enlace doble, ini-
 cialmente en la forma de (I'b), y el producto intermedio
 puede reaccionar así con la guanidina para dar la 5-ben-
 15 cilpirimidina deseada.

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

La Memoria Descriptiva de la Patente Britá-
 nica Núm. 957.797 antes citada describe también (Ejemplo
 14) la reacción del aldehído verátrico con el nitrilo β -
 25 -dimetilaminopropiónico en presencia de sodio en etanol

14-7-72

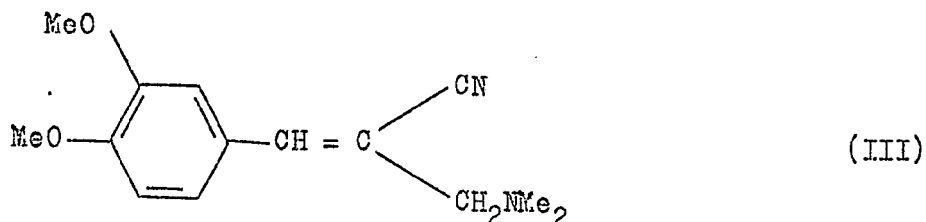
405355

29 JUL

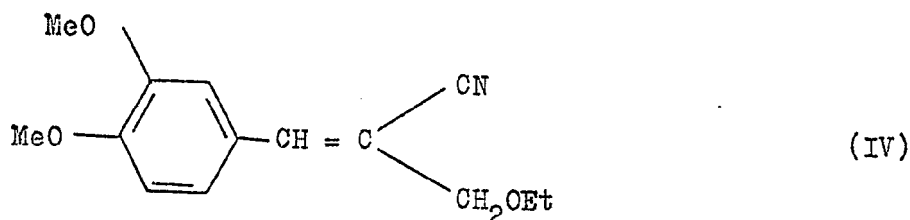


para dar una mezcla de β -dimetilaminoveratralnitrilo (III) y β -etoxiveratralnitrilo (IV), con un rendimiento del 32%.

5



10



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".

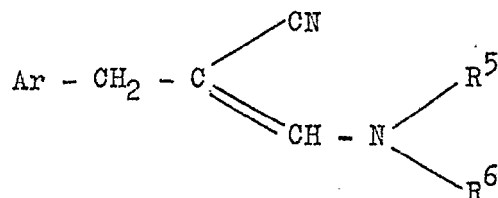
20

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

25

14-7-72

405355



(V)

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, sino 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 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 -bencilacrílicos son químicamente reactivos y pueden convertirse 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 de sus aspectos, por consiguiente, se proporciona un compuesto de nitrilo β -amino- α -bencilacrílico N-sustituído

14-7-72



de la fórmula (V), en una forma prácticamente exenta de contaminación con el isómero nitrilo β -amino- α -bencilidenpropiónico. En particular, la contaminación con el isómero "benzal" es por lo general esencialmente inferior al 10%, considerado como porcentaje de la cantidad de compuesto de fórmula (V), y preferiblemente inferior a 5 ó, todavía mejor, inferior a 2%. Usualmente, los mejores métodos para la preparación del compuesto de fórmula (V) proporcionan el producto con menos de 0,5% de contaminación, y en muchos casos no puede detectarse en absoluto el isómero benzal con métodos analíticos sensibles incluso a proporciones de mezcla tan bajas como 0,33%. Se ha observado, por otra parte, que una contaminación en el nivel del 10% ó superior al mismo afecta desfavorablemente al rendimiento y calidad del producto de bencilpirimidina final, y la aparición de coloraciones púrpura o amarillas puede agravar las dificultades, especialmente el aislamiento en una forma pura, requisito éste que es esencial cuando el producto ha de utilizarse clínicamente, siendo por tanto necesarias muchas etapas de purificación engorrosas, lentas y por consiguiente costosas.

Como se ha definido previamente, Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido en la fórmula (V). El grupo β -amino NR⁵R⁶ es un grupo amino alifático, he-



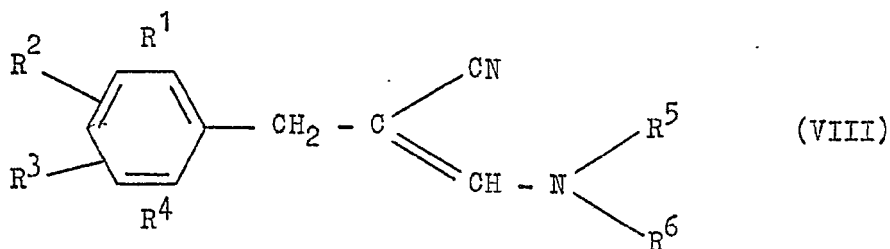
5 terocíclico o aromático, y puede tener sólo un átomo de hidrógeno para R^5 y R^6 . En general puede decirse que, como amina libre, se prefiere que HNR^5R^6 tenga un valor pK_a no inferior a 0, y más preferiblemente no superior a 6 aproximadamente.

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

15 El grupo NR^5R^6 puede ser también un grupo amino secundario distinto del antes mencionado grupo anilino, tal como un grupo monoalcoholamino, bencilamino, o naftilamino, preferiblemente β -naftilamino; o puede ser un grupo amino terciario, tal como un grupo dialcoholamino, pirrolidino, piperidino, N-metilamino, o piperazino, o más preferiblemente el grupo morfolino.

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

25



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

15 En las fórmulas (V) y (VIII), cada uno de los grupos alcohilo o alcoxi de los sustituyentes puede tener de 1 a 4 átomos de carbono, p.ej., pueden ser grupos metilo, etilo, propilo o butilo, con inclusión de formas normales, iso, o con ramificaciones terciarias, y los grupos alcoxi correspondientes. Cada uno de los átomos de

20 halógeno puede estar representado por un átomo 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 benciloxi o hidroxilo, pero

25 preferiblemente con un grupo alcoxi, tal como un grupo

405355

29



metoxi, especialmente con una sustitución alcoxi similar o idéntica en una, o ventajosamente en ambas, posiciones adyacentes del anillo de fenilo. Como otra posibilidad, la sustitución alcoxi, p.ej. metoxi, en tales posiciones puede estar combinada con una sustitución de alcoholilo, p. 5 ej., metilo, en la posición orto- del grupo fenilo.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (V) ó (VIII), respectivamente, se pueden preparar por una gran diversidad de métodos. La elección práctica entre es 10 tos métodos en cualquier caso particular depende principalmente de la reactividad del compuesto obtenido y del tratamiento ulterior al que pueda someterse éste para proporcionar compuestos tales como pirimidinas de utilidad clínica, estando regido en sí mismo el tratamiento 15 ulterior en gran medida por la naturaleza del grupo amino NR^5R^6 , actuando éste como grupo residual en las reacciones subsiguientes.

Los compuestos según las fórmulas (V) u (VIII) pueden prepararse por un método proporcionado por 20 la presente invención, que comprende hacer reaccionar el benzaldehido correspondiente con el nitrilo β -aminopropiónico correspondiente en presencia de una base en un disolvente polar aprótico compatible con ambos reactivos y que disuelve los mismos.

25 Disolventes aprotónicos polares adecuados

405355



para este propósito incluyen hexametilfosforamida y N,N-
-dimetilacetamida, pero los mejores resultados se han ob-
tenido con sulfóxido de dimetilo como disolvente. Las ba-
ses requeridas para la reacción incluyen los aniones hi-
5 dróxido y alcóxidos, especialmente los alcóxidos inferio-
res, preferiblemente los aniones metóxido o tert-butóxi-
do, y elmetilsulfinil carbanión, utilizados en asociación
con un catión adecuado, tal como un catión de metal alcal-
lino (p.ej., sodio o potasio) o catión amonio cuaternario
10 (p.ej., N-bencil-N,N,N-trimetilamonio).

Ventajosamente, la cantidad de base se pue-
de reducir considerablemente a "cantidades catalíticas",
esto es cantidades efectivas inferiores a 0,3 equivalentes
molares calculados sobre el aldehído utilizado, par-
15 ticularmente a temperaturas superiores a 60°C, preferible-
mente entre 90°C y 130°C. Por ejemplo, se han obtenido
muy buenos rendimientos de este modo utilizando sulfóxi-
do de dimetilo como disolvente.

Se han obtenido también rendimientos muy sa-
20 tisfactorios, por ejemplo, con compuestos β -anilin-sus-
tituidos con 0,5 a 2 equivalentes de la base a la tempe-
ratura ambiente (aprox. 20°C) o a una temperatura ligera-
mente elevada hasta aproximadamente 60°C en el disolven-
te. El sulfóxido de dimetilo puede sustituirse en estas
25 condiciones también por otros disolventes polares apró-

405355



5 tidos, especialmente hexametilfosforamida. Se ha encontrado sumamente ventajoso utilizar t-butóxido como base en forma de sal potásica en sulfóxido de dimetilo para la preparación de compuestos β -anilino-sustituídos, mientras que, por ejemplo, puede preferirse la formación del análogo β -morfolino en presencia de metóxido de sodio en el mismo medio.

10 Los compuestos según las fórmulas (V) u (VIII) pueden prepararse también haciendo reaccionar la β -hidroxi- β -fenetilmethylsulfona o el sulfóxido correspondiente con el nitrilo β -amino-propiónico correspondiente. Muy preferiblemente, las reacciones se llevan 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 o isopropanol, o, muy convenientemente, un disolvente polar aprótico tal como se ha ilustrado arriba. La base es, preferiblemente, lo bastante fuerte por sí misma para que una cantidad importante de la sulfona o sulfóxido reactivos se convierta en la forma aniónica. De nuevo, se han encontrado muy convenientes para el propósito hidróxidos o alcóxidos, preferiblemente metóxido o t-butóxido, en forma de una sal de un metal alcalino. El método es especialmente adecuado para la fabricación de com-

15

20

25

405355



puestos NR⁵R⁶ β -anilino-sustituídos, y es particular-
mente ventajoso con sustituciones alcoxi en las posicio-
nes para- y/o meta- de los grupos fenilo Ar, ya que los
materiales de partida apropiados se preparan con gran fa-
5 cilidad en tales casos.

La β -hidroxi- β -fenetil metilsulfona o sul-
fóxido requeridos para el método arriba indicado, pueden
proporcionarse convenientemente por un procedimiento des-
crito en la memoria descriptiva provisional de la Solici-
tud de Patente Británica Núm. 25171/69. Este procedimiento
10 comprende las etapas de hacer reaccionar un éster de áci-
do benzoico adecuadamente sustituido con dimetil sulfona
o sulfóxido de dimetilo, preferiblemente en presencia de
una base, y reducir selectivamente la metilsulfona o el
15 metilsulfinilderivado de acetofenona así obtenidos, por
ejemplo, con un hidruro de boro adecuado o con isopropó-
xido de aluminio.

Un método más de preparación de un compues-
to de acuerdo con la fórmula (V) u (VIII) es proporcion-
20 do por la presente invención, comprendiendo dicho método
hacer reaccionar el nitrilo β -hidroxi- α -bencilacrílico
correspondiente con la amina apropiada. Preferiblemente,
si se utiliza un disolvente, éste es un disolvente no-acuo-
so, tal como benceno o un alcohol, p.ej., etanol, y se ha
25 encontrado conveniente llevar a cabo la reacción a tempe-

14-7-72

405355



raturas 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 -bencilico apropiado, y la reacción subsiguiente del producto con la segunda amina, como se ha definido anteriormente en esta memoria. El nitrilo β -hidroxi- α -bencilacrílico requerido puede proporcionarse, así pues, por hidrólisis del nitrilo β -amino- α -bencilacrílico correspondiente, convenientemente con un ácido en un medio acuoso. Preferiblemente se utiliza para este fin una solución diluída de un ácido mineral, tal como el clorhídrico. Por ejemplo, se ha convertido así un nitrilo β -morfolino- α -bencilacrílico en el -hidroxi-derivado correspondiente de manera casi instantánea y con rendimiento prácticamente cuantitativo. El producto puede extraerse luego con un disolvente orgánico a partir de un medio acuoso, y aislarse, o hacerse reaccionar inmediatamente con una amina diferente para

14-7-72



5 obtener un compuesto de acuerdo con las fórmulas (V) u (VIII). En ambos casos, se ha encontrado que los nitrilos β -hidroxi- α -bencilacrílicos son, en general, materiales particularmente estables como clase, presentando una tendencia escasa o nula a la isomerización a la forma "benzal" durante estas manipulaciones.

10 Una tal conversión de un amino-derivado en otro puede conseguirse con un rendimiento muy alto, en muchos casos superior al 90% en ambas etapas, y el producto así obtenido puede hacerse reaccionar para formar 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.

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

25 Los nitrilos β -hidroxi- α -bencilacrílicos se pueden emplear también como productos intermedios para síntesis ulteriores, y pueden, por ejemplo, alcoholarse para producir el nitrilo β -alcoxi- α -bencilacrílico apro

405355



piado, esencialmente exento de isómero "benzal" o acetal. El compuesto de tipo bencilo así formado y con tal grado de pureza es también muy adecuado como material de partida para la síntesis de bencilpirimidinas, y produce estas
5 últimas con un rendimiento sustancialmente aumentado y con mejor calidad que la mezcla de isómeros bencil ybenzal, o que el isómero benzal aislado, del método descrito en la memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm. 957.797.

Todavía otros métodos proporcionados por la
10 presente invención pueden utilizarse para obtener series de compuestos seleccionados o preferidos dentro del alcance de la fórmula (V) u (VIII). De acuerdo con ello, se da un método para preparar tales compuestos, en el que el grupo β -amino NR^5R^6 es un grupo anilino opcionalmente susti
15 tuído en el anillo de fenilo, como se ha definido anteriormente en esta memoria, que comprende hacer reaccionar el benzaldehido correspondiente con el nitrilo β -anilino-
-propiónico correspondiente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar no-aprótido compa
20 tible 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 de
seablemente a temperaturas elevadas, tales como entre 40° y 80°C. El alcohol preferido es metanol, particularmente
25 cuando el benzaldehido reaccionante está sustituido con

405355

29



uno o más grupos metoxi, dado que es posible que tenga lugar un intercambio entre el disolvente y los sustituyentes. Son también aplicables en este caso las bases ya enumeradas en relación con los otros métodos preparatorios, y pueden, por ejemplo, utilizarse en una cantidad mayor que 1 equivalente en moles calculada sobre el aldehído, en especial cuando la reacción se lleva a cabo en el límite inferior del campo indicado de temperaturas.

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

Los compuestos según la fórmula (V) u (VIII), en los cuales el grupo β -amino NR^5R^6 es un grupo amino

14-7-72

405355



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

El grupo anterior de compuestos de acuerdo con la 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 aprótido. En estas condiciones, el isómero "benzal" se isomeriza a la forma "bencil", encontrándose una presencia escasa o nula de isómero "benzal" después del procedimiento. Disolventes polares apróticos y bases adecuados son como se ha descrito anteriormente en esta memoria con referencia a otras reacciones, y el disolvente más preferido es de nuevo el sulfóxido de dimetilo, siendo las ba-

405355



ses 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 frecuen-

5 temente esta concentración no mayor de 1 molar aproxima-

damente, 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 di-

10 solver 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

15 gran éxito a los nitrilos β -morfolino- α -benciliden-propiónicos, en particular a aquéllos que poseen un grupo 3,4-dimetoxi ó 3,4,5-trimetoxi-benciliden.

El isómero "benzal" de partida, es decir,

20 el nitrilo β -amino- α -benciliden-propiónico apropiado, para los fines de la reacción anterior, puede prepararse ventajosamente haciendo reaccionar el benzaldehido correspondiente con el nitrilo β -amino-propiónico correspondiente en el seno de un alcohol y en presencia de una

25 "cantidad catalítica" de una base, en el sentido utiliza-

14-7-72

405355

29



do anteriormente en esta memoria descriptiva, lo cual significa una cantidad efectiva inferior a 0,3 equivalentes molares calculados con respecto al reactivo aldehído.

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

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

14-7-72

405355

29 JUL 1977

5 finidos por las fórmulas (V) ó (VIII).

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

15 Si bien los nitrilos β -anilino- α -bencila-
crílicos pueden prepararse fácilmente por una gran diver-
sidad de métodos ventajosos, la elección en cualquier ca-
so particular depende en parte de la disponibilidad del
material de partida, y, por ejemplo, el nitrilo β -anili-
no-propiónico, cuando se prepara a partir de anilina y
nitrilo acrílico, requiere usualmente aislamiento y puri-
20 ficación antes de ser empleado. En contraposición, el ni-
trilo β -morfolino-propiónico correspondiente puede for-
marse fácilmente y no precisa ser aislado. Por otra par-
te, en casos de bencil-derivados trimetoxisustituídos, y
de reacciones catalizadas por bases, se prefiere el metó-
25 xido sódico más barato y más fácilmente asequible para

14-7-72

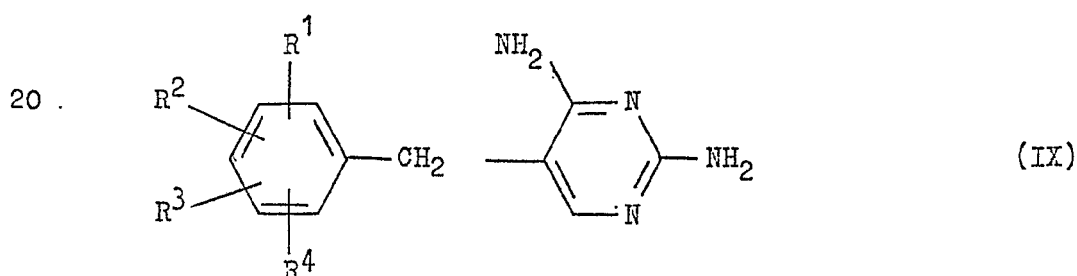
405355

29



los morfolino-derivados, mientras que para los compuestos de tipo anilino da los resultados óptimos generalmente el t-butóxido potásico, más costoso. Por consiguiente, en ocasiones puede ser ventajoso preparar el producto inter-
 5 medio morfolinico en primer lugar y convertirlo luego en anilin-derivado correspondiente para obtener los resultados óptimos.

De acuerdo con la presente invención en un aspecto ulterior, se proporciona un método para preparar
 10 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
 15 -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)



25 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

405355



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

Para obtener 5-bencilpirimidinas que poseen 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, orme-

405355

29 JUN 1957



toprima y análogos de las mismas.

Para los fines de la obtención de 5-bencil-
pirimidinas o en particular de las de la fórmula (IX) que
tengan preferiblemente los sustituyentes específicos arri-
5 ba mencionados, se han encontrado particularmente útiles
los β -anilin-derivados apropiados. Ventajosamente, se ha
ce reaccionar una tal amina con guanidina, convenientemen-
te en un disolvente de alcohol inferior, por ejemplo, me-
tanol, etanol, o isopropanol, a temperaturas elevadas. Se
10 prefiere particularmente que la reacción se lleve a cabo
a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, pe-
ro se consiguen velocidades de reacción satisfactorias a
temperaturas inferiores, incluso a la temperatura ambien-
te. Específicamente, se ha encontrado que la reacción tie-
15 ne lugar con gran rapidez a temperaturas de reflujo, bas-
tando con horas en vez de semanas para su culminación.

Aunque la reactividad con la guanidina de
los nitrilos β -amino- α -bencilacrílicos de las fórmulas
(V) u (VIII), distintos de aquéllos que poseen un grupo
20 β -anilino tales como los morfolin-derivados es más baja,
particularmente en el caso de alcoholes, se ha encontra-
do que puede aumentarse ésta y mejorarse notablemente el
rendimiento si la guanidina se emplea en forma de carbo-
nato en un disolvente polar aprótico, como se ha descrito
25 anteriormente en esta memoria con referencia a otros mé-

14-7-72



5 todos, p. ej. especialmente sulfóxido de dimetilo o hexametilfosforamida. La reacción es lenta por debajo de 140°C, pero transcurre con rapidez a 160°C aproximadamente o a temperatura superior. Los mejores resultados se han obtenido en estos casos particulares con sulfóxido de dimetilo a o cerca de las temperaturas de reflujo; y, si la etapa anterior de la reacción se ha llevado también a cabo en el mismo medio, no es preciso aislar el nitrilo β -amino- α -bencilacrílico intermedio, aún cuando usualmente se prefiere el aislamiento, ya que de esta forma se obtiene una bencilpirimidina más pura.

10

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

15

20

25



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

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

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

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

20 (iv) nitrilos β -amino- α -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;

25 (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;

405355



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

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

10 (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).

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

20 Los Ejemplos que siguen ilustran la invención:

Ejemplo 1

25 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (98 g), nitrilo β -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),

14-7-72

405355 29 JUL 1961



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

Ejemplo 2

3,4,5-trimetoxibenzaldehído (49 g), nitrilo β -anilinopropiónico (40 g) y sulfóxido de dimetilo (85 ml), se calentaron a 130°C y se añadió una solución 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 minutos más. La mezcla de reacción se trató luego como en el Ejemplo 1 y dió nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico

14-7-72

405355

29 JUL 1972



como sólido cristalino. Peso = 57 g.

Ejemplo 3

5 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (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-butóxido 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 fué aproximadamente de 30°C. La temperatura de reacción se elevó a 40°C y se mantuvo así durante una hora. Se expulsó el t-butanol de la mezcla de reacción utilizando vacío a una temperatura final del recipiente de 55°C. Se enfrió el residuo a 30°C y se añadió agua (100 ml) y etanol 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 fué de 5-10°C. Se recogió el nitrilo (β -3,4,5-trimetoxi-bencil- β -anilínacrílico cristalino, y se lavó con agua fría/etanol desnaturalizado (85:15; 600 ml). Peso = 181,7 g (pureza del 94% por ensayo U.V.).

25

14-7-72

405355

29



Ejemplo 4

3,4-dimetoxibenzaldehido (88 g), nitrilo β -anilinopropiónico (82,5 g), sulfóxido de dimetilo (160 ml) y metóxido sódico (6 g) se calentaron juntos a 95°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a 25°C y se diluyó con isopropanol (40 ml) y agua (60 ml). Cuando fué evidente la cristalización, se añadió más agua (200 ml). Se enfrió la mezcla a 5°C y se recogió el nitrilo β -anilin- α -3,4-dimetoxibencilacrílico, 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

Piperonaldehido (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 periodo de 5 minutos. Se mantuvo la temperatura a 115-120°C durante un período de 1 hora y se vertió luego la mezcla de reacción en agua helada. La goma resultante 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 disolución fué completa. El enfriamiento a 5°C dió el nitrilo β -anilin- α -piperonila

14-7-72

405355

29 JUL



crílico 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

Ejemplo 8

25

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 7

14-7-72

405355

26



5 utilizando nitrilo β -(p-cloroanilin)propiónico (20 g) en lugar de nitrilo β -(p-metil-anilin)propiónico. Peso de nitrilo β -(p-cloro-anilin)- α -3,4,5-trimetoxibencila crílico recristalizado = 24 g, p.f. 172-173°C (recristalizado a partir de metanol).

Ejemplo 9

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

15 Ejemplo 10

20 2-metil-4,5-dimetoxibenzaldehído (18 g), sulfóxido de dimetilo (35 ml), metóxido sódico (1,0 g), y nitrilo β -anilinpropiónico se calentaron juntos a 95°C durante 1,5 horas. La mezcla se vertió después en agua helada (150 g), y el sólido resultante se recogió por decantación. El producto crudo se recristalizó en metanol (100 ml), y el nitrilo β -anilin- α -(2-metil-4,5-dimetoxibencil)acrílico resultante se recogió, y se lavó con metanol y hexano. Peso = 19 g, p.f. 117-25 -119°C (recristalizado a partir de etanol/metanol).

405355



Ejemplo 11

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

15 Ejemplo 12

β -Morfolinpropionitrilo (47 g), metóxido
sódico (2 g), y sulfóxido de dimetilo (40 ml) se calenta-
ron juntos a 65°C, y se añadió lentamente una solución
de 3,4,5-trimetoxibenzaldehido (50 g) en sulfóxido de di-
20 metilo (40 ml), de tal manera que la temperatura se elevó
a 70-75°C. Pasados 3 minutos a esta temperatura, se enfrió
la mezcla a 30°C, y se añadieron isopropanol (30 ml) y su-
ficiente agua para crear una turbidez persistente. Se sem-
bró la mezcla y, una vez que fué evidente, se añadió agua
25 (80 ml). Se recogió el nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trime-

405355

29



toxibencilacrílico, que se lavó con alcohol isopropílico (50 ml). Peso = 73,5 g, p.f. 115-117°C (recristalizado a partir de metanol).

5 Ejemplo 13

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

15

Ejemplo 14

3,4,5-Trimetoxibenzaldehído (50 g), nitrilo β -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 β -piperidin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 40 g, p.f. 92-93°C (recristalizado a partir de metanol).

20

Ejemplo 15

25 3,4,5-Trimetoxibenzaldehído (25 g), nitrilo

14-7-72



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

Ejemplo 16

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

15

Ejemplo 17

20 3,4,5-trimetoxibenzaldehido (50 g), nitrilo β -bencilaminopropiónico (45 g), sulfóxido de dimetilo (80 ml) y metóxido sódico (2 g), se hicieron reaccionar juntos a 100°C durante 2 horas, y dieron como resultado nitrilo β -bencilamino- α -3,4,5-trimetoxibencilacrilico. Peso = 32 g, p.f. 130,5-131°C (recristalizado a partir de metanol).

25

405355

29



Ejemplo 18

3,4,5-Trimetoxibenzaldehido (25 g), nitrilo β -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 resultado nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 15 g.

Ejemplo 19

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

Ejemplo 20

Nitrilo β -morfolin-propiónico (40 g), sulfóxido de dimetilo (40 ml), y metóxido sódico (2 g), se calentaron juntos a 70°C, y se añadió una solución de 3,4-dimetoxibenzaldehido (44 g) en sulfóxido de dimetilo (40 ml). La reacción se mantuvo durante 15 minutos a 75-80°C, y luego transcurrió como en el Ejemplo 12 para dar nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxi-bencilacrílico cristalino. Peso = 41 g, p.f. 130-131°C (recristalizado a partir de metanol).

14-7-72

Ejemplo 21

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

Ejemplo 22

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

Ejemplo 23

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

405355

29 JUN



Ejemplo 24

5 a) Se calentó a reflujo nitrilo β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (132 g), obtenido como se describe más adelante en el Ejemplo 66, durante 10 minutos en benceno que contenía anilina (50 g). El disolvente se eliminó por evaporación a vacío, para dar nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico cristalino (165 g; prácticamente el rendimiento teórico).

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

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

25 d) Se repitió el procedimiento del Ejemplo 24 b utilizando 2,5-dicloroanilina, y se obtuvo nitrilo β -2,5-dicloroanilín- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico (20

405355

29



g). Una muestra recristalizada a partir de etanol desnaturalizado fundió a 130°C; se solidificó nuevamente, y posteriormente fundió a 150°C.

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

Ejemplo 25

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

Ejemplo 26

20 Se mezclaron ácido trimetil gálico (565 g) y metanol (2300 ml), calentándose luego a 55°C durante 5 horas, mientras que se pasó cloruro de hidrógeno anhidro (46 g) a través de la mezcla. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (8 litros) que contenía solución 10 N de hidróxido sódico (290 ml), con 25 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-tri-

14-7-72

405355



metoxi-benzoato de metilo; peso = 523 g, p.f. 87-83°C.

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

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

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 durante 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 β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxi-fenitilsulfona, p.f. correspondiente 153-154°C.

a) La sulfona anterior (29 g), nitrilo β -

14-7-72

405355 29 JUL.



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

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

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

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

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

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

405355

29



lico;

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

5

Ejemplo 27

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

10

Ejemplo 28

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

15

20

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

25

14-7-72

405355



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

Ejemplo 30

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

10

Ejemplo 31

15 Se hicieron reaccionar β -hidroxi- β -3,4,5-trimetoxifenetilsulfona (10 g), nitrilo β -anilin-propiónico (5,1 g), hexametilfosforamida (20 ml), y metóxido sódico (1 g), a 60°C durante 30 minutos, y se obtuvo como resultado nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 6 g, p.f. 127-129°C.

Ejemplo 32

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

25

14-7-72

405355



Ejemplo 33

5 Se disolvió metóxido sódico (5,4 g) en sul-
fóxido de dimetilo caliente (50 ml), se enfrió a la tempe-
ratura ambiente, y se añadió 3,4,5-trimetoxibenzaldehido
10 (18 g). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente du-
rante 2 horas. Se añadió después agua (100 ml), y se ex-
trajo la solución con cloroformo. El extracto clorofórmi-
co se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro,
y se evaporó a sequedad. El aceite amarillo residual cris-
talizó por adición de acetato de etilo. Los cristales del
producto se recogieron y se lavaron con pentano, para dar
 β -hidroxi- α -3,4,5-trimetoxifenetilmethylsulfóxido; peso
= 14,8 g, p.f. 160-162°C (después de recristalización a
partir de acetato de etilo).

15 El sulfóxido anterior (5,4 g), nitrilo β -
-anilin-propiónico (3 g), sulfóxido de dimetiló (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 par-
20 tir de etanol desnaturalizado para dar nitrilo β -anilin-
- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 2 g, p.f. 125-
-127°C.

Ejemplo 34

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 33

14-7-72

405355



utilizando hidróxido potásico (2 g) en metanol (5 ml) en lugar de metóxido sódico, y se obtuvo como resultado nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso : 2 g, p.f. 125-128°C.

5

Ejemplo 35

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

10

Ejemplo 36

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

15

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

20

25

14-7-72

405355

29 JUL 74/2



Ejemplo 38

Se hicieron reaccionar juntos nitrilo β -
-morfolin-propiónico (3,0 g), β -hidroxi- β -3,4,5-trime-
toxifenetilmetilsulfona (2,9 g), metóxido sódico (0,3 g)
5 y hexametilfosforamida (6 ml), a 60-65°C durante 40 mi-
nutos, y se vertieron luego en agua helada (50 ml). El
sólido crudo se recogió por decantación y se recrista-
lizó a partir de etanol (10 ml) para dar nitrilo β -mor-
folin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico.

10

Ejemplo 39

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

Ejemplo 40

3,4,5-Trimetoxibenzaldehído (40 g), nitrilo
20 β -anilin-propiónico (44 g), metóxido sódico (32 g), y
metanol, se calentaron juntos a reflujo durante 45 minutos.
La mezcla de reacción se vertió luego en agua helada (200
ml) y el aceite espeso resultante se recogió y lavó por
decantación. La recrystalización a partir de etanol dió
25 nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico cris-

14-7-72



talino. Peso = 42 g (después de lavar con etanol y pentano).

Ejemplo 41

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

10

Ejemplo 42

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

20

Ejemplo 43

25 Clorhidrato de anilina, obtenido a partir

405355 29 JUL



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

Ejemplo 44

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

20

Ejemplo 45

25 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

14-7-72

405355



el residuo se cristalizó en éter dietílico (100 ml) para dar nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxibencilidenpropiónico. Peso = 18 g, p.f. 100,5-102°C (recristalizado a partir de metanol).

5

Ejemplo 46

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 dió nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxibenciliden-propiónico. Peso = 25 g, p.f. 95-97°C (recristalizado a partir de metanol).

10

15

Ejemplo 47

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

20

25

14-7-72

405355



Ejemplo 48

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

Ejemplo 49

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

Ejemplo 50

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

20 Ejemplo 51

25 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 bisul-

14-7-72

405355



fito sódico acuoso, para dar nitrilo- β -morfolin- α -piperoniliden-propiónico. Peso = 29 g, p.f. 80-85°C (recristalizado a partir de metanol).

5 Ejemplo 52

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

10 Ejemplo 53

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

20

Ejemplo 54

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

25

14-7-72

405355

29



g, p.f. 89-92°C.

Ejemplo 55

5 Nitriilo β -dimetilamino- α -3,4,5-trimeto-
xibenciliden-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-
-trimetoxibencilacrílico fué completa en 1 minuto, obte-
niéndose este compuesto como resultado de la reacción.
10 Peso = g, p.f. 118-120°C (recristalizado a partir de
metanol).

Ejemplo 56

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

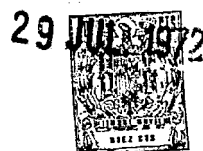
20

Ejemplo 57

25 Nitriilo 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 -dimetilamino-

14-7-72

405355



- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 3 g, p.f. 117-119°C.

Ejemplo 58

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

10

Ejemplo 59

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

15

Ejemplo 60

El procedimiento del Ejemplo 52, utilizando nitrido β -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxibenciliden-propiónico, dió nitrido β -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico, p.f. 123-124°C.

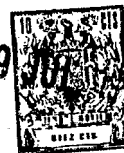
20

Ejemplo 61

25 El procedimiento del Ejemplo 52, utilizando

14-7-72

405355²⁹



nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-dimetoxibenciliden-propiónico, dió nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxiacrílico, p.f. 127-129°C.

5 Ejemplo 62

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

10

Ejemplo 63

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

15

Ejemplo 64

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

20

Ejemplo 65

El procedimiento del Ejemplo 55, utilizando nitrilo β -morfolin-3,4-dimetoxibenciliden-propiónico (5

25

14-7-72

405355



1972

tratado con carbón vegetal se evaporó a sequedad para dar nitrilo β -metoxi- α -3,4,5-trimetoxibencilacrílico. Peso = 61 g.

5 Ejemplo 68

a) Nitrilo β -anilin- α -3,4,5-trimetoxiben-
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 ho-
ras; se expulsó por ebullición el disolvente (31 ml), y
se enfrió la mezcla a 5°C. Los cristales resultantes de
2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina se re-
cogieron y se lavaron con etanol desnaturalizado y aceto-
na. Peso = 27 g (94%) p.f. 198-200°C.

15 Utilizando metanol en lugar de etanol des-
naturalizado se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxi-
bencil)pirimidina con un rendimiento del 86% después de
6 horas a reflujo; con isopropanol, la reacción se veri-
ficó en 2 horas y el rendimiento fué de 78%.

20 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 ren-
dimiento del 92%.

25 c) El producto del Ejemplo 24c se convirtió
en 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina por

405355

29



el procedimiento del Ejemplo 68a, en 3 horas, con un rendimiento mayor del 90%.

5 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%.

10 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:

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

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

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

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

j) y 2,4-diamino-5-(2'-bromobencil)pirimidina, p.f. 248-250°C.

25

14-7-72

405355

29 JUL 1972



Ejemplo 69

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

Ejemplo 70

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

Ejemplo 71

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

Ejemplo 72

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

25

14-7-72

405355

29 JUL 1972



Ejemplo 73

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -anilin-5- α -piperonilacrílico (28 g), y dió 2,4-diamino-5-piperomilpirimidina. Peso = 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 dió 2,4-diamino-5-(2'-metil-4',5'-dimetoxibencil)pirimidina. Peso = 11,5 g (92%), p.f. 230-231°C.

Ejemplo 75

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

Ejemplo 76

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68 utilizando nitrilo β -anilin- α -p-benciloxibencilacrílico (25 g) y dió, después de 4 horas a reflujo, 2,4-diamino-5-(p-benciloxibencil)pirimidina. Peso = 20,5 g. Este se

14-7-72

405355

29



convirtió en su sal de acetato por tratamiento con ácido acético. Peso = 15 g.

Ejemplo 77

5 Se hidrogenó acetato de 2,4-diamino-5-(p-
-benciloxibencil)pirimidina (4,6 g) en metanol (200 ml)
a baja 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 áci-
10 do acético diluido caliente y re-precipitación con hidró-
xido amónico a pH 9. Se recogió la 2,4-diamino-5-(p-hi-
droxibencil)pirimidina cristalina, y se lavó con agua.
Peso = 2,16 g, p.f. 300-303°C.

15 Ejemplo 78

Nitrilo β -morfolin- α -3,4,5-trimetoxiben-
cilacrílico (32 g), carbonato de guanidina (34 g) y sul-
fóxido de dimetilo (50 ml) se calentaron juntos a 160°C
durante 1 hora, con agitación adecuada. Se enfrió la mez-
20 cla de reacción y se vertió en agua helada (200 ml), obte-
niéndose 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimi-
dina, la cual se recogió y lavó con agua y cetona. Peso
= 23,6 g (80%); p.f. 196-198°C.

25

14-7-72

405355

29

JUL



Ejemplo 79

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

5

Ejemplo 80

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

10

Ejemplo 81

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78
utilizando nitrilo β -pirrolidin- α -3,4,5-trimetoxiben-
cilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimeto-
xibencil)pirimidina.

15

Ejemplo 82

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

20

25

14-7-72

405355

29



Ejemplo 83

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78
utilizando nitrilo β -bencilamino- α -3,4,5-trimetoxiben-
cilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimeto
xibencil)pirimidina.

Ejemplo 84

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78,
utilizando nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxibencilacrí-
lico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)pi-
rimidina.

Ejemplo 85

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

Ejemplo 86

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

Ejemplo 87

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 78

14-7-72

405355



utilizando nitrilo β -morfolin- α -3,4-dimetoxi-5-bromo-
bencilacrílico, y se obtuvo 2,4-diamino-5-(3',4'-dimeto
xi-5'-bromobencil)pirimidina.

5 Ejemplo 88

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 68
utilizando nitrilo β -metoxi- α -3,4,5-trimetoxibencila-
crílico (54 g), y después de 20 horas a reflujo se obtu-
vo 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)pirimidina.

10 Peso = 56 g, p.f. 198-200°C.

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

20

25

14-7-72

29 JUL 1972

405355



5

REIVINDICACIONES

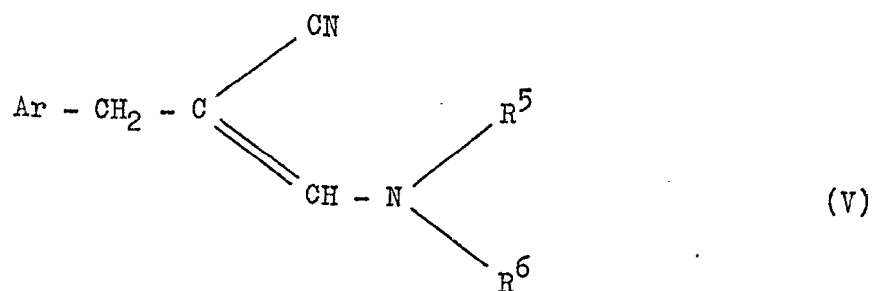
10

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:

15

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

20



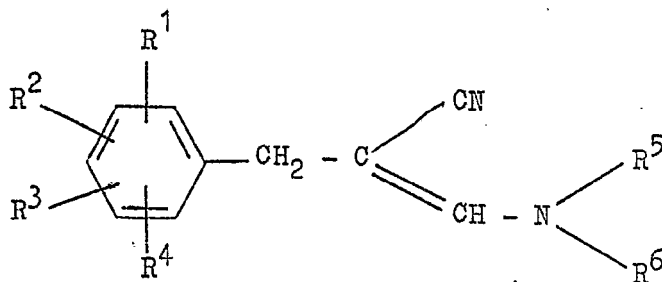
25

14-7-72

29 JUL 1972



405355



10 en las que Ar es un grupo fenilo, el grupo NR^5R^6 es un grupo amino secundario distinto de un grupo anilino o es un grupo amino terciario, 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 alcohol, alcoxi o benciloxi, o bien R^3 y R^4 , considerados juntos, pueden ser un grupo metilendioxi cuando tanto R^1 como R^2 son átomos de

15 hidrógeno, que comprende isomerizar el correspondiente isómero de nitrilo β -amino- α -benciliden-propiónico con una base en un disolvente polar aprótico.

20 2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la concentración molar de la base está comprendida entre 0,01 moles y 1 mol.

3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la concentración molar de la base es aproximadamente de 0,1 moles.

25 4.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual la base es un

14-7-72

405355

29 J



anión metóxido.

5.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual la base es el anión butóxido.

5 6.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual el disolvente es sulfóxido de dimetilo.

7.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual el disolvente es hexametilfosforamida.

8.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual el grupo NR⁵R⁶ es β -morfolino.

9.- Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el cual el grupo -benciliden es un grupo 3,4-dimetoxi-benciliden que puede estar sustituido adicionalmente si se desea.

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

20

25

14-7-72

405355

29 JUL 1972



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

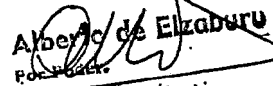
Esta Memoria consta de setenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 29 JUL. 1972

P.A.

10


Alberto de Elzaburu
P.A.

15

20

25

RRRR
14-7-72

