

4 1 1 4 4 7



P.- 53.369

Mö/nki
04883-77

F. E. 23-9-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	CO7D/AG1K
-----------	-----------

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de CHINOIN GYÓGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK
GYÁRA RT.

entidad húngara

establecida en Tó utca 1-5, Budapest IV, Hungría

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DEL ACIDO BETA-AMINO-ACRILICO"
(Clase Internacional CO7d)

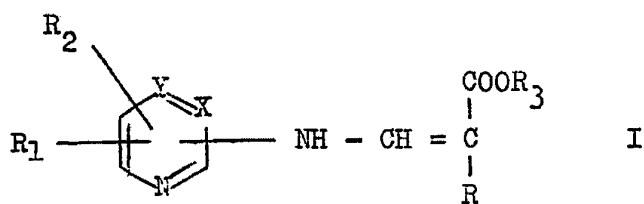
411447



Es sabido que haciendo reaccionar anilina con acetato de 2-formil-fenil-etilo se forma acrilato de α -fenil- β -fenilamino-etilo. Tiene lugar una reacción similar cuando se utilizan para-toluidina y para-xilidina
5 [Börner : Dissertation (Würzburg. 1899) 37-41; Beilstein 10, 688].

De acuerdo con una característica del presente invento, se crean nuevos derivados de ácido 3-amino-acrílico de la fórmula I

10



y sales del mismo

(en que

20

R representa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo opcionalmente sustituido o un grupo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOR}_4$ en que n es 1, 2 ó 3 y R_4 es hidrógeno, alcoholo o aralcoholo;

25

R_1 y R_2 son hidrógeno o forman conjuntamente un grupo de la fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ unido en las posiciones 2,3 o

411447

P.- 53.369



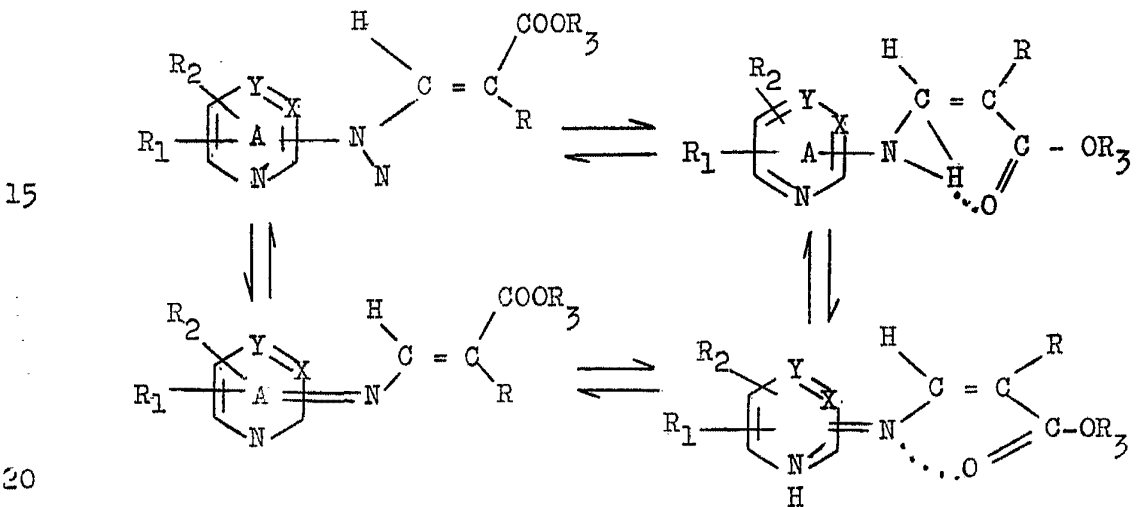
3,4;

el anillo A puede llevar opcionalmente uno o más sustituyentes;

X e Y representan -CH= o -N=, siendo -CH= al menos uno de los símbolos X e Y;

R³ es hidrógeno, alcoholilo o aralcoholilo).

El presente invento abarca todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I y su preparación. Algunos de los posibles isómeros están ilustrados en las fórmulas A.



El anillo A puede llevar opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados preferiblemente de los siguientes grupos : alcoholilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo), nitro, halógeno (por ejemplo cloro o bromo),

411447



5 hidroxi, alcoxi (por ejemplo metoxi o etoxi), carboxi, alcoxycarbonilo (por ejemplo etoxycarbonilo), carboxamido, amino, alcohilamino, (por ejemplo metilamino), dialcohilamino (por ejemplo dimetilamino), acilamino (por ejemplo acetilamino).

El grupo R representa preferiblemente un grupo alcoholo (por ejemplo metilo o etilo), un grupo fenilo, un grupo aralcoholo (por ejemplo bencilo) o un grupo alcoholo sustituido (por ejemplo $-\text{CH}_2-$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ó $-(\text{CH}_2)_3-\text{COOC}_2\text{H}_5$).

10 R_3 es preferiblemente hidrógeno o un grupo alcoholo (por ejemplo metilo).

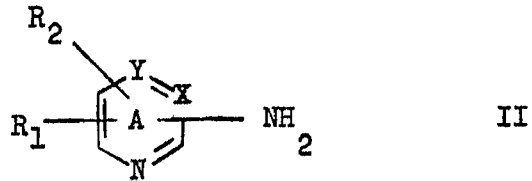
Representantes particularmente preferidos de los compuestos de la fórmula I son los derivados enumerados en los ejemplos. El primer compuesto del Ejemplo 1 es especialmente ventajoso.

De acuerdo con el presente invento se crea también un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, formas tautómeras y sales de los mismos, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

25

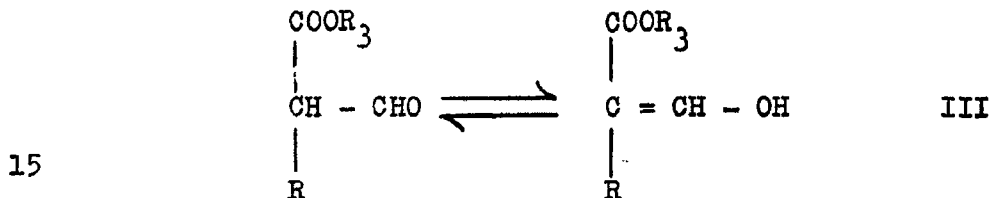
26-2-73

411447



(en que R_1 , R_2 , X, Y y A tienen los mismos significados que arriba se indican) con un derivado de ácido 2-formil-acético de la fórmula III

10



(en que R y R_3 tienen los mismos significados que arriba se indican); si se desea, esterificar un ácido de la fórmula I así obtenido en que R_3 es hidrógeno; si se desea, convertir un éster de la fórmula I, en que R_3 es alcohol o aralcoholo, en el correspondiente ácido; y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I, así obtenido, en una de sus sales.

20

25 La reacción entre un compuesto de la fórmula

411447

-6



II y un compuesto de la fórmula III se puede llevar a cabo agitando la mezcla de reacción a la temperatura ambiente o a temperatura elevada (por ejemplo a 100°C).

5 La reacción de condensación se puede llevar a cabo en un disolvente inerte. Para este fin pueden utilizarse por ejemplo hidrocarburos (tales como benceno, tolueno), derivados hidrocarbonados parcial o completamente halogenados (por ejemplo diclorometano, tetracloruro de carbono, dicloroetano, etc.), alcoholes (tales como etanol, n-butanol, etc.), éteres (por ejemplo dioxano, etc.), bases terciarias (por ejemplo piridinas, etc.), ésteres (por ejemplo acetato de etilo) o mezclas de los mismos.

10

Los productos de reacción pueden ser aislados mediante métodos de por sí conocidos.

15

Compuestos de la fórmula I, en que R_3 es hidrógeno, pueden ser esterificados por métodos conocidos. Se puede trabajar tratando el ácido carboxílico libre con diazometano o haciendo reaccionar el ácido con un halogenuro de tionilo (por ejemplo cloruro de tionilo) y tratando el halogenuro de ácido así obtenido con un alcohol para producir los ésteres deseados.

20

Esteres de la fórmula I, en que R_3 es alcohol o aralcoholo, pueden ser hidrolizados por métodos conocidos para dar el correspondiente ácido carboxílico.

25

411447

-6 MAR 1973



co. Puede trabajarse por ejemplo hidrolizando el éster con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino (por ejemplo con hidróxido de sodio) y acidificando con un ácido mineral (por ejemplo ácido clorhídrico).

5 Los compuestos de la fórmula I pueden ser con
vertidos, si se desea, en sus sales. Para la formación de sales pueden utilizarse ácidos inorgánicos (tales co
mo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, etc.) y ácidos orgánicos (por ejem-
10 plo ácido cítrico, ácido amigdalico, ácido málico,
etc.).

 Los compuestos de la fórmula I son útiles com
puestos intermedios para la preparación de compuestos de la fórmula I. Así, compuestos de la fórmula I, en
15 que X e Y son -CH=, pueden ser sometidos a ciclización para producir derivados de homopirimidazol que son ac-
tivos sobre el sistema nervioso central y ejercen un efecto analgésico.

 Otros detalles acerca del presente invento se
20 pueden encontrar en los Ejemplos, pero sin limitar el alcance del invento a dichos Ejemplos.

 Los materiales de partida de las fórmula II y III son compuestos conocidos que pueden ser prepara-
dos por métodos conocidos.

25

411447



Ejemplo 1:

9,4 g (0,1 moles) de 2-amino-piridina, 20,2 g (0,1 moles) de éster dietílico de ácido 2-formilsuccínico y 100 ml de diclorometano son calentados a reflujo durante 3 horas, mientras que se elimina continuamente el agua formada en la reacción de condensación. Después de haber eliminado el disolvente, el éster etílico de ácido α -(etoxicarbonil-metil)- β -(2-piridil-amino)-acrílico bruto es purificado por cristalización en alcohol al 50%. Rendimiento: 65-70%. P. de f. : 117-118°C.

Análisis: C% 60,77 (calculado 60,70); H% 6,68 (calculado 6,48); N% 10,28 (calculado 10,05).

Se lleva a cabo la reacción anterior, sólo con la diferencia de que se utilizan otros componentes amínicos. Se obtienen los siguientes derivados de ácido acrílico:

a partir de 6-etil-2-amino-piridina se obtiene éster etílico de ácido α -(etoxicarbonil-metil)- β -(6-etil-2-piridil-amino)-acrílico. P. de f.: 99°C; rendimiento: 60-65%;

a partir de 4,6-dimetil-2-amino-piridina se obtiene éster etílico de ácido α -(etoxicarbonil-metil)- β -(4,6-dimetil-2-piridil-amino)-acrílico. P. de

411447



f.: 136-137°C; rendimiento: 66-70%;

a partir de 3-hidroxi-2-amino-piridina se obtiene éster etílico de ácido α -(etoxicarbonil-metil)- β -(3-hidroxi-2-piridil-amino)-acrílico P. de f.:

5 142-143°C; rendimiento: 55%;

a partir de 3-amino-piridina se obtiene éster etílico de ácido α -(etoxicarbonil-metil)- β -(3-piridil-amino)-acrílico. P. de f.: 90-92°C; rendimiento: 30%;

10 a partir de 5-cloro-2-amino-piridina se obtiene éster etílico de ácido α -(etoxicarbonil-metil)- β -(5-cloro-2-piridil-amino)-acrílico. P. de f.: 138°C; rendimiento 70-75%;

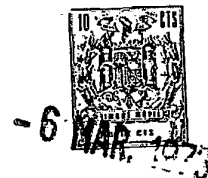
15 a partir de 6-hidroxi-2-amino-piridina se obtiene éster etílico de ácido α -(etoxicarbonil-metil)- β -(6-hidroxi-2-piridil-amino)-acrílico. P. de f.: 125°C; rendimiento: 10-15%.

Ejemplo 2:

20 13,9 g (0,1 moles) de 5-nitro-2-amino-piridina y 20,2 g (0,1 moles) de éster dietílico de ácido 2-formil-succínico son incorporados con agitación en 150 ml de piridina a 40-50°C durante 3 horas. Después de eliminar el disolvente, el éster etílico de ácido α -(etoxicarbonil-metil)- β -(5-nitro-2-piridil-amino)-acrílico bruto es cristalizado en etanol al 50%. Rendimien-

25

411447



to: 25-30%; p. de f.: 167-168°C.

Análisis: C% 52,25 (calculado 52,10); H % 5,07 (calcula
do 5,27); N % 13,17 (calculado 13,00).

5

Ejemplo 3:

10,8 g (0,1 moles) de 3-metil-2-amino-piridi-
na son mezclados con 20,2 g (0,1 moles) de éster dietí-
lico de ácido 2-formil-succínico. La mezcla de reacción
se calienta a 40-50°C. La mezcla es agitada durante una
hora, después de lo cual es dejada reposar a la tempera
tura ambiente durante la noche. El éster etílico de áci
do α -(etoxicarbonil-metil)- β -(3-metil-2-piridil-amino)-
acrílico así obtenido es recristalizado en etanol
acuoso al 50%. Rendimiento: 65-70%; p. de f.: 62°C.

10

15

Análisis: C % 62,02 (calculado 61,80); H% 6,97 (calcula
do 6,85); N% 9,71 (calculado 9,60).

Ejemplo 4:

10,8 g (0,1 moles) de 6-metil-2-amino-piridi-
na y 21,6 g (0,1 moles) de éster dietílico de ácido 2-
-formil-glutárico son calentados a ebullición en 100 ml
de tetracloruro de carbono durante 3 horas. Después de
eliminar el disolvente, el éster etílico de ácido α -(2-
-etoxicarbonil-etil)- β -(6-metil-2-piridil-amino)-acrí-
lico bruto es cristalizado en éter de petróleo. Rendi-

20

25



411447

miento: 55%; p. de f.: 63-65°C.

Análisis: C% 62,75 (calculado 62,67); H % 7,30 (calcula
do 7,23); N % 9,24 (calculado 9,14).

Se lleva a cabo la antedicha condensación, só
5 lo con la diferencia de que se utilizan otros componen-
tes amínicos. Se obtienen los siguientes derivados de
ácido acrílico:

a partir de 2-amino-piridina se obtiene éster
etílico de ácido α -(2-etoxicarbonil-etil)- β -(2-piridil-
10 -amino)-acrílico; p. de f.: 112-114°C; rendimiento:
75%;

a partir de 5-metil-2-amino-piridina se obtie
ne éster etílico de ácido α -(2-etoxicarbonil-etil)- β -
-(5-metil-2-piridil-amino)-acrílico; p. de f.: 89-90°C;
15 rendimiento: 40-45%;

a partir de 4-metil-2-amino-piridina se obtie
ne éster etílico de ácido α -(2-etoxi-carbonil-etil)-
- β -(4-metil-2-piridil-amino)-acrílico, p. de f.: 135°C;
rendimiento: 30-35%;

20 Se lleva a cabo la anterior reacción utili-
zando las correspondientes aminas y derivados de ácido
formil-acético. Se obtienen los siguientes derivados de
ácido acrílico:

a partir de 6-metil-2-amino-piridina y éster
25 etílico de ácido 2-formil-propiónico se obtiene éster

411447

-6 MAR 1976

etílico de ácido α -metil- β -(6-metil-2-piridil-amino)-
-acrílico, p. de f. 120-121°C; rendimiento: 80%;

a partir de 5-metil-2-amino-piridina y éster
etílico de ácido 2-formil-propiónico se obtiene éster

5 etílico de ácido α -metil- β -(5-metil-2-piridil-amino)-
-acrílico, p. de f.: 135-136°C; rendimiento: 40%;

a partir de 4,6-dimetil-2-amino-pirimidina y
éster dietílico de ácido 2-formil-succínico se obtiene
éster etílico de ácido α -(etoxicarbonil-metil)- β -(4,6-
10 -dimetil-2-piridil-amino)-acrílico; p. de f.: 130-131°C;
rendimiento: 35-40%;

a partir de 3-amino-piridina y éster etílico
de ácido 2-formil-propiónico se obtiene éster etílico
de ácido α -metil- β -(3-piridil-amino)-acrílico, p.
15 de f.: 148°C; rendimiento: 30-35%;

a partir de 6-etil-2-amino-piridina y éster
etílico de ácido 2-formil-fenil-acético se obtiene éster
etílico de ácido α -fenil- β -(6-etil-2-piridil-amino)-
-acrílico, p. de f.: 67°C; rendimiento: 40-45%;

20 a partir de 3-metil-2-amino-piridina y éster
etílico de ácido 2-formil-fenil-acético se obtiene éster
etílico de ácido α -fenil- β -(3-metil-2-piridil-amino)-
-acrílico, p. de f.: 88-90°C; rendimiento: 45-50%;

a partir de 5-cloro-2-amino-piridina y éster
25 etílico de ácido 2-formil-fenil-acético se obtiene éster



411447

etílico de ácido α -fenil- β -(5-cloro-2-piridil-amino)-
-acrílico, p. de f.: 110-112°C; rendimiento: 50-55%.

Ejemplo 5:

5 10,8 g (0,1 moles) de 3-metil-2-amino-piridi-
na y 19,2 g (0,1 moles) de ésteretílico de ácido 2-formil-fenil-acético son calentados a ebullición en 100 ml de n-butanol durante 3 horas. Después de eliminar el disolvente, el ésteretílico de ácido α -fenil- β -(3-metil-
10 -2-piridil-amino)-acrílico bruto es cristalizado en isopropanol. Rendimiento: 30%, p. de f.: 95-97°C.

Análisis: C% 72,46 (calculado 72,32); H% 6,33
(calculado 6,43); N% 9,93 (calculado 9,92).

15

Ejemplo 6:

Una mezcla de 13,9 g (0,1 moles) de 5-nitro-
-2-amino-piridina y 19,2 g (0,1 moles) de ésteretílico de ácido 2-formil-fenil-acético es calentada a ebullición. El ésteretílico de ácido α -fenil- β -(5-nitro-
20 -2-piridil-amino)-acrílico bruto es cristalizado en isopropanol. Rendimiento: 60%; p. de f. 137-140°C.

Análisis: C% 61,42 (calculado 61,35) H% 4,87
(calculado 4,82%); N% 13,50 (calculado 13,41).

25



411447

Se lleva a cabo la anterior reacción utilizando 2-aminoquinoloxalina como componente amínico. De este modo se obtiene éster etílico de ácido α -fenil- β -(2-quinoloxalil-amino)-acrílico. P. de f.: 193-194°C; rendimiento: 60%.

5

Ejemplo 7:

La mezcla de 14,4 g (0,1 moles) de 2-aminoquinoleína y 19,2 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido 2-formil-fenil-acético es calentada a ebullición en 150 ml de tolueno durante 3 horas. Después de haber eliminado el disolvente, el éster etílico de ácido α -fenil- β -(2-quinoleil-amino)-acrílico bruto es recristalizado en tolueno. Rendimiento: 50-55%; p. de f.: 181-182°C.

10

15

Análisis: C% : 75,31 (calculado 75,51); H % 5,48 (calculado 5,69); N% 9,09 (calculado 8,81).

La anterior condensación se lleva a cabo utilizando éster etílico de ácido 2-formil-propiónico en calidad de componente de ácido formil-acético. De este modo se obtiene éster etílico de ácido α -metil- β -(2-quinoleil-amino)-acrílico. P. de f.: 164-165°C; rendimiento: 60%.

20

25

Ejemplo 8:

9-6-75

-14 -

411447

13 JUN



9,4 g (0,1 mol) de 2-amino-piridina y 15,8 g (0,11 moles) de éster etílico del ácido 2-formil-butírico se calientan a ebullición en 100 ml de diclorometano durante 4 horas. Después de eliminar el disolvente, se recristalizó el producto crudo en una mezcla 1:5 de acetato de etilo y éter de petróleo. Se obtiene el éster etílico del ácido α -etil- β -(2-piridil-amino)-acrílico. p. de f.: 101-103°C. Rendimiento 71%.

Análisis: calc.: C%=65,43; H%=6,48; N%=12,72.

encontrado: C%=65,90; H%=7,27; N%=12,83.

Ejemplo 9:

12,0 g (0,1 mol) de 2,6-diamino-piridina se mezclan con agitación y enfriamiento con éster dietílico del ácido 2-formil-succínico. La mezcla de reacción se agita exhaustivamente, después de lo cual se deja reposar en un refrigerador durante cinco días. El producto cristalino pegajoso obtenido se disuelve a temperatura ambiente en 100 ml de benceno. La 2,6-diamino-piridina insoluble que no ha reaccionado se filtra y el filtrado se extrae con una solución de carbonato sódico al 10%. La fase bencénica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo cristalino se recristaliza en 60% de etanol. Se obtienen 10,1 g de un producto

411447 13 JUN 1977



blanco cristalino. Rendimiento 34%, p. de f.: 120-122°C.

El punto de fusión del producto se eleva a 124-126°C si se recristaliza en tres veces el volumen de isopropanol. El producto así obtenido es el éster etílico del ácido α -(etoxi-carbonil-metil)- β -(6- α -amino-2-piridil)-amino-acrílico.

Análisis: Calculado: C%=57,33; H%=6,53; N%=14,33.

Encontrado: C%=57,72; H%=6,48; N%=13,81.

10

Ejemplo 10

9,6 g de (0,05 moles) del éster etílico del ácido 2-formil-fenil-acético y 5,4 g (0,05 moles) de 2-amino-6-metil-piridina se calientan a ebullición en 100 ml de dioxeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra luego por evaporación a vacío. La fase residual aceitosa pesa 16,3 g y se disuelve en 15 ml de isopropanol. Se separa el precipitado por filtración. Se añaden 7,5 ml de agua al filtrado y la mezcla se deja reposar para cristalizar en el refrigerador. Los cristales se filtran. Se obtienen 5,0 g de éster etílico del ácido α -fenil- β -(6-metil-2-piridil-amino)-acrílico, p. de f.: 75-76°C, rendimiento 36%. El punto de fusión se eleva a 80-81°C si se recristaliza en isopropanol.

25

Análisis: Calculado: C%=72,32; H%=6,43; N% 9,92.

411447



Encontrado: C%=72,46; H%=6,33; N%=9,93.

Si en la condensación anteriormente menciona-
da se emplea acetato de etilo en calidad de disolvente, se
obtiene el éster etílico del ácido α -fenil- β -(6-metil-
5 -2-piridil-amino)-acrílico. Rendimiento 46%, p. de f.:
80°C.

Los productos preparados en dioxano y en ace-
tato de etilo respectivamente no muestran depresión del
punto de fusión.

10 La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Hungría, el 10 de Febrero de 1.972, bajo
el Nº CI-1207, se acoge a los beneficios del Artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

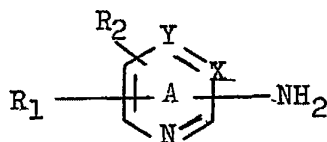
Los puntos de invención propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
25 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son

9-6-75

- 17 -

411447

13

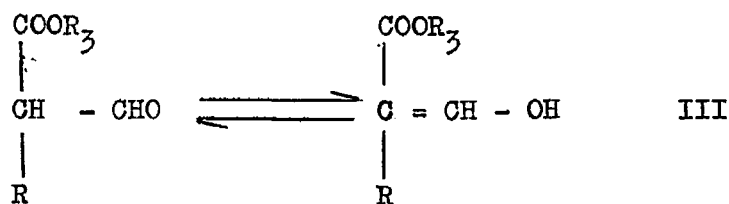


II

5

(en que R_1 , R_2 , X, Y y A tienen los mismos significados que arriba se indican) con un derivado de ácido 2-formil-acético de la fórmula III

10



15

20

(en que R y R_3 tienen los mismos significados que se indican arriba); si se desea, esterificar un ácido de la fórmula I así obtenido en que R_3 es hidrógeno; si se desea, convertir un éster de la fórmula I, en que R_3 es alcohol o aralcohol, en el correspondiente ácido; y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I así obtenido en una de sus sales.

25

2a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, que comprende utilizar como materiales de partida los de la fórmula II, en que tanto X como Y son



411447

13 JUN 1975



-CH=.

5 3^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, que comprende utilizar como materiales de partida compuestos de la fórmula II en que X es -CH= e Y es -N=.

4^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, que comprende utilizar como material de partida un compuesto de la fórmula II en que Y es -CH= y X es -N=.

10 5^a.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 4^a, que comprende utilizar como material de partida compuestos de la fórmula II en que el anillo A está sustituido por uno o más sustituyentes alcoholilo, nitro, hidroxilo, alcoxi, amino, carboxi, alcocarbonilo, carboxamido, halógeno, alcoholamino, dialcoholamino o acilamino.

15 6^a.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 5^a, que comprende utilizar como material de partida compuestos de la fórmula III en que R es un grupo metilo, fenilo o alcocarbonilmetilo.

20 7^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, que comprende hacer reaccionar 2-amino-piridina con éster dietílico de ácido 2-formil-succínico.

25



13 JUN 1954



411447

8a.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1a a 7a, que comprende llevar a cabo la reacción a la temperatura ambiente o a una temperatura elevada, preferiblemente a 0-200°C.

5 9a.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1a a 8a, que comprende utilizar un exceso del material de partida de la fórmula III como medio de reacción.

10 10a.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1a a 8a, que comprende llevar a cabo la reacción en presencia de un disolvente inerte.

15 11a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10a, que comprende utilizar un hidrocarburo, un derivado hidrocarbonado parcial o completamente halogenado, un alcohol, una base terciaria, un éster o una mezcla de los mismos como disolvente inerte.

20 12a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11a, que comprende utilizar como disolvente benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etanol, n-propanol, n-butanol, piridina, dioxano o acetato de etilo.

13a.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido beta-amino-acrílico.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

411447

13 JUN 1975



tecede y con los fines que se han especificado.

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

5

Madrid, 13 JUN. 1975

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder.

10

15

20

25

9-6-75
IGF.

- 22 -