



429.949

Cl. Q. 2: C07D//A61K

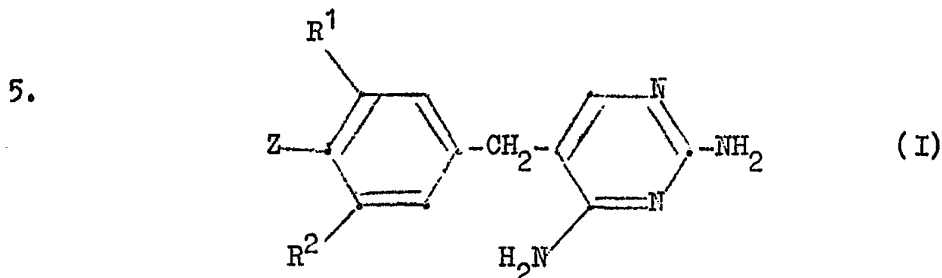
PATENTE
DE
INVENCION

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENCILPirimidina", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de bencilpirimidina, de la fórmula general



en la que
10. R^1 y R^2 representan cada uno, independientemente



- un grupo de alquilo de C_{1-3} , alcoxilo de C_{1-3} , alquenido de C_{2-3} o alqueniloxilo de C_{2-3} ,
5. Z representa un grupo nitro, amino, pirrolo, pirrolidino, piperidino, $-NHR^4$, $-N(R^4)_2$, $-NHR^5$, $-N(R^4)(R^5)$, $-NR^4COOR^4$, $-NHCOOR^4$, $-NHCONHR^3$, $-NHCSNHR^3$,
- R^4 representa un grupo de alquilo de C_{1-3} o alquenido de C_{2-3} ,
- R^5 representa un grupo de acilo,
10. R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de C_{1-3} o alquenido de C_{2-3} y sus sales.

- Los términos " C_{1-3} " y " C_{2-3} ", utilizados en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, denotan
15. que los grupos donde constan estos términos contienen de 1 a 3 o de 2 a 3 átomos de carbono. Los grupos de alquilo, alcoxilo, alquenido y alqueniloxilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de estos grupos son metilo, etilo, propilo e isopropilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo e isopropoxilo,
20. propoxilo, vinilo y alilo y viniloxilo y aliloxilo. Los grupos de acilo pueden derivarse de ácidos carboxílicos o tiocarboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heteroaromáticos o de ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos.
25. Los grupos de acilo preferidos se derivan de los ácidos monocarboxílicos alifáticos de C_{1-4} (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo y etoxiacetilo), ácidos aromáticos monocíclicos y sulfónicos aromáticos (por ejemplo, benzoilo, toluoilo y tosilo) y ácidos sulfónicos alifáticos (por ejemplo, metilo). Ejemplos de ácidos heteroaromá-

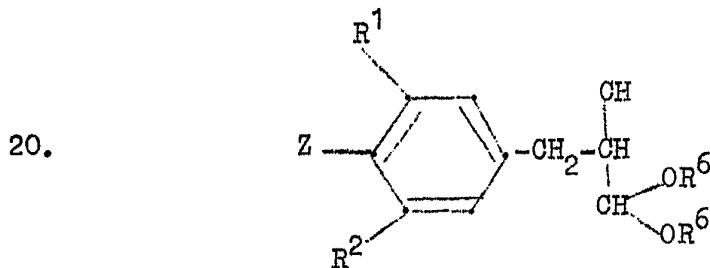


tivos son los ácidos piridincarboxílicos (por ejemplo, el ácido nicotínico) y los ácidos tiofencarboxílicos. Ejemplos de ácidos tiocarboxílicos son el ácido tioacético y el ácido tiopropiónico.

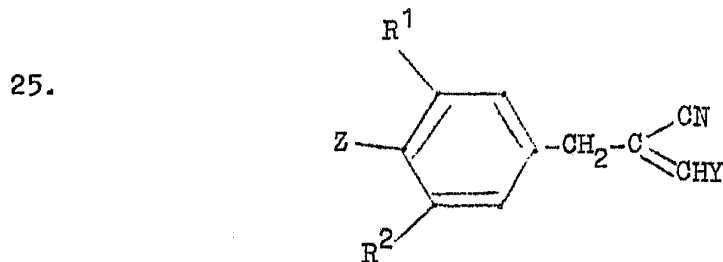
5. Los compuestos de la fórmula I especialmente preferidos son aquellos en donde Z representa un grupo nitro, amino, NHR^4 , $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NHR}^5$, $-\text{NR}^4\text{COOR}^4$ ó $-\text{NHCOOR}^4$.

10. De los compuestos preferidos antes citados se prefieren aquellos en que R^1 y R^2 representan, cada uno, un grupo de alcoxilo de C_{1-3} ; especialmente un grupo de metoxilo o etoxilo. Asimismo se prefieren aquellos compuestos en donde Z representa un grupo amino.

15. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los derivados de bencilpirimidina antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



o bien





en donde

R^6 representa un grupo de alquilo inferior o los dos símbolos R^6 juntos representan un grupo de alquileo inferior,

5. Y representa un grupo partiente y Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado antes indicado, con guanidina, y convirtiendo un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

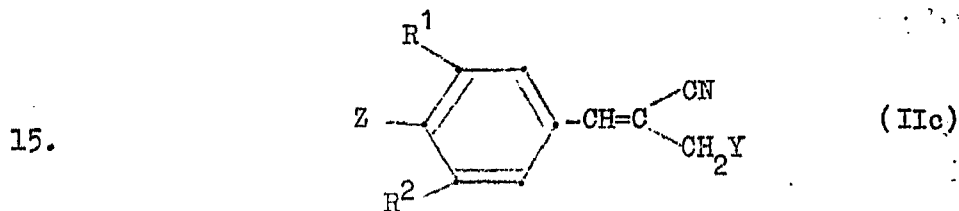
10. El símbolo Y, en un compuesto de la fórmula IIb, representa un grupo partiente. Ejemplos de grupos partientes apropiados son los grupos etéreos (por ejemplo, los grupos alcoxicos inferiores, tales como metoxilo o etoxilo), los grupos tioéteres (como los grupos alquiltio) o los grupos amínicos derivados de aminas primarias o secundarias. Ejemplos de estos grupos amínicos son grupos derivados de aminas primarias alifáticas, aril-alifáticas o aromáticas, como alquilamino inferior, bencilamino y arilamino (como naftilamino), pero especialmente fenilamino (anilino) que puede comportar en el anillo fenílico uno o más substituyentes de halógeno, alquilo inferior o alcóxilo inferior,
15. o grupos derivados de aminas secundarias alifáticas, aromáticas o heterocíclicas, tales como N,N-di(alquilo inferior)amino, N-(alquilo inferior)-N-arilamino [por ejemplo N-metil-N-fenilamino(N-metil-anilino) que puede comportar en el anillo fenílico uno o más substituyentes de halógeno, alquilo inferior o alcóxilo inferior], piperidino, piperacino y morfolino. Un grupo partiente amínico especialmente preferido es el grupo anilínico.
- 20.
- 25.

La reacción de un compuesto de la fórmula IIa o

11 SEP 1972

5. IIf con guanidina puede llevarse a cabo según métodos de por sí conocidos; por ejemplo, según se describe en las descripciones de las patentes belgas núms. 594.131, 671.982 y 746,846. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo metanol o etanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o N-metilpirazolona a una temperatura comprendida, aproximadamente, entre 25°C y 200°C, de preferencia a una temperatura comprendida entre 50°C y 170°C.

10. Los compuestos de la fórmula IIf pueden formarse in situ bajo las condiciones de la reacción a partir de los compuestos tautoméricos de la fórmula general



en la que

R¹, R², Z e Y tienen el significado antes expuesto.

20. Los compuestos de las fórmulas IIf y IIc pueden hallarse en forma de isómeros cis o trans o en forma de mezclas de éstos.

25. Las materias de partida empleadas en el presente procedimiento, siempre que no sean conocidas o se describan en cuanto sigue, pueden prepararse de modo análogo al descrito en los ejemplos que se exponen más adelante o según los métodos que se indican en la tabla que sigue en donde R¹, R², Y y Z tienen el significado antes indicado:

11 SEP 1974



TABLA

Material de partida	Preparado a partir de	Reacción	Literatura
5. IIb		Condensación en medio alcalino fuerte	Patentes belgas núms. 594.131 y 746.846
IIc			
10. IIa		IIb	Adición de alcohol

Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales de adición de ácido, especialmente aquellas que se utilizan normalmente en los preparados farmacéuticos, mediante tratamiento con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.) o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.).

Los derivados de bencilpirimidina proporcionados por el presente invento (o sea, los compuestos de la fórmula I antes expuesta y sus sales de adición de ácido) poseen actividad antibacteriana. Inhiben la dihidrofoliat-reductasa bacteriana y potencian la actividad antibacteriana de sulfonamidas tales como, por ejemplo, sulfixoxazol, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, 4-sulfanilamido-5,6-dimetoxi-pirimidina, 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-pirimidina, sulfaquinoxalina, sulfadiacina, sulfamonetoxina, 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-isoxazol y otros inhibidores para en-



cimas que participan en la biosíntesis del ácido fólico, tal como, por ejemplo, los derivados de pteridina.

Una combinación de uno o más de los derivados de bencilpirimidina antes citados con sulfonamidas puede uti-

5. lizarse en la medicina humana en forma apta para la administración oral, rectal o parenteral. La relación entre un compuesto de la fórmula I y una sulfonamida puede variar dentro de una amplia gama; por ejemplo, entre 1:40 (partes en peso) y 5:1 (partes en peso), estando comprendida la relación preferida entre 1:1 y 1:5.
- 10.

Así, por ejemplo, una pastilla puede contener 80 mg de un compuesto de la fórmula I y 400 mg de sulfametoxazol; una pastilla para niños puede contener 20 mg de un compuesto de la fórmula I y 100 mg de sulfametoxazol y un jarabe puede contener (por 5 cc) 400 mg de un compuesto de la fórmula I y 200 mg de sulfametoxazol.

15.

Los compuestos de la fórmula I poseen una elevada actividad antibacteriana o un pronunciado efecto sinérgico en combinación con sulfonamidas. Asimismo poseen una buena compatibilidad.

20.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el invento.

EJEMPLO 1

25. Se trató con 9,1 g de carbonato de guanidina y 5,9 g de 4^a-(3-anilino-2-ciano-alil)-2',6'-dimetoxi-acetanilida una solución de 1,16 g de sodio en 300 cc de etanol absoluto y se la mantuvo 18 horas hirviendo en reflujo. Luego se diluyó la mezcla con 100 cc de agua y se excluyó el alcohol en vacío. Se separó por filtración bajo succión la



- to de etilo con dos porciones de 200 cc de agua, se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacio hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 400 cc de tetrahidrofurano absoluto, se trató la solución con
5. 40 cc de piridina absoluta y 40 cc de anhídrido acético, se la agitó durante 20 horas a la temperatura del ambiente y a continuación se la evaporó en vacio hasta sequedad. Se trató el residuo con 300 cc de agua y se extrajo con dos porciones de 600 cc de acetato de etilo. Los extractos de
10. acetato de etilo se lavaron con dos porciones de 200 cc de agua, se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacio hasta sequedad.

- El éster metílico de ácido 4-acetamido-3,5-dimetoxibenzoico que quedó se recristalizó a partir de acetato de etilo. Punto de fusión: 183-184°C.
- 15.

- Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C durante 3 horas una suspensión de 30,1 g de dimetilsulfona y 11,5 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 80 cc de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron luego 20,3 g
20. del éster metílico de ácido 4-acetamido-3,5-dimetoxibenzoico y se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 20 horas. Se diluyó la solución con 1 litro de agua y se la extrajo con tres porciones de 1 litro de acetato de etilo. Se lavaron los extractos de acetato de etilo con
25. dos porciones de 300 cc de agua, se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacio hasta sequedad. Después de recristalizar el residuo a partir de acetato de etilo, se obtuvo 2',6'-dimetoxi-4'-(metilsulfonil-acetil)-acetanilida, de punto de fusión 206-207°C.



Se agitó a la temperatura del ambiente durante 18 horas, una suspensión de 10,1 g de la 2',6'-dimetoxi-4'-(metilsulfonil-acetil)-acetanilida y 4,85 g de borohidruro sódico en 400 cc de etanol. Se trató la solución con 100 cc de agua y se eliminó el alcohol en vacío. Se separó por filtración bajo succión la 4'-(1-hidroxi-2-metilsulfonil-etil)-2',6'-dimetoxi-acetanilida precipitada y se la recrystalizó a partir de metanol/acetato de etilo: punto de fusión: 193-195°C

Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C, durante 4 horas, una mezcla de 3,78 g de metilato sódico, 5,1 g de beta-anilinopropionitrilo y 9,8 g de 4'-(1-hidroxi-2-metilsulfonil-etil)-2',6'-dimetoxi-acetanilida en 40 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vertió la mezcla en 400 cc de agua y se extrajo con tres porciones de 500 cc de acetato de etilo, la emulsión resultante. Se lavaron los extractos de acetato de etilo con dos porciones de 200 cc de agua, se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío. El residuo, recrystalizado de acetato de etilo, dió 4'-(3-anilino-2-ciano-alil)-2',6'-dimetoxi-acetanilida, de punto de fusión 165-167°C.

EJEMPLO 2

Se trató con 10,8 g de carbonato de guanidina y 7,5 g de 4'-(3-anilino-2-ciano-alil)-2',6'-dimetoxi-N-metil-acetanilida una solución de 1,38 g de sodio en 300 cc de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo durante 20 horas. Luego se eliminó el alcohol en vacío y se recogió el residuo en una mezcla de 100 cc de agua y 20 cc de acetato de etilo. Al cabo de una hora de agitación a la temperatura del ambiente, se separó por filtración bajo succión la alfa-



-(2,4-diamino-5-pirimidinil)-2',6'-dimetoxi-N-metil-p-ace-
totoluidina precipitada, se la lavó con agua, se la secó y
se la recrystalizó a partir de metal/acetato de etilo;
punto de fusión: 262-264°C.

5. El material de partida se preparó como sigue:

Con exclusión de la humedad y en agitación, se tra-
tó en el curso de 30 minutos una suspensión de 12,0 g de
hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 50 cc de di-
metilformamida absoluta con una solución de 46,0 g de 4-ace-
tamido-3,5-dimetoxi-tolueno en 200 cc de dimetilformamida
absoluta. Después de 4 horas de agitación a la temperatura
del ambiente, se instilaron, en el curso de 20 minutos bajo
agitación y mientras se refrigeraba con hielo, 31,2 cc de
yoduro de metilo. Se agitó la mezcla a la temperatura del
ambiente por 70 horas y a continuación se evaporó en vacío
hasta sequedad. El residuo se trató con 300 cc de agua y
la suspensión resultante se extrajo con dos porciones de
500 cc de acetato de etilo. Se lavaron con 300 cc de agua
los extractos de acetato de etilo combinados, se secaron
sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron en
vacío. La recrystalización del residuo a partir de acetato
de etilo dió 3,5-dimetoxi-4-(N-metil-acetamido)-tolueno, de
punto de fusión 160-161°C.

25. Agitando, a 80°C y en el curso de una hora se tra-
tó en porciones con 180 g de permanganato potásico una so-
lución de 42,4 g de 3,5-dimetoxi-4-(n-metil-acetamido)-to-
lueno en 2 litros de piridina/agua (1:1). Se hirvió la mezcla
una hora en reflujo, se separó por filtración bajo succión
el dióxido de manganeso y se lavó con 1 litro de agua ca-
liente. Se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad, se



disolvió el residuo en 500 cc de agua y se extrajo la solución resultante con 250 cc de acetato de etilo. Se desechó el extracto de acetato de etilo y se trató la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado hasta reacción fuertemente ácida. Se separó por filtración bajo succión el ácido 3,5-dimetoxi-4-(N-metil-acetamido)-benzoico precipitado, se le lavó con agua y se recristalizó a partir de metanol; punto de fusión: 293-295°C.

10. Se saturó con cloruro de hidrógeno seco una suspensión de 35,8 g del ácido 3,5-dimetoxi-4-(N-metil-acetamido)-benzoico en 500 cc de metanol absoluto, con lo cual entró todo gradualmente en solución. Después de 20 horas de reposo a la temperatura del ambiente, se evaporó la solución en vacío, hasta sequedad, se trató el residuo con 200 cc de agua helada y con hidróxido sódico concentrado hasta reacción fuertemente alcalina, y se extrajo con dos porciones de 500 cc de acetato de etilo, la emulsión resultante. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con dos porciones de 100 cc de agua, se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo, después de recristalización a partir de acetato de etilo/ciclohexano, dió éster metílico de ácido 3,5-dimetoxi-4-(N-metil-acetamido)-benzoico, de punto de fusión 115-116°C.

25. Con exclusión de la humedad y a 50°C, se agitó durante 3 horas una suspensión de 35,7 g de dimetilsulfona y 12,0 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 100 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto y a continuación se la trató con 34,0 g de éster metílico de ácido 3,5-dime



- toxi-4-(N-metil-acetamido)-benzoico. Después de 2 1/4 ho -
ras de agitación a la temperatura del ambiente, se diluyó
la mezcla con 1 litro de agua, se acidificó la solución
resultante con ácido clorhídrico 3-N y se la extrajo con
5. dos porciones de 1 litro de acetato de etilo. Los extractos
de acetato de etilo se lavaron con dos porciones de 200 cc
de agua, se combinaron, se secaron sobre sulfato de magne-
sio y se evaporaron en vacío. El residuo se recrystalizó
de acetato de etilo, con lo que se obtuvo 2',6'-dimetoxi-N-
10. -metil-4'-(metilsulfonilacetil)-acetanilida, de punto de
fusión 141-142°C.
- Se agitó a la temperatura del ambiente durante
20 horas una suspensión de 20,9 g de la 2',6'-dimetoxi-N-
-metil-4'-(metilsulfonil-acetil)-acetanilida y 9,5 g de bo-
15. rohidruro sódico en 300 cc de etanol. Se diluyó la solu-
ción con 300 cc de agua y se excluyó en vacío el alcohol.
La suspensión resultante se extrajo con dos porciones de 1
litro de acetato de etilo. Se lavaron los extractos de ace-
tato de etilo con dos porciones de 200 cc de agua, se com-
20. binaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evapora-
ron en vacío. La recrystalización del residuo a partir de
acetato de etilo dió 4'-(1-hidroxi-2-metilsulfonil-etil)-
2',6'-dimetoxi-N-metil-acetanilida, de punto de fusión
175-177°C.
25. Con exclusión de la humedad y a 50°, se agitó du-
rante 4 horas una mezcla de 3,24 g de metilato sódico,
8,75 g de beta-anilino-propionitrilo y 14,9 g de la 4'-(1-
hidroxi-2-metilsulfonil-etil)-2',6'-dimetoxi-N-metil-ace-
tanilida en 600 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se



vertió la solución en 600cc de agua y se extrajo con dos porciones de 400 cc de acetato de etilo, la emulsión resultante. Se lavaron los extractos de acetato de etilo con dos porciones de 150 cc de agua, se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío. El residuo se recrystalizó de acetato de etilo, con lo que se obtuvo 4'-(3-anilino-2-ciano-alil)-2',6'-dimetoxi-N-metil-acetanilida, de punto de fusión 202-204°C.

EJEMPLO 3

10. Se trató con 54 g de carbonato de guanidina y 31,0 g de nitrilo de ácido 4-amino-alfa-(anilino-metilen)-3,5-dimetoxi-hidrocínámico una solución de 6,9 g de sodio en 1 litro de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo durante 20 horas. Se añadieron 500 cc de agua y se excluyó el alcohol en vacío. Después de 2 horas de reposo a la temperatura del ambiente, se separó por filtración bajo succión
15. la 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina cristalizada, se la lavó con agua y se la recrystalizó a partir de metanol; punto de fusión 215-216°C.
20. El material de partida se preparó como sigue :
Se disolvieron en 900 cc de metanol 13,8 g de sodio. A esta solución se añadieron 46,8 g de ácido 3-hidroxi-5-ceto-3-ciclohexen-carboxílico. Se agitó la mezcla, se la mantuvo entre -4°C y -8°C con un baño frío y se la trató en el curso de 30 minutos con una solución de cloruro
25. de fenil-diazonio [preparada a base de 27,9 g de anilina, 450 cc de agua, 72 cc de ácido clorhídrico y 21,0 g de nitrato sódico en 90 cc de agua]. Se agitó la mezcla resultante a temperatura de -5°C a -10°C durante una hora más,



se separó por filtración bajo succión el producto reaccional rojo precipitado y se le lavó con unos 1000 cc de agua. Se obtuvo el ácido 3-hidroxi-5-ceto-4-fenilazo-3-ciclohexen-carboxílico, de punto de fusión 218°C.

5. Se hirvieron en reflujo en un separador de agua, durante 18 horas, 60 g del ácido 3-hidroxi-5-ceto-4-fenilazo-3-ciclohexen-carboxílico, 200 cc de metanol, 1200 cc de benceno y 5 g de ácido p-toluensulfónico, juntos. Después del enfriamiento se lavó la solución con 500 cc de solución de bicarbonato sódico al 5% y luego con agua, se la secó y se la evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se purificó pasándolo por una columna de óxido de aluminio (500 g; grado de actividad I). Después de la evaporación del acetato de etilo y recristalización del residuo en benceno/éter de petróleo, se obtuvo éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-ceto-4-fenilazo-3-ciclohexen-carboxílico, en forma de un sólido de punto de fusión 144°C.
10. 54,8 g del éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-ceto-4-fenilazo-3-ciclohexen-carboxílico, 12,0 g de acetamida y 2,0 g de bromosuccinimida se agitaron en 600 cc de cloroformo y se trataron a gotas con 32,0 g de bromo en 400 cc de cloroformo [la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de los 35°C]. Empezó pronto la separación de bromhidrato de acetamida. Se agitó la mezcla durante 30 minutos
15. más a la temperatura del ambiente, se separó por filtración el bromhidrato de acetamida y se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo se recogió en un poco de etanol, se filtró por succión y se lavó con etanol. Se obtuvo el éster metílico de ácido 3,5-dihidroxi-4-fenilazo-benzoico
- 20.
- 25.



de punto de fusión 216-218°C.

- Se trató durante 45 minutos, al tiempo que se agita, una mezcla de 27,2 g de éster metílico de ácido 3,5-dihidroxi-4-fenilazo-benzoico, 150 cc de metanol y 64 g de sulfato de dimetilo con una solución de 23 g de hidróxido sódico en 50 cc de agua. Por medio de un baño refrigerante se cuidó que la temperatura no sobrepasara los 55°C. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora más, se enfrió con agua helada, se separó por filtración bajo vacío y se recrystalizó en 400 cc de etanol. Se obtuvieron cristales rojos de éster metílico de ácido 3,5-dimetoxi-4-fenilazo-benzoico; punto de fusión 130-132°C.

- Se disolvieron en 400 cc de etanol 12 g de éster metílico de ácido 3,5-dimetoxi-4-fenilazo-benzoico y, después de la adición de 0,80 g de carbón paladiado, se hidrógenó bajo presión atmosférica y a la temperatura del ambiente. Se recogieron durante 1 hora y media 2 moles de hidrógeno con ligero calentamiento. Se separó por filtración el catalizador y se concentró el filtrado en vacío. La anilina resultante se separó por destilación con vapor. Después de enfriamiento, se separó por filtración bajo vacío el éster metílico de ácido 4-amino-3,5-dimetoxi-benzoico que permaneció en forma de una suspensión acuosa, se secó y se recrystalizó en ciclohexano; punto de fusión 115-116°C.

- Con exclusión de la humedad, bajo nitrógeno y a 50°C se agitó una suspensión de 214 g de dimetilsulfona y 78,2 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 400 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Después de enfriarse la mezcla a 30°C se adicionaron 137 g de éster me-



11 1974

- tílico de ácido 4-amino-3,5-dimetoxi-benzoico, elevándose la temperatura a 50°C. Después de agitar bajo nitrógeno y a la temperatura del ambiente durante alrededor de 1 hora, se dejó reposar la mezcla resultante durante 3 horas y luego se disolvió en 2 litros de agua bajo la adición de hielo. Se ajustó la solución a pH 6-7 con ácido acético glacial. Después de agitar bajo enfriamiento de hielo durante 1 hora se separó por filtración bajo succión la 4'-amino-3',5'-dimetoxi-2-metilsulfonil-acetofenona cristalizada,
- 5.
10. se lavó con agua, se secó y se recristalizó en acetato etílico; punto de fusión 166-167°C.

- Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 20 horas, una suspensión de 123 g de 4'-amino-3',5'-dimetoxi-2-metilsulfonil-acetofenona y 68 g de borohidruro de sodio en 1,5 litros de alcohol. Se diluyó la suspensión con 1,5 litros de agua. Se evaporó el alcohol en vacío y se separó por filtración bajo succión el alcohol-4-amino-3,5-dimetoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencílico, se lavó con agua y se secó; punto de fusión 178-179°C.
- 15.

- Con la exclusión de humedad, bajo nitrógeno y a 50°C se agitó, durante 1 hora, una mezcla de 8,64 g de metilato sódico, 14,6 g de beta-anilino-propionitrilo y 22,0 g de alcohol 4-amino-3,5-dimetoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencílico en 50 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto.
- 20.
25. Se vertió la solución en 500 cc de agua helada y se extrajo la emulsión resultante con dos porciones de 500 cc de acetato de etilo. Se lavaron los extractos de acetato de etilo con dos porciones de 250 cc de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío. Se di-



5. solvió el residuo en 60 cc de acetato de etilo. Después de reposar a la temperatura del ambiente durante 20 horas se separó por filtración bajo succión el nitrilo de ácido 4-amino-alfa-(anilino-metilen)-3,5-dimetoxi-hidrocinámico cristalizado, se lavó con un poco de acetato de etilo y se secó; punto de fusión 150^o-151^oC.

EJEMPLO 4

10. Se trató con 2,8 g de carbonato de guanidina y 2,0 g de éster etílico de ácido 4-(3-anilin-2-ciano-alil)-2,6-dimetoxi-carbanílico una solución de 360 mg de sodio en 100 cc de etanol absoluto y se hirvió en reflujo durante 20 horas. Se diluyó la solución con 100 cc de agua y se separó el alcohol en vacío. Después de permanecer en reposo durante 1 hora a la temperatura del ambiente, se separó por filtración bajo succión el precipitado, se lavó con agua y se disolvió en unos 200 cc de etanol hirviente. Se cromatografió la solución sobre 100 g de gel de sílice (Merk) utilizando etanol/acetato de etilo (1:1). Se obtuvo éster etílico de ácido 4-[(2,4-diamino-5-pirimidinil)-metil]-2,6-dimetoxi-carbanílico que, después de recristalización en etanol, dió un punto de fusión de 228^oC (descomposición).
- 15.
- 20.

El material de partida se preparó como sigue:

25. Se trató, al tiempo que se agita, una solución (enfriada a 0^oC) de 12,0 g de 4'-amino-3',5'-dimetoxi-2'-metilsulfonil-acetofenona en 100 cc de piridina absoluta con 5,06 cc de éster etílico de ácido clorofórmico. Después de agitarse a la temperatura del ambiente durante 20 horas, se separó la piridina en vacío y se recogió el re-



aiduo en 100 cc de agua. Se separó por filtración bajo succión el éster etílico de ácido 2,6-dimetoxi-4-(metilsulfonil-acetil)-carbanílico precipitado, se lavó con agua y se recristalizó en etanol; punto de fusión 192^o-193^oC.

5. Se agitó a la temperatura del ambiente durante 70 horas una suspensión de 12,1 g de éster etílico de ácido 2,6-dimetoxi-4-(metilsulfonil-acetil)-carbanílico y 5,3 g de borohidruro de sodio en 150 cc de etanol. Se evaporó el alcohol en vacío y se trató el residuo con 150 cc de agua.
10. Después de reposar a la temperatura del ambiente durante 1 hora se separó por filtración bajo succión el éster etílico de ácido 4-(1-hidroxi-2-metilsulfonil-etil)-2,6-dimetoxi-carbanílico cristalizado, se lavó con agua y se recristalizó en etanol; punto de fusión 168^o-170^oC.
15. Con la exclusión de humedad se agitó a 50^oC, durante 2 horas, una mezcla de 4,42% de etilato sódico, 5,1 g de beta-anilino-propionitrilo y 10,0 g de éster etílico de ácido 4-(1-hidroxi-2-metilsulfoniletil)-2,6-dimetoxi-carbanílico. Se vertió la solución en 1,5 litros de agua y se extrajo la emulsión resultante con dos porciones de 1 litro de acetato de etilo. Se lavaron los extractos de acetato de etilo con dos porciones de 500 cc de agua, se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron en vacío. Se cromatografió el residuo sobre 800 g de gel de sílice (Merck) utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo (3:1). Se obtuvo éster etílico de ácido 4-(3-anilino-2-ciano-alil)-2,6-dimetoxi-carbanílico de punto de fusión 150^o-151^oC (recristalización en alcohol).

EJEMPLO 5



Se trató una solución de 0,53 g de sodio en 36 cc de etanol absoluto con 2,16 g de clorhidrato de guanidina y 3,4 g de nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-3,5-dimetoxi-4-(pirrol-1-il)-hidrocinámico y se hirvió durante 20 horas bajo nitrógeno al tiempo que se agita. Se separó el etanol bajo presión reducida y se recogió el residuo en agua, se separó por filtración bajo vacío, se lavó con agua y se recrystalizó en etanol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-[3,5-dimetoxi-4-(pirrol-1-il)-bencil]-pirimidina, de punto de fusión 220°C.

El material de partida se preparó como sigue:
Se instiló, a la temperatura del ambiente y mientras se agita, una mezcla de 9 g de dietoxi-tetrahidrofurano y 5 cc de ácido acético glacial a una solución de 10,5 g de éster metílico de ácido 4-amino-3,5-dimetoxi-benzoico en 50 cc de ácido acético glacial. Se agitó la mezcla a 100°C durante 30 minutos más, se enfrió con hielo, se separó por filtración bajo vacío, se secó y se recrystalizó en ciclohexano. Se obtuvo éster metílico de ácido 3,5-dimetoxi-4-(pirrol-1-il)-benzoico, de punto de fusión: 145-146°C.

Con la exclusión de humedad, se agitó a 50°C durante 2 horas y bajo nitrógeno una suspensión de 2,9 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y 3,8 g de dimetilsulfona en 20 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Luego se interrumpió el calentamiento y se adicionaron 5,2 g de éster metílico de ácido 3,5-dimetoxi-4-(pirrol-1-il)-benzoico, elevándose la temperatura a 67°C. Se agitó la mezcla durante 2 horas más y se diluyó con 200 cc de agua helada. Se sacudió la solución acuosa con 50 cc de aceta-



- to de etilo, se filtró sobre carbón, se volvió ácida con ácido acético glacial y se dejó reposar durante una noche en un refrigerador. Se recrystalizó la 3',5'-dimetoxi-2-metilsulfonil-4'-(pirrol-1-il)-acetofenona precipitada en acetato de etilo/éter de petróleo; punto de fusión 180°C.
5. Se trató una suspensión de 1,54 g de 3',5'-dimetoxi-2-metilsulfonil-4'-(pirrol-1-il)-acetofenona en 20 cc de etanol y 20 cc de agua con una solución de 0,4 g de borohidruro sódico en 5 cc de agua con la adición de 0,1 g de hidróxido sódico. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas más, se enfrió con hielo, se diluyó con 50 cc de agua y se separó por filtración bajo vacío. Después de recrystalización en etanol se obtuvo alcohol 3,5-dimetoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-4-(pirrol-1-il)-bencílico de punto de fusión 192°C.
10. Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 1 hora, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, una mezcla de 2,45 g de metilato sódico, 9,75 g de alcohol 3,5-dimetoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-4-(pirrol-1-il)-bencílico y 6,6 g de beta-anilino-propionitrilo en 75 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Luego se vertió la mezcla en 250 cc de agua enfriada por hielo y se extrajo con tres porciones de 200 cc de acetato de etilo. Se lavó con agua el extracto de acetato de etilo, se secó y se evaporó. Después de cromatografía sobre óxido de aluminio y de recrystalización en etanol, se obtuvo nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-3,5-dimetoxi-4-(pirrol-1-il)-hidrocinnámico de punto de fusión 182°-184°C.
15. 20. 25.

EJEMPLO 6



Se trató una solución de 0,53 g de sodio en 36 cc de etanol con 2,16 g de clorhidrato de guanidina y 3,2 g de nitrilo de ácido 4-amino-alfa-(anilino-metilen)-3,5-dietoxi-hidrocinámico y se hirvió la mezcla durante 20 horas bajo nitrógeno al tiempo que se agitaba. Se separó el etanol bajo presión reducida y se recogió el residuo en agua, se separó por filtración bajo vacío, se lavó con agua y se recrystalizó en metanol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dietoxi-bencil)-pirimidina de punto de fusión 200^o-202^oC.

El material de partida se preparó como sigue :
Se instiló una solución de 50 g de hidróxido sódico en 200 cc de agua a una mezcla de 54,4 g de éster metílico de ácido 3,5-dihidroxi-4-fenilazo-benzoico, 400 cc de metanol y 86 g de sulfato de dietilo, mientras que se mantenía la temperatura entre 40^oC y 45^oC. Luego se agitó la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente y se evaporó hasta sequedad. Se sacudió el residuo con agua y acetato de etilo y se separó la fase orgánica, se lavó con solución de carbonato sódico y luego con agua, se secó y se evaporó. La separación cromatográfica y la cristalización en metanol dió éster metílico de ácido 3,5-dietoxi-4-fenilazo-benzoico de punto de fusión 92^oC.

Se disolvieron 6,56 g de éster metílico de ácido 3,5-dietoxi-4-fenilazo-benzoico en 100 cc de etanol y, después de la adición de 0,4 g de carbón paladiado, se hidrógenó a presión atmosférica y a la temperatura del ambiente. Con ligero calentamiento se recogieron 2 moles de hidrógeno. Se separó por filtración el catalizador y se concentró



el filtrado en vacío. La anilina formada se separó por destilación con vapor. Después del enfriamiento, se separó por filtración bajo vacío el éster metílico de ácido 4-amino-3,5-dietoxi-benzoico, que quedó en forma de una suspensión acuosa, se secó y se recrystalizó en ciclohexano; punto de fusión 90°-92°C.

5. Se agitó a 50°C, durante 2 horas, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, una suspensión de 3,76 g de dimetilsulfona y 2,88 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 20 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se interrumpió el calentamiento y se adicionaron 4,78 g de éster metílico de ácido 4-amino-3,5-dietoxi-benzoico. Se calentó la mezcla a 90°C durante 1 minuto, luego se agitó a la temperatura del ambiente durante 1 hora y media y se diluyó con 100 cc de agua helada. Se sacudió la solución acuosa con 50 cc de acetato de etilo, se filtró sobre carbón, se volvió ácida con ácido acético glacial, se separó por filtración bajo vacío y se recrystalizó la 4'-amino-3', 5'-dietoxi-2-metilsulfonil-acetofenona resultante en acetato de etilo; punto de fusión 161°-163°C.

10. Se trató una suspensión de 26 g de 4'-amino-3', 5'-dietoxi-2-metil-sulfonil-acetofenona en 350 cc de etanol y 350 cc de agua con una solución de 7,0 g de borohidruro sódico en 90 cc de agua, con la adición de 0,5 g de hidróxido sódico. Se agitó la mezcla durante 17 horas a la temperatura del ambiente, se enfrió con hielo, se diluyó con 500 cc de agua y se separó por filtración bajo vacío. Después de la recrystalización en metanol se obtuvo alcohol 4-amino-3,5-dietoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencílico de



punto de fusión 166-168°C.

- Se agitó a 55° , bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, durante 5 horas, una mezcla de 0,82 g de metilato sódico, 3,0 g de alcohol 4-amino-3,5-dietoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencílico y 2,2 g de beta-anilino-propionitrilo en 12,5 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto, se vertió en 100 cc de agua y se extrajo con tres porciones de 100 cc de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con agua, se secó y se evaporó. Después de cromatografía sobre óxido de aluminio y de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo, se obtuvo nitrilo de ácido 4-amino-alfa-(anilino-metilen)-3,5-dietoxi-hidrocínámico de punto de fusión 179°-181°C.

EJEMPLO 7

15. Se trató una solución de 0,20 g de sodio en 20 cc de etanol con 1,08 g de clorhidrato de guanidina y 1,9 g de 2',6'-dialiloxi-4'-(3-anilino-2-ciano-alil)-acetanilida y se hirvió bajo nitrógeno, al tiempo que se agitaba, durante 20 horas. Se separó el etanol bajo presión reducida y se recogió el residuo en agua, se separó por filtración bajo vacío, se lavó con agua y se recristalizó en metanol/agua. Se obtuvo 2,6-di-aliloxi-alfa-(2,4-diamino-5-pirimidinil)-p-acetotoluidina de punto de fusión 176-177°C.
20. El material de partida se preparó como sigue:
Se agitó a 100°C durante 3 horas una mezcla de 27 g de éster metílico de ácido 3,5-dihidroxi-4-fenilazobenzoico, 250 cc de ácido acético glacial y 21 g de anhídrido acético, produciéndose la completa disolución. Esta
- 25.



solución se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida, se recogió el residuo en metanol, se evaporó de nuevo hasta sequedad y se recristalizó el residuo en dimetilformamida/metanol. Se obtuvo éster metílico de ácido 3-acetoxi-5-

5. -hidroxi-4-fenilazo-benzoico de punto de fusión 162°C.

Se disolvieron 30 g de éster metílico de ácido 3-acetoxi-5-hidroxi-4-fenilazo-benzoico en 500 cc de metanol y, después de la adición de 3 g de carbón paladiado, se hidrogenó a la presión atmosférica y a la temperatura del ambiente. Con ligero calentamiento se recogieron 2 moles de hidrógeno. Se separó por filtración el catalizador y el filtrado se concentró en vacío. La anilina formada se separó por destilación con vapor. Después del enfriamiento, se separó por filtración bajo vacío el éster metílico de ácido 4-acetamido-3,5-dihidroxi-benzoico que quedó en forma de una suspensión acuosa, se secó y se recristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo; punto de fusión 202°C-203°C.

10.

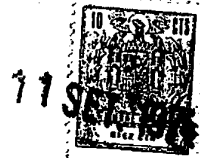
15.

Se hirvió y agitó en un condensador de reflujo, durante 17 horas, una mezcla de 11,25 g de éster metílico de ácido 4-acetamido-3,5-dihidroxi-benzoico, 12,1 g de bromuro de alilo, 15 g de carbonato potásico seco y 100 cc de acetona. Se separó la acetona por destilación, se recogió el residuo en agua/acetato de etilo y se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó. Después de recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo, se obtuvo éster metílico de ácido 4-acetamido-3,5-dialiloxi-benzoico de punto de fusión 135°C-137°C.

20.

25.

Se agitó a 50°C, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, durante 2 horas, una suspensión de 3,76 g



- de dimetilsulfona y 2,9 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 20 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se detuvo el calentamiento y se adicionaron 3,0 g de éster metílico de ácido 4-acetamido-3,5-dialiloxi-benzoico, elevándose la temperatura a 58°C. Luego se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas y se diluyó con 200 cc de agua helada. Se extrajo la solución acuosa con 50 cc de acetato de etilo, se filtró sobre carbón, se volvió ácida con ácido acético glacial y se dejó reposar en un refrigerador durante 2 horas. La 2',6'-bis(aliloxi)-4'-(metil-sulfonilacetil)-acetanilida precipitada se recrystalizó en metanol; punto de fusión 196°C-197°C.

- Se trató una suspensión de 1,7 g de 2',6'-bis-(aliloxi)-4'-(metil-sulfonil-acetil)-acetanilida en 20 cc de etanol y 20 cc de agua con una solución de 0,40 g de borohidruro sódico en 5 cc de agua, con la adición de 0,1 g de hidróxido sódico. Se agitó la mezcla durante 3 horas a la temperatura del ambiente y se evaporó hasta sequedad. Se recogió el residuo en agua, se separó por filtración bajo vacío, se secó y se recrystalizó en acetato de etilo/éter de petróleo. Se obtuvo 2',6'-bis(aliloxi)-4'-(1-hidroxil-2-metilsulfonil-etil)-acetanilida de punto de fusión 162°C.

- Se agitó a la temperatura del ambiente, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, durante 3 horas, una mezcla de 1,4 g de metilato sódico 3,75 g de beta-anilino-propionitrilo y 6,3 g de 2',6'-bis(aliloxi)-4'-(1-hidroxil-2-metilsulfonil-etil)-acetanilida en 43 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto, se vertió en 200 cc de agua



5. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con agua el extracto de acetato de etilo, se secó y se evaporó. Después de cromatografía sobre óxido de aluminio y de recristalización en etanol, se obtuvo 2',6'-bis(aliloxi)-4'-(3-anilino-2-ciano-alil)-acetanilida de punto de fusión 176°-178°C.

EJEMPLO 8

10. Se agitó a 120°C durante 60 horas una mezcla de 6,5 g de metilato sódico, 21,6 g de carbonato de guanidina y 12,8 g de alfa-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-4-morfolino-acrilonitrilo en 120 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. A continuación se diluyó la mezcla con 1,2 litros de agua y se extrajo con 2 porciones de 2 litros de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 1 litro de agua, se secó sobre sulfato de magnesio
15. y se evaporó en vacío. Después de la recristalización del residuo en metanol se obtuvo 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina de punto de fusión 215-216°C.

El material de partida se preparó como sigue:

20. Se trató durante 10 minutos, al tiempo que se agitaba a 60°C una mezcla de 8,1 g (0,15 mol) de metilato sódico y 21,0 g (0,15 mol) de beta-morfolino-propionitrilo en 100 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto con una solución de 18,1 g (0,1 mol) de 4-amino-3,5-dimetoxi-benzaldehído en 50 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto.
25. Después de agitar a 60°C durante 30 minutos, la mezcla se vertió en 1,5 litros de agua y se extrajo el precipitado con dos porciones de 1 litro de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 500 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en



5. vacío. Se obtuvieron 35 g de residuo cristalino que se trituraron con 40 cc de alcohol y, después de permanecer en reposo durante 2 horas a 4°C, se separó por filtración bajo succión, se lavó con un poco de alcohol enfriado por hielo y se secó. Se obtuvo alfa-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-4-morfolino-acrilonitrilo de punto de fusión 128°-129° C.

EJEMPLO 9

10. Se trató una solución de 1,3 g de sodio en 200 cc de alcohol absoluto con 10,3 g de carbonato de guanidina y 5 g de nitrilo de ácido 4-amino-3,5-dimetoxi-alfa-(toximetil)-cinámico y se hirvió bajo reflujo durante 48 horas. Después de la adición de 200 cc de agua se separó el alcohol en vacío y luego se extrajo la mezcla con dos 15. porciones de 500 cc de acetato de etilo. Se separó el material insoluble y se desechó. Se lavó el extracto de acetato de etilo con 200 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Se cromatografió el residuo sobre 90 g de gel de sílice (Merk) utilizando acetato de etilo/metanol (3:1). 20. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina de punto de fusión 215°-216°C (recristalización en metanol).

El material de partida se preparó como sigue:

25. Se trató una solución de 4,6 g de sodio en 400 cc de alcohol absoluto con 18,1 g de 4-amino-3,5-dimetoxi-benzaldehído y 19,8 g de beta-etoxi-propionitrilo y se hirvió bajo reflujo durante 20 horas. Luego se evaporó la mezcla hasta sequedad en vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de 1,2 litros de acetato de etilo y 300 cc



- de agua con sacudimiento. Después de la separación de las fases, se lavó el extracto de acetato de etilo con 300 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad en vacío. Se cromatografió el residuo sobre 1 kg de gel de sílice (Merck) utilizando acetato de etilo/ cloruro de metileno(1:9). Se obtuvo nitrilo de ácido 4-amino-3,5-dimetoxi-alfa-(etoximetil)-cinámico de punto de fusión 54^o-55^oC (recristalización en alcohol/agua).

EJEMPLO 10

10. Se trató una solución de 1,84 g de sodio en 200 cc de alcohol absoluto con 14,4 g de carbonato de guanidina y 8,9 g de 4'-(3-anilino-2-cianoalil)-2',6'-dimetoxiformanilida y se hirvió bajo reflujo durante 20 horas. Luego se adicionaron 200 cc de agua y se separó el alcohol en vacío.
15. Después de reposar a la temperatura del ambiente durante 2 horas, se separaron por filtración bajo succión los cristales formados, se lavaron con agua y se recristalizaron en metanol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina, de punto de fusión 215-216^oC.
20. El material de partida se preparó como sigue :
Se trató a gotas una solución (enfriada a 10^oC) de 18,1 g (0,1 mol) de 4-amino-3,5-dimetoxibenzaldehído en 210 cc de ácido fórmico al 98% con 70 cc de anhídrido acético al tiempo que se agitaba y mantenía la temperatura por debajo de 15^oC. Luego se agitó la solución durante 2 horas a la temperatura del ambiente, se trató con 80 cc de agua y se evaporó hasta sequedad en vacío. Se lavó el residuo con agua y se recristalizó en alcohol. Se obtuvo 2',6'-dimetoxi-4'-formil-formanilida, de punto de fusión
- 25.



159°-160°C.

5. Se agitó a 50°C durante 30 minutos una mezcla de 2,7 g de metilato sódico, 3,65 g de beta-anilino-propionitrilo y 4,2 g de 2',6'-dimetoxi-4'-formil-formanilida en 30 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se vertió la solución en 500 cc de agua y se extrajo la emulsión resultante con dos porciones de 500 cc de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 300 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. El residuo se recristalizó en acetato de etilo. Se obtuvo 4'-(3-anilino-2-ciano-alil)-2',6'-dimetoxi-formanilida de punto de fusión 186°-187°C.

EJEMPLO 11

15. Se trató una solución de 414 mg de sodio en 100 cc de alcohol absoluto con 3,24 g de carbonato de guanidina y 2 g de nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-4-dimetilamino-3,5-dimetoxi-hidrocinámico y se hirvió bajo reflujo durante 20 horas. Después de la adición de 50 cc de agua, se separó el alcohol en vacío. Se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua y se recristalizó en metanol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(4-dimetilamino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina de punto de fusión 218°-219°C.

El material de partida se preparó como sigue:

25. Se instilaron durante 30 minutos, mientras se agitaba a la temperatura del ambiente, 48 g de sulfato de dimetilo a una suspensión de 40 g de éster metílico de ácido 4-amino-3,5-dimetoxi-benzoico y 130 g de carbonato potásico anhidro en 1,7 litros de tetrahidrofurano anhidro. Se hirvió la mezcla bajo reflujo durante 18 horas al tiempo que



- se agitaba. Se evaporó el tetrahidrofurano en vacío y se trató el residuo con 600 cc de agua. Se extrajo el producto precipitado con dos porciones de 600 cc de acetato de etilo y se lavó el extracto con dos porciones de 300 cc de agua,
5. se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Se cromatografió el residuo sobre 1,5 kg de gel de sílice (Merk) utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo(9:1) Se obtuvo éster metílico de ácido 4-dimetilamino-3,5-dimetoxi-benzoico de punto de fusión 71^o-72^oC (recristalización en ciclohexano).
- 10.

- Se agitó a 50^oC, durante 3 horas, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, una suspensión de 21,6 g de dimetilsulfona y 7,7 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 80 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se enfrió la mezcla a 30^oC y se adicionaron 15,6 g de éster metílico de ácido 4-dimetilamino-3,5-dimetoxi-benzoico. Después de agitar a la temperatura del ambiente durante 4 horas, se adicionaron 500 cc de agua y se volvió neutra la solución con ácido acético glacial. Se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua, se secó y se recristalizó en acetato de etilo/ciclohexano. Se obtuvo 4'-dimetilamino-3',5'-dimetoxi-2-metilsulfonil-acetofenona de punto de fusión 111^o-112^oC.
- 15.
- 20.

- Se agitó a la temperatura del ambiente durante 16 horas una suspensión de 24 g de 4'-dimetilamino-3',5'-dimetoxi-2-metilsulfonil-acetofenona y 12,1 g de borohidruro sódico en 260 cc de alcohol, resultando una solución. Después de la adición de 260 cc de agua, se evaporó el alcohol en vacío. Se separó por filtración bajo succión el precipitado,
- 25.



se lavó con agua y se recristalizó en acetato de etilo. Se obtuvo alcohol 4-dimetilamino-3,5-dimetoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencilico, de punto de fusión 147-148°C.

- Se agitó a 50°C; bajo nitrógeno, durante 2 horas,
5. una mezcla de 3,3 g de metilato sódico, 8,9 g de beta-anilino-propionitrilo y 15,7 g de alcohol 4-dimetilamino-3,5-dimetoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencilico en 40 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se vertió la mezcla en 400 cc de agua y se extrajo la emulsión resultante con dos porciones de 400 cc de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 200 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Después de la recristalización del residuo en acetato de etilo se
10. obtuvo nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-4-dimetilamino-3,5-dimetoxi-hidrocinámico de punto de fusión 130°C-132°C.
- 15.

EJEMPLO 12

- Se trató una solución de 1,29 g (56 mmol) de sodio en 200 cc de alcohol absoluto con 10 g (56 mmol) de carbonato de guanidina y 6 g (18,6 mmol) de nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-3,5-dimetoxi-4-metilamino-hidrocinámico y se hirvió bajo reflujo durante 20 horas. A continuación se adicionaron 200 cc de agua y se evaporó el alcohol en vacío. Después de permanecer en reposo a la temperatura del ambiente durante 2 horas, se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua y se recristalizó en alcohol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(3,5-dimetoxi-4-metilamino-bencil)-pirimidina de punto de fusión 204°C.
- 20.
- 25.

El material de partida se preparó como sigue :

Se trató durante 30 minutos una solución de 50,6



- g de éster metílico de ácido 4-amino-3,5-dimetoxi-benzoico en 1 litro de piridina absoluta con 82 g de cloruro de carb_o benzoxilo al tiempo que se agitaba y enfriamiento por hielo. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 20
5. horas. Se evaporó la piridina en vacío y se trató el resi-
duo con 1 litro de agua y ácido clorhídrico 3-N hasta obte-
ner una reacción fuertemente ácida. Se extrajo la emulsión
resultante con dos porciones de 1,5 litros de acetato de
etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos por-
ciones de 800 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio
10. y se evaporó en vacío. Después de la recristalización del
residuo en acetato de etilo se obtuvo éster bencílico de
ácido 2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-carbanílico de pun-
to de fusión 132°-133°C.
15. Se agitó a la temperatura del ambiente durante 4
horas una suspensión de 34,2 g de éster bencílico de ácido
2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-carbanílico y 5,8 g de hi-
druro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 300 cc de dime
tilformamida absoluta. Se trató la solución resultante con
20. 17 g de yoduro metílico, mientras se agitaba y con enfria-
miento con hielo. Después de agitar a la temperatura del am
biente durante 1 hora, se separó la dimetilformamida en va-
cío a 60°C. Luego se adicionó 1 litro de agua al residuo y
se extrajo la emulsión con dos porciones de 2 litros de ace-
tato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con dos por-
ciones de 1 litro de agua, se secaron sobre sulfato de mag-
nesio y se evaporaron en vacío. Después de recristalización
del residuo en alcohol se obtuvo éster bencílico de ácido
2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-N-metil-carbanílico de pun



to de fusión 130-131°C.

5. Se hidrogenó una suspensión de 33,5 g de éster bencílico de ácido 2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-N-metil-carbanílico en 1 litro de metanol y en presencia de 1,5 g de carbón paladiado (5%) hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se calentó la suspensión hasta ebullición y se filtró. Se evaporó el filtrado en vacío y se reocrystalizó el residuo en ciclohexano. Se obtuvo éster metílico de ácido 3,5 dimetoxi-4-metilamino-benzoico de punto de fusión 49-51°C.

10. Se agitó a 50°C durante 4 horas, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, una suspensión de 44,2 g de dimetilsulfona y 16 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 150 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se adicionaron 30,4 g de éster metílico de ácido 3,5-dimetoxi-4-metilamino-benzoico y se agitó la mezcla a 80°C durante 10 minutos a 25°C durante 30 minutos. Luego se disolvió la mezcla en 600 cc de agua y se volvió neutra la solución mediante la adición de ácido acético glacial. Se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua, se secó y se reocrystalizó en acetato de etilo. Se obtuvo 3',5'-dimetoxi-4'-metilamino-2-metilsulfonil-acetofenona de punto de fusión 98-99°C.

20. Se agitó a la temperatura del ambiente durante 16 horas una suspensión de 31 g de 3',5'-dimetoxi-4'-metilamino-2-metilsulfonil-acetofenona y 16,3 g de borohidruro sódico en 600 cc de etanol. Se diluyó la solución con 600 cc de agua y se separó el alcohol por destilación en vacío. Se separaron por filtración bajo succión los cristales forma-



dos, se lavaron con agua y se secaron. Se obtuvo alcohol 3,5-dimetoxi-4-metilamino-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencilico de punto de fusión 141^o-142^oC.

- Se agitó a 50^oC, bajo nitrógeno y durante 30 minutos una mezcla de 2,7 g de metilato sódico, 7,3 g de beta-anilino-propionitrilo y 12 g de alcohol 3,5-dimetoxi-4-metilamino-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencilico en 100 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto y luego se vertió en 1 litro de agua. Se extrajo la emulsión resultante con dos porciones de 1 litro de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 500 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Después de la recristalización del residuo en acetato de etilo se obtuvo nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-3,5-dimetoxi-4-metilamino-hidrocinámico de punto de fusión 150^o-152^oC.

EJEMPLO 13

- Se trató una solución de 4,3 g de sodio en 1 litro de alcohol absoluto con 33,6 g de carbonato de guanidina y 21 g de nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-4-etilamino-3,5-dimetoxi-hidrocinámico y se hirvió bajo reflujo durante 20 horas. Después del enfriamiento, se adicionó 1 litro de agua y se separó el alcohol en vacío. Se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua y se recristalizó en alcohol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(4-etilamino-3,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina de punto de fusión 186^o-188^oC.

El material de partida se preparó como sigue :

Se agitó a la temperatura del ambiente y durante 4 horas una suspensión de 103 g de éster bencilico de ácido



2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-carbanílico y 17,3 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 1 litro de dimetilformamida absoluta y se trató a continuación con 56,2g de yoduro de etilo, al tiempo que se agitaba y con enfriamiento por hielo. Después de agitar a la temperatura del ambiente durante 30 min., se separó la dimetilformamida a 60°C en vacío. Luego se adicionó 1 litro de agua al residuo y se extrajo la mezcla con dos porciones de 1,5 litros de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con 2 porciones de 700cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Después de recristalización del residuo en alcohol se obtuvo éster bencílico de ácido N-etil-2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-carbonílico de p. de f. 85°-86°C.

Se hidrogenó una suspensión de 77,5 g de éster bencílico de ácido N-etil-2,6-dimetoxi-4-(metoxi-carbonil)-carbanílico en 1 litro de metanol y en presencia de 2 g de carbón paladiado (5%) hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se calentó la suspensión hasta ebullición y se filtró. Se evaporó el filtrado en vacío. Después de la recristalización del residuo en ciclohexano, se obtuvo éster metílico de ácido 4-etilamino-3,5-dimetoxi-benzoico de punto de fusión 50°-51°C.

Se agitó a 50°C, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, durante 4 horas, una suspensión de 58,4 g de dimetilsulfona y 21,2 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 200 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Luego se adicionaron 42,6 g de éster metílico de ácido 4-etilamino-3,5-dimetoxi-benzoico y se agitó la mezcla a 80°C durante 10 minutos y, a continuación, se disolvió en 1



- litro de agua. Se volvió neutra la solución con ácido acético glacial. Se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua, se secó y se recrystalizó en acetato de etilo. Se obtuvo 4'-etilamino-3',5'-dimetoxi-2-metilsulfonil-acetofenona de punto de fusión 129°-130°C.
- 5.
- Se agitó a la temperatura del ambiente durante 20 horas una suspensión de 48 g de 4'-etilamino-3',5'-dimetoxi-2-metilsulfonil-acetofenona y 23,0 g de borohidruro sódico en 1 litro de alcohol, resultando una solución. Después de la adición de 1 litro de agua, se evaporó el alcohol en vacío. Se separaron los cristales formados por filtración bajo succión, se lavaron con agua y se secaron. Se obtuvo alcohol 4-etilamino-3,5-dimetoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencilico de punto de fusión 121°-122°C.
- 10.
- Se agitó bajo nitrógeno a 50°C, durante 20 minutos, una mezcla de 8,9 g de metilato sódico 24,1 g de beta-anilino-propionitrilo y 41,5 g de alcohol 4-etilamino-3,5-dimetoxi-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencilico en 200 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se vertió la mezcla en 2 litros de agua y se lavó la emulsión resultante con dos porciones de 1 litro de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Después de la recrystalización del residuo en acetato de etilo se obtuvo nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-4-etilamino-3,5-dimetoxi-hidrocinámico de punto de fusión 128°-130°C.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 14

Se trató una solución de 1,95 g de sodio en 500 cc de alcohol absoluto con 15,3 g de carbonato de guanidina y 9,3 g de nitrilo de ácido 4-amino-alfa-(anilino-metilen)-



- 3,5-dimetil-hidrocinnámico y se hirvió bajo reflujo durante 40 horas. Se adicionaron 500 cc de agua y se separó el alcohol en vacío. Se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua y se recristalizó en metanol. Se
5. obtuvo 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-pirimidina de punto de fusión 258-260°C.

El material de partida se preparó como sigue :

- Se agitó a 50°C, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, durante 3 horas, una suspensión de 33 g de dimetilsulfona y 11 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 160 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Luego se adicionaron 18 g de éster metílico de ácido 4-amino-3,5-dimetil-benzoico. Se agitó la mezcla a 80°C durante 30 minutos y a la temperatura del ambiente durante 1 hora y luego se disolvió en 400 cc de agua. Se hizo neutra la solución con ácido acético glacial y se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua, se secó y se recristalizó en acetato de etilo. Se obtuvo 4'-amino-3',5'-dimetil-2-metilsulfonil-acetofenona de punto de fusión 179-180°C.
- 10.
- 15.
- 20.

- Se agitó a la temperatura del ambiente durante 20 horas una suspensión de 16,5 g de 4'-amino-3',5'-dimetil-2-metilsulfonil-acetofenona y 10,6 g de borohidruro sódico en 500 cc de alcohol, resultando una solución. Después de la adición de 500 cc de agua, se evaporó el alcohol en vacío y se extrajo la mezcla con dos porciones de 1 litro de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 500 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Después de la cristalización
- 25.



del residuo en éter se obtuvo alcohol 4-amino-3,5-dimetil-
-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencilico de punto de fusión
146°-148°C.

5. Se trató una solución de 14,6 g de alcohol 4-amino-
-3,5-dimetil-alfa-(metil-sulfonil-metil)-bencilico en 50 cc
de sulfóxido de dimetilo absoluto con 1,17 g de amida sódica,
se agitó durante 2 horas a la temperatura del ambiente,
se diluyó con 500 cc de agua y se extrajo con dos porciones
de 500 cc de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato
10. de etilo con dos porciones de 200 cc de agua y se evaporó
en vacío. Después de la recristalización del residuo en ciclohexano se obtuvo 4-amino-3,5-dimetil-benzaldehído de punto de fusión 75°-76°C.

15. Se trató bajo nitrógeno y durante 10 minutos una
mezcla de 1,38 g de metilato sódico y 3,8 g de 4-amino-3,5-
-dimetil-benzaldehído en 30 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto con una solución de 3,72 g de beta-anilino-propionitrilo en 30 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto mientras se agitaba a 55°C y luego se agitó durante 1 hora a 70°C. Se vertió la solución en 1 litro de agua y se extrajo la emulsión resultante con dos porciones de 500 cc de acetato de etilo.
20. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 300 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad en vacío. Después de la recristalización
25. del residuo en acetato de etilo se obtuvo nitrilo de ácido 4-amino-alfa-(anilino-metilen)-3,5-dimetil-hidrocinamico de punto de fusión 165-167°C.

EJEMPLO 15

Se trató una solución de 0,69 g de sodio en 100 cc



de alcohol absoluto con 5,4 g de carbonato de guanidina y 3 g de nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-4-dimetilamino-3,5-dimetil-hidrocinnámico y se hirvió bajo reflujo durante 20 horas. Se adicionaron 200 cc de agua y se evaporó el alcohol en vacío. Se separaron los cristales formados por filtración bajo succión, se lavaron con agua y se recrystalizaron en alcohol. Se obtuvo 2,4-diamino-5-(4-dimetilamino-3,5-dimetil-bencil)-pirimidina de punto de fusión 162°-163°C.

El material de partida se preparó como sigue :

10. Se instilaron, durante 20 minutos, 50,4 g (0,4 mol) de sulfato de dimetilo a una suspensión de 18 g de éster metílico de ácido 4-amino-3,5-dimetil-benzoico y 69 g de carbonato potásico en 1 litro de tetrahidrofurano absoluto mientras se agitaba a la temperatura del ambiente. Se hirvió la mezcla en reflujo durante 18 horas, el tiempo que se agitaba, y luego se filtró. Se evaporó el filtrado hasta sequedad en vacío. Se trató el residuo con 500 cc de agua y luego se extrajo con dos porciones de 300 cc de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 150 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Se cromatografió el residuo en 500 g de gel de sílice (Merck) utilizando cloruro de metileno. Se obtuvo éster metílico de ácido 4-dimetilamino-3,5-dimetil-benzoico en forma de un aceite incoloro.
20. Se agitó a 50°C, bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad durante 3 horas una suspensión de 24,5 g de dimetilsulfona y 9,1 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 50 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto y luego se trató con 16 g de éster metílico de ácido 4-dimetilamino-



-3,5-dimetil-benzoico. Se agitó la mezcla a 80°C durante 45 minutos, se enfrió y se disolvió en 300 cc de agua. Se hizo neutra la solución con ácido acético glacial. Se separó el precipitado por filtración bajo succión, se lavó con agua y se recristalizó en alcohol. Se obtuvo 4'-dimetilamino-3', 5'-dimetil-2-metilsulfonil-acetofenona de punto de fusión 132°-133°C.

Se agitó a la temperatura del ambiente durante 20 horas una suspensión de 12 g de 4'-dimetilamino-3',5'-dimetil-2-metilsulfonil-acetofenona y 6,6 g de borohidruro sódico en 300 cc de alcohol, resultando una solución. Después de la adición de 300 cc de agua se separó el alcohol en vacío. Los cristales formados se separaron por filtración bajo succión, se lavaron con agua y se secaron. Se obtuvo alcohol 4-dimetilamino-3,5-dimetil-alfa-(metil-sulfonil-metil)-bencilico de punto de fusión 133°-134°C.

Se agitó a 50°C durante 30 minutos una mezcla de 1,3 g de metilato sódico, 3,5 g de beta-anilino-propionitrilo y 4,8 g de alcohol 4-dimetilamino-3,5-dimetil-alfa-(metilsulfonil-metil)-bencilico en 30 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se vertió la solución en 1 litro de agua y se extrajo con dos porciones de 500 cc de acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con dos porciones de 300 cc de agua y se evaporó en vacío. Después de la recristalización del residuo en acetato de etilo se obtuvo nitrilo de ácido alfa-(anilino-metilen)-4-dimetilamino-3,5-dimetil-hidrocinamico de punto de fusión 195°-196°C.

EJEMPLO 16

Formulación por pastilla :

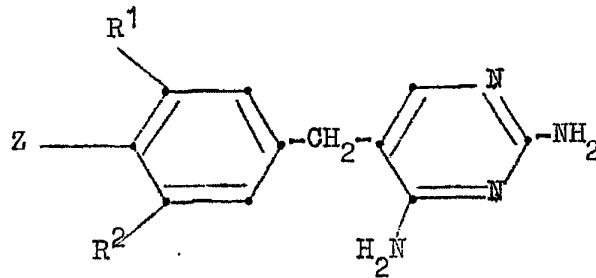


	diclorhidrato de 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina	101,2 mg
	Sulfametoxazol	400 mg
	Almidón de maiz	142 mg
5.	Talco	5 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,8 mg</u>
	Peso total	650,0 mg

REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 13057/73 del 12 de septiembre de 1973.

15. 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de bencilpirimidina de la fórmula general.



20. en la que

R¹ y R² representan cada uno, independientemente un grupo de alquilo de C₁₋₃, alcoxilo de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₃ o alqueniloxilo de C₂₋₃.

25. Z representa un grupo nitro, amino, pirrolo, pirrolidino piperidino, -NHR⁴, -N(R⁴), -NHR⁵, -N(R⁴)(R⁵), -NR⁴COOR⁴, -NHCOOR⁴, -NHCONHR³, -NHCSNHR³,

30. R⁴ representa un grupo de alquilo de C₁₋₃ o alquenilo de C₂₋₃.

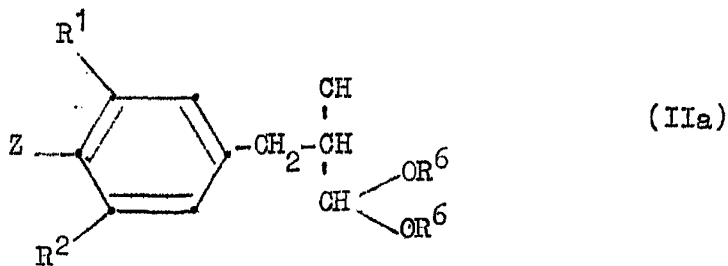


R⁵ representa un grupo de acilo

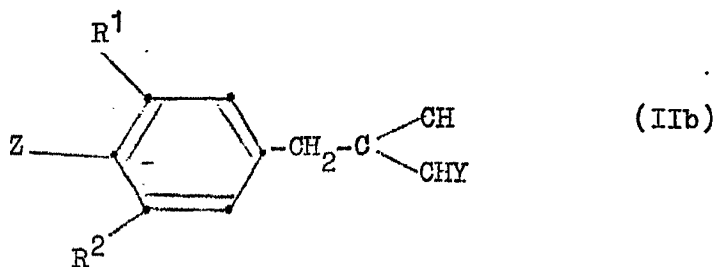
R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de C₁₋₃ o alqueno de C₂₋₃,

y sus sales, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar

5. un compuesto de la fórmula general



o bien



en donde

20. R⁶ representa un grupo de alquilo inferior o los dos símbolos R⁶ juntos representan un grupo de alquilo inferior,

25. Y representa un grupo partiente y Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado antes indicado, con guanidina y convertir, si se desea un compuesto obtenido de la fórmula I en una sal.

2.-Un procedimiento para la preparacion de derivados de bencilpirimidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva compuesta de 45 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.



1974

Madrid, a 11 de septiembre de 1974

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA