



(10) ES	(11) NUMERO 443790	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 23 DIC. 1975	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 17887/74	(32) FECHA 24-12-74	(33) PAIS SUIZA
--	------------------------	--------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENCILPIRIDINA"

(71) SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN- LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)

Ivan KOMPIS,
Gérald REY-BELLET,
Guido ZANETTI.

(73) TITULAR (ES)

F. HOFFMANN- LA ROCHE & CIE., S.A.

(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

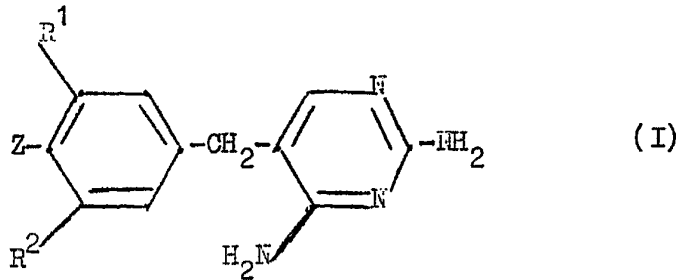
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de bencilpirimidina. Más particularmente, el invento se refiere a derivados de bencilpirimidina, a un procedimiento para su preparación y a las composiciones bactericidas que los contienen.

5.

Los derivados de bencilpirimidina proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general

10.



15.

en la que

R^1 y R^2 representan cada uno, independientemente, un grupo de amino, pirrolo opcionalmente substituído por alquilo de C_{1-3} , pirrolidino, piperidino, $-NHR^3$, $-N(R^3)_2$, $-NHR^4$, $-N(R^3)(R^4)$, $-NR^3COOR^3$, $-NHCOOR^3$, $-NHCONHR^3$,

20.

R^3 representa un grupo de alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} ,

R^4 representa un grupo de acilo,

25.

Z representa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo de pirrolo, pirrolidino, piperidino o morfolino o un grupo R^3 , OR^3 o $-N(R^3)_2$,

y sus sales.

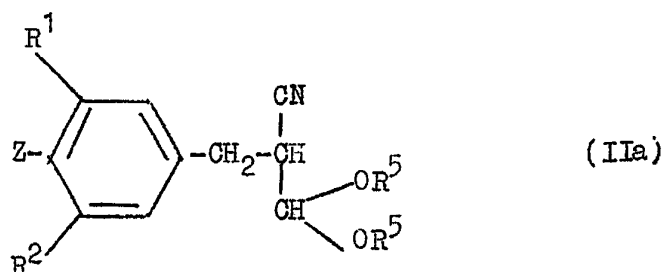
- Los términos " C_{1-4} " y " C_{2-4} " utilizados en esta descripción denotan que los grupos que poseen este sufixo contienen de 1 a 4 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos de alquilo, alcoxilo, alquenilo y alqueniloxilo pueden ser de cadena lineal o ramificada y contienen convenientemente, un bajo número de átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos son metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo terciario, metoxilo, etoxilo, propoxilo e isopropoxilo, vinilo y alilo, y viniloxilo y aliloxilo.
- 5.
10. Los grupos de acilo se derivan, de preferencia, de ácidos alifático-carboxílicos inferiores o de ácidos sulfónicos. Los grupos de acilo preferidos se derivan de ácidos alifático-monocarboxílicos de C_{1-4} (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo y etoxiacetilo) y de ácidos sulfónicos alifáticos (por ejemplo mesilo).
- 15.

- Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I anterior comprende aquellos en donde R^1 y R^2 representa cada uno, independientemente, un grupo de amino, pirrolo, pirrolidino, piperidino, $-NHR^3$ o $-N(R^3)_2$, R^3 representa un grupo de alquilo de C_{1-4} o alquenilo de C_{2-4} y Z representa un átomo de cloro o bromo o el grupo R^3 o OR^3 .
- 20.

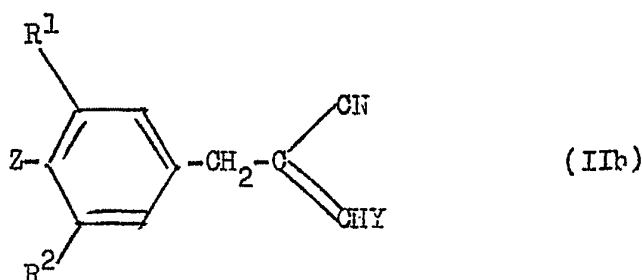
- Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los derivados de bencilpirimidina antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan haciendo reaccionar con guanidina un compuesto de la fórmula general
- 25.
-

5.

6



10.



en la que

15. R^5 representa un grupo de alquilo inferior o ambos R^5 juntos representan un grupo de alquileno inferior,

Y representa un grupo partiente y

R^1 , R^2 y Z tienen el significado antes indicado,

y, si se desea convirtiendo un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

20.

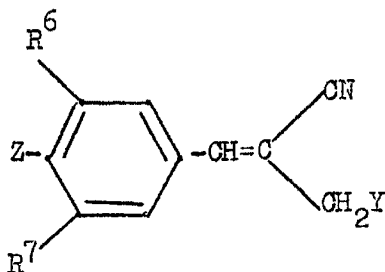
Según la presente invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IIa o IIb con guanidina. El símbolo Y en un compuesto de la fórmula IIb representa un grupo partiente. Ejemplos de estos grupos partientes son los grupos etéreos (por ejemplo, grupos de alcoxilo inferior como metoxilo y etoxilo), grupos tioetéreos (por ejemplo grupos de alquiltio inferior) o grupos amínicos derivados de aminas primarias o secundarias. Ejemplos de estos grupos amínicos son i) grupos derivados de aminas primarias alifáticas, aril-alifáticas o aromáticas tales

25.

- como alquilamino inferior, bencilamino y arilamino (por ejemplo naftilamino), pero especialmente feniltiamino (anilino) que pueden comportar en el anillo fenílico uno o más substituyentes de halógeno, alquilo inferior o alcóxilo inferior, o ii) grupos derivados de aminas secundarias alifáticas, aromáticas o heterocíclicas tales como
5. 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], pirrolidino, piperidino, piperacino y morfolino. Un grupo partiente especialmente preferido es el grupo de anilino.
- 10.

- La reacción de un compuesto de la fórmula IIa o IIb con guanidina puede llevarse a cabo según métodos de por sí conocidos; por ejemplo, tal como se describe en las patentes belgas núms. 594,131, 671,982 y 746,846. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo metanol o etanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o N-metilpirazolona a una temperatura en la gama aproximada de 25°C a 200°C, de preferencia a 50°C-170°C.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula IIb pueden formarse in situ bajo las condiciones de la reacción a partir del compuesto tautomérico de la fórmula general
- 25.
-



5.

en donde

R^6 , R^7 , Z e Y tienen el significado antes indicado.

10.

Los compuestos de las fórmulas IIb y IIc pueden presentarse en forma de isómeros cis o trans o de mezclas de éstos.

15.

Los materiales de partida utilizados en el presente procedimiento en tanto que no sean nuevos o no se describen a continuación, pueden prepararse de modo análogo al descrito en los ejemplos que siguen según los métodos que se ofrecen en la tabla siguiente en donde R^1 , R^2 , Y y Z, tienen el significado antes indicado :

T A B L A

Material de partida	Preparado a partir de	Reaccion	Literatura
IIb IIc		Condensación en medio fuertemente alcalino	Descripciones de patentes belgas núms. 594.131, 746,846
IIa	IIb	adición de alcohol	

Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sales de adición de ácido, especialmente aquellas que son habituales 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 maloico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.)

- 5.
10. Los derivados de bencilpirimidina proporcionados por este invento (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) poseen actividad bactericida. Estos derivados inhiben la dihidrofolato-reductasa bacteriana y potencian la actividad bactericida de las sulfonamidas tales como, por
15. ejemplo, sulfisoxazol, sulfadimetoxina, sulfametoxazol, 4-sulfanilamido-5,6-dimetoxi-pirimidina, 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-pirimidina, sulfaquinoxalina, sulfadiacina, sulfamonometoxina, 2-sulfanilamido-4,5-dimetil-isoxazol y otros inhibidores de enzimas que están implicados en la biosíntesis de ácido fólico como, por ejemplo, derivados de pteridina.
- 20.

En la medicina humana puede utilizarse una combinación de uno o más de los presentes derivados de bencilpirimidina con sulfonamidas en forma apta para administración oral, rectal o parenteral. La relación de un compuesto de la fórmula I con respecto a 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.

25.

Así pues, por ejemplo, una pastilla puede conte-

ner 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) 40 mg de un compuesto de la fórmula I y 200 mg de sulfametoxazol.

5.

Los compuestos de la fórmula I poseen una elevada actividad bactericida y un pronunciado efecto sinérgico en combinación con sulfonamidas. Poseen también una buena compatibilidad.

10.

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

EJEMPLO 1

Se trató con 6,33 g de clorhidrato de guanidina y 7,35 g de nitrilo de ácido alfa-(anilinetileno)-3,5-bis-(dimetilamino)-4-metilhidrocinnámico una solución de 1,5 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo durante 20 horas. Luego se diluyó la mezcla con 180 cc de agua y se excluyó el etanol en vacío. Se separó por filtración bajo succión la 2,4-diamino-5-[3,5-bis-(dimetilamino)-4-metilbencil]-pirimidina precipitada, se la lavó con agua y se la recristalizó a partir de etanol; punto de fusión: 191-192°C.

15.

20

El material de partida se preparó de la manera siguiente :

25.

Se hirvió durante 20 horas en reflujo y con agitación una mezcla de 27 g de 3,5-diamino-4-metilbenzoato de metilo, 75,6 g de sulfato de dimetilo, 207 g de carbonato potásico seco y 1000 cc de acetona. Después del enfriamiento se separaron por filtración las sales inorgáni-

- cas de la solución, se excluyó la acetona en vacío, se trató el residuo con 200 cc de agua, se extrajo dos veces con 200 cc de acetato de etilo cada vez el aceite precipitado, se lavó con agua la solución de acetato de etilo, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó. Quedó un aceite, del que, por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (9:1), se aisló en forma de aceite 3,5-bis(dimetilamino)-4-metilbenzoato de metilo. El clorhidrato fundió a 216°C (en etanol/éter).
- 5.
- 10.

- Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C durante 2 horas una suspensión de 18,8 g de dimetilsulfona y 3,6 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 80 cc de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron luego 23,6 g de 3,5-bis(dimetilamino)-4-metilbenzoato de metilo y se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante hora y media. Se diluyó la solución con 400 cc de agua y se la extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo, combinadas, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío, hasta sequedad. Después de recrystalizar el residuo a partir de metanol, se obtuvo 3',5'-bis(dimetilamino)-4'-metil-2-(metilsulfonil)-acetofenona, de punto de fusión 161-163°C.
- 15.
- 20.

- Se agitó durante 2 horas a la temperatura del ambiente una suspensión de 4,75 g de 3',5'-bis(dimetilamino)-4'-metil-2-metilsulfonilacetofenona y 0,20 g de borohidruro sódico en 200 cc de etanol. Se diluyó la solución con 100 cc de agua, se la enfrió, se separó por filtración bajo succión el alcohol 3,5-bis-(dimetilamino)-4-
- 25.

-metil-alfa-[(metilsulfonyl)-metil]benzílico precipitado y se le recrystalizó a partir de etanol; punto de fusión: 163-164°C.

5. Con exclusión de la humedad, se agitó a 40°C durante 5 horas una mezcla de 1,8 g de metilato sódico, 4,8 g de beta-anilinopropionitrilo y 9,0 g de alcohol 3,5-bis(dimetilamino)-4-metil-alfa-[(metilsulfonyl)-metil]benzílico en 20 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vertió la mezcla en 250 cc de agua y la emulsión que se produjo se extrajo tres veces con 300 cc de acetato de etilo. Se combinaron las fases de acetato de etilo, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo nitrilo de ácido alfa-(anilinometileno)-3,5-bis(dimetilamino)-4-metilhidrocinnámico se recrystalizó de metanol y fundió a 151-152°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2

- Se trató con 7,04 g de clorhidrato de guanidina y 9,2 g de 5'-(3-anilino-2-cloroalil)-3'-dimetilamino-2'-metoxi-N-metilacetanilida una solución de 1,7 g de sodio en 110 cc de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo durante 20 horas. Luego se separó el alcohol en vacío, se recogió el residuo en agua, se separó por filtración bajo succión la materia sólida y se recrystalizó a partir de etanol. La 5'-[(2,4-diamino-5-pirimidinil)metil]-3'-dimetilamino-2'-metoxi-N-metilacetanilida fundió a 220-222°C.
- 20.
- 25.

El material de partida se preparó de la manera siguiente :

Se hirvió en reflujo y con agitación durante 16 horas una mezcla de 29,4 g de 3,5-diamino-4-metoxibenzoato

- to de metilo, 57,3 cc de sulfato de dimetilo, 207 g de carbonato potásico seco y 1000 cc de acetona. Después del enfriamiento, se filtró la solución para separar las sales inorgánicas, se separó la acetona en vacío, se trató
5. el residuo con 200 cc de agua, se extrajo dos veces con 300 cc de acetato de etilo cada vez el aceite precipitado, se lavó con agua la solución de acetato de etilo, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó. Se obtuvo un aceite, del que, por cromatografía en columna sobre gel
10. de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (9:1), se aislaron 3-dimetilamino-5-metilamino-p-anisoato de metilo y 3,5-bis(dimetilamino)-p-anisoato de metilo.
- Se calentaron durante una hora en un baño de vapor 25 g de 3-dimetilamino-5-metilamino-p-anisoato de
15. metilo y 100 cc de anhídrido acético. Se separó en vacío el exceso de anhídrido y se recristalizó el residuo a partir de éter de petróleo de punto de ebullición alto. El 3-dimetilamino-5-(N-metilacetamido)-p-anisoato de metilo fundió a 88^o-89^oC.
20. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50^oC durante 2 horas una suspensión de 7,05 g de dimetilsulfona y 2,4 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 18 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se añadieron 6,95 g de 3-dimetilamino-5-(N-metilacetamido)-p-anisoato
25. de metilo y se agitó la mezcla durante una hora a la temperatura del ambiente. Se diluyó la solución con 100 cc de agua, se la acidificó con ácido acético y se la extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases de acetato de etilo, se lavaron con agua, se secaron

sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío; hasta sequedad. Después de recristalizar el residuo a partir de metanol, la 3'-dimetilamino-2'-metoxi-N-metil-5'-[(metilsulfonil)acetil]acetanilida fundió a 174^o-176^oC.

5. Se agitó a 20^oC durante 1½ hora una suspensión de 10,9 g de la 3'-dimetilamino-2'-metoxi-N-metil-5'-[(metilsulfonil)acetil]acetanilida y 0,40 g de borohidruro sódico en 50 cc de etanol acuoso al 85%, se hizo neutra con ácido acético y se la concentró en vacío. El aceite precipitado se extrajo con acetato de etilo, se evaporó la solución de acetato de etilo y se recristalizó el residuo a partir de acetato de etilo/éter de petróleo. La 3'-dimetilamino-5'-[1-hidroxi-2-(metilsulfonil)etil]-2'-metoxi-N-metilacetanilida fundió a 118-119^oC.
10. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50^oC durante 5 horas una mezcla de 10,6g de 3'-dimetilamino-5'-[1-hidroxi-2-(metilsulfonil)etil]-2'-metoxi-N-metilacetanilida, 1,8g de metilato sódico y 4,8g de beta-anilino-propionitrilo en 20cc de agua, se extrajo con acetato de etilo el aceite precipitado, se secó sobre sulfato sódico la solución de acetato de etilo y se evaporó. Mediante purificación del residuo sobre óxido de aluminio con benceno y recristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo se obtuvo 5'-(3-anilino-2-oxianilil)-3'-dimetilamino-2'-metoxi-N-metilacetanilida, de punto de fusión 176^o-178^oC.
15. Se agitó a 20^oC durante 1½ hora una suspensión de 10,9 g de la 3'-dimetilamino-2'-metoxi-N-metil-5'-[(metilsulfonil)acetil]acetanilida y 0,40 g de borohidruro sódico en 50 cc de etanol acuoso al 85%, se hizo neutra con ácido acético y se la concentró en vacío. El aceite precipitado se extrajo con acetato de etilo, se evaporó la solución de acetato de etilo y se recristalizó el residuo a partir de acetato de etilo/éter de petróleo. La 3'-dimetilamino-5'-[1-hidroxi-2-(metilsulfonil)etil]-2'-metoxi-N-metilacetanilida fundió a 118-119^oC.
20. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50^oC durante 5 horas una mezcla de 10,6g de 3'-dimetilamino-5'-[1-hidroxi-2-(metilsulfonil)etil]-2'-metoxi-N-metilacetanilida, 1,8g de metilato sódico y 4,8g de beta-anilino-propionitrilo en 20cc de agua, se extrajo con acetato de etilo el aceite precipitado, se secó sobre sulfato sódico la solución de acetato de etilo y se evaporó. Mediante purificación del residuo sobre óxido de aluminio con benceno y recristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo se obtuvo 5'-(3-anilino-2-oxianilil)-3'-dimetilamino-2'-metoxi-N-metilacetanilida, de punto de fusión 176^o-178^oC.
25. Se agitó a 20^oC durante 1½ hora una suspensión de 10,9 g de la 3'-dimetilamino-2'-metoxi-N-metil-5'-[(metilsulfonil)acetil]acetanilida y 0,40 g de borohidruro sódico en 50 cc de etanol acuoso al 85%, se hizo neutra con ácido acético y se la concentró en vacío. El aceite precipitado se extrajo con acetato de etilo, se evaporó la solución de acetato de etilo y se recristalizó el residuo a partir de acetato de etilo/éter de petróleo. La 3'-dimetilamino-5'-[1-hidroxi-2-(metilsulfonil)etil]-2'-metoxi-N-metilacetanilida fundió a 118-119^oC.

EJEMPLO 3

Se trató con 7,04 g de clorhidrato de guanidina y 8,5 g de alfa-(anilino, etilen)-3,5-bis-(dimetilamino)-

- 4-metoxihidrocina monitrilo una solución de 1,7 g de sodio en 110 cc de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo durante 20 horas. Luego se separó el alcohol en vacío, se recogió el residuo en agua, se separó por filtración bajo succión el material sólido y se le recrystalizó de etanol. La 2,4-diamino-5-[3,5-bis-(dimetilamino)-4-metoxibencil]pirimidina fundió a 207^a-208^aC.
- 5.

El material de partida se preparó de la manera siguiente :

10. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50^aC durante 2 horas una suspensión de 3,6 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y 9,4 g de dimetilsulfona en 40 cc de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron luego 12,6 g de 3,5-bis(dimetilamino)-p-anisato de metilo (obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 2) y se agitó la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente. Se diluyó la solución con 200 cc de agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua la solución de acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Después de la recrystalización del residuo a partir de acetato de etilo/éter de petróleo, la 3',5'-bis(dimetilamino)-4'-metoxi-2'-metilsulfonilacetofenona fundió a 103^a-104^aC.
- 15.
- 20.

25. Se agitó a la temperatura del ambiente durante una hora y media una suspensión de 5,04 g de la 3',5'-bis(dimetilamino)-4'-metoxi-2'-metilsulfonilacetofenona y 0,20 g de borohidruro sódico en 10 cc de etanol acuoso al 70%, se la enfrió, se separó por filtración bajo succión la materia sólida y se la recrystalizó de metanol. El alcohol 3,5-bis(dimetilamino)-4-metoxi-alfa-[(metilsulfonil)-metil]

bencílico fundió a 161^o-162^oC.

5. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50^oC durante 5 horas una mezcla de 9,76 g del alcohol 3,5-bis-(dimetilamino)-4-metoxi-alfa-[(metilsulfonil)-metil]bencílico, 1,8 g de metilato sódico y 4,8 g de beta-anilinopropionitrilo en 20 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vertió la mezcla en 250 cc de agua, se extrajo con acetato de etilo el aceite precipitado, se secó sobre sulfato sódico la solución de acetato de etilo y se la evaporó. Mediante
10. la recristalización del residuo a partir de éter de petróleo de punto de ebullición alto se obtuvo el alfa-(anilinometilen)-3,5-bis(dimetilamino)-4-metoxihidrocinaonitrilo, de punto de fusión 103^o-105^oC.

EJEMPLO 4

15. Se trató con 7,04 g de clorhidrato de guanidina y 8,6 g de alfa-(anilinometilen)-4-cloro-3,5-bis(dimetilamino)hidroxinamonitrilo una solución de 1,7 g de sodio en 110 cc de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo durante 20 horas. Se separó en vacío el etanol, se recogió el residuo en agua, se filtró por filtración bajo succión y se recristalizó a partir de etanol. La 2,4-diamino-
20. -5-[4-cloro-3,5-bis(dimetilamino)bencil]-pirimidina fundió a 202^o-203^oC.

25. El material de partida se preparó de la manera siguiente :

Se hirvió en reflujo y con agitación durante 16 horas una mezcla de 22,5 g de 3,5-diamino-4-clorobenzoato de metilo, 50 cc de sulfato de dimetilo, 155 g de carbonato potásico seco y 750 cc de acetona. Después del enfria-

miento se separaron por filtración las sales inorgánicas, se separó la acetona en vacío, se recogió el residuo en acetato de etilo, se lavó con agua la solución de acetato de etilo, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó.

5. Mediante cromatografía en columna del producto sobre gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (9:1), se obtuvieron 4-cloro-3,5-bis(dimetilamino)benzoato de metilo, de punto de ebullición 0,01/100°C, y 4-cloro-3-dimetilamino-5-metilaminobenzoato de metilo, de punto de ebullición 0,01/110°C.

10. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C durante 2 horas una suspensión de 7,05 g de dimetilsulfona y 2,4 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 17 cc de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron luego
15. 6,35 g de 4-cloro-3,5-bis(dimetilamino)benzoato de metilo y se agitó la mezcla a 20°C durante hora y media. Luego se diluyó la solución con 200 cc de agua y se la extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases de acetato de etilo, se lavaron con agua, se secaron sobre
20. sulfato sódico y se concentraron en vacío. Después de la recristalización del residuo a partir de etanol, la 4'-cloro-3',5'-bis(dimetilamino)-2-metilsulfonilacetofenona fundió a 150°C.

- Se agitó a la temperatura del ambiente durante
- 25 2 horas una suspensión de 25,45 g de la 4'-cloro-3',5'-bis(dimetilamino)-2-metilsulfonilacetofenona y 1,0 g de borohidruro sódico en 150 cc de etanol acuoso al 20% y luego se la enfrió con hielo. Se separó por filtración bajo succión el precipitado y se le recristalizó a partir

de etanol. El alcohol 4-cloro-3,5-bis(dimetilamino)-alfa-
-[(metilsulfonil)metil]-bencílico fundió a 168°C.

5. Con exclusión de la humedad se agitó a 50°C du-
rante 5 horas una mezcla de 15,7 g de alcohol 4-cloro-3,5-
bis(dimetilamino)-alfa-[(metilsulfonil)-metil]bencílico,
2,8 g de metilato sódico y 7,1 g de beta-anilinopropioni-
trilo en 31 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se vertió
la mezcla en 200 cc de agua; se extrajo con acetato de etilo
el aceite precipitado; se secó sobre sulfato sódico la
10. solución de acetato de etilo y se evaporó en vacío. Median-
te purificación del residuo sobre óxido de aluminio con
benceno y recristalización a partir de acetato de etilo/
éter de petróleo, se obtuvo el alfa-(anilinetileno)-4-
-cloro-3,5-bis(dimetilamino)-hidrocinamonitrilo, de punto
15. de fusión 168°C.

EJEMPLO 5

- Se trató con 3,7 g de clorhidrato de guanidina y
4,3 g de alfa-(anilinetileno)-4-cloro-3-dimetilamino-5-me-
tilaminohidrocinamonitrilo una solución de 0,9 g de sodio
20. en 60 cc de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo du-
rante 20 horas. Se excluyó en vacío el alcohol; se recogió
el residuo en agua; se la separó por filtración bajo vacío
ción y se le recristalizó en etanol. La 2,4-diamino-5-[4-
-cloro-3-dimetilamino-5-metilaminobencil]pirimidina fundió
25. a 215°C-216°C.

El material de partida se preparó de la manera
siguiente :

Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C du-
rante 2 horas una suspensión de 2,4 g de hidruro sódico (dis-

persión al 50% en aceite) y 7,05 g de dimetilsulfona en 18 cc de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron luego 5,77 g de 4-cloro-3-dimetilamino-5-metilaminobenzoato de metilo (obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 5) y se agitó la mezcla por 2 horas a la temperatura ambiente. Se diluyó la solución con 100 cc de agua, se lavó con acetato de etilo la solución acuosa y se acidificó ésta ligeramente con ácido acético. Después de 18 horas de reposo a 40°C, se separó por filtración bajo succión la 4-cloro-3-dimetilamino-5-metilamino-2-metilsulfonilacetofenona precipitada y se la recristalizó a partir de etanol; punto de fusión: 152°C.

Se agitó a 20°C durante una hora una suspensión de 4,85 g de 4-cloro-3-dimetilamino-5-metilamino-2-metilsulfonilacetofenona y 0,20 g de borohidruro sódico en 30 cc de etanol acuoso al 20%, se la enfrió con hielo, se separó por filtración bajo succión el alcohol 4-cloro-3-dimetilamino-5-metilamino-alfa-[(metilsulfonil)metil]benzílico y se le recristalizó de etanol; punto de fusión: 147°C-148°C.

Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C durante 5 horas una mezcla de 9,48 g del alcohol 4-cloro-3-dimetilamino-5-metilamino-alfa-[(metilsulfonil)metil]benzílico, 1,8 g de metilato sódico y 4,8 g de beta-anilino-propionitrilo en 20 cc de sulfóxido de dimetilo. Se enfrió la mezcla, se la vertió en 200cc de agua, se extrajo con acetato de etilo el aceite precipitado, se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se la evaporó. Mediante purificación del producto sobre óxido de aluminio con benceno y recristalización a partir de eta -

anol, se obtuvo el alfa-(anilinetileno)-4-cloro-3-dimetilamino-5-metilaminohidrocinaonitrilo, de punto de fusión 173°-174°C.

EJEMPLO 6

5. Se trató con 2,16 g de clorhidrato de guanidina y 3,2 g de alfa-(anilinetileno)-3,5-bis-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-metilhidrocinaonitrilo una solución de 0,53 g de sodio en 36 cc de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo durante 20 horas. Se excluyó el alcohol en vacío, se recogió el residuo en agua, se le separó por filtración bajo succión y se le recristalizó de metanol, agua. La 2,4-diamino-5-[3,5-bis(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-metilbencil]pirimidina fundió a 205°-206°C.
- 10.

15. El material de partida se preparó de la manera siguiente :

20. Se calentó a 200°C durante 17 horas, bajo nitrógeno, una mezcla de 10,8 g de 3,5-diamino-4-metilbenzoato de metilo y 30 g de acetilacetona. Al día siguiente se disolvió en benceno la masa sólida, se purificó la solución bencénica sobre óxido de aluminio, se evaporó y se recristalizó el residuo a partir de metanol. El 3,5-bis(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-metilbenzoato de metilo fundió a 163°-165°C.

25. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C durante 2 horas una suspensión de 6,25 g de dimetilsulfona y 2,4 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 30 cc de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron luego 11,2 g de 3,5-bis(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-metilbenzoato de metilo y se agitó la mezcla a 20°C durante hora y media.

Se diluyó la solución con 150 cc de agua, se extrajo con acetato de etilo el producto precipitado, se secó sobre sulfato sódico la solución de acetato de etilo, y se la evaporó. Del residuo, por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (9:1), se aisló la 3',5'-bis(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4'-metil-2-metilsulfonilacetofenona, de punto de fusión 173°C.

5. Se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente una suspensión de 1,9 g de la 3',5'-bis(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4'-metil-2-metilsulfonilacetofenona y 0,40 g de borohidruro sódico en 50 cc de etanol acuoso al 90%, se la enfrió, se separó por filtración bajo succión el precipitado y se le recristalizó a partir de etanol. El alcohol 3,5-bis(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-metil-alfa-[(metilsulfoni)metil]bencílico fundió a 207°C-208°C.

10. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C durante 5 horas una mezcla de 4,95 g de alcohol 3,5-bis(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-metil-alfa-[(metilsulfoni)metil]bencílico, 0,95 g de metilato sódico y 2,16 g de beta-anilino-propionitrilo en 13 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vertió la mezcla en 100 cc de agua, se extrajo con acetato de etilo el aceite precipitado, se secó sobre sulfato sódico la solución de acetato de etilo y se la evaporó. Mediante purificación del residuo sobre óxido de aluminio con acetato de etilo y recristalización a partir de acetato de etilo, se obtuvo el alfa-(anilinometilen)-3,5-bis(2,5-dimetilpirrol-1-il)-4-metilhidrocinaonitrilo, de punto de fusión 252°C.

EJEMPLO 7

- Se trató con 3,85 g de clorhidrato de guanidina y 6,6 g de 5'-(3-anilino-2-cianoalil)-3'-(pirrol-1-il)-o-acetotoluidida una solución de 0,94 g de sodio en 65 cc de etanol absoluto y se la hirvió durante 20 horas en reflujo y bajo nitrógeno. Se separó en vacío el alcohol, se recogió el residuo en agua, se le separó por filtración bajo succión y se le recrystalizó de metanol. La N-[alfa⁵-(2,4-diamino-5-pirimidinil)-3-(pirrol-1-il)-2,5-xilil] acetamida fundió a 110°C.
- 5.
10. El material de partida se preparó de la manera siguiente :
- Se hirvió en reflujo durante 3 horas una mezcla de 18 g de 3,5-diamino-4-metilbenzoato de metilo, 0,7 g de ácido p-toluensulfónico, 8,2 g de acetato sódico, 32 g de dietoxitetrahidrofurano, 10 cc de ácido acético glacial, 100 cc de etanol y 100 cc de agua. Se separó el alcohol en vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Mediante purificación del residuo sobre óxido de aluminio con acetato de etilo y re-cristalización a partir de éter de petróleo de punto de ebullición alto se obtuvo el 3-amino-4-metil-5-(pirrol-1-il)benzoato de metilo, de punto de fusión 112°C.
- 15.
- 20.
25. Se trató con 2,1 g de anhídrido acético una suspensión de 4,6 g de 3-amino-4-metil-5-(pirrol-1-il)-benzoato de metilo en 15 cc de ácido acético glacial. Se originó primeramente, con calentamiento espontáneo, una solución límpida, de la que pronto empezaron a separarse cristales. Se calentó la mezcla por 30 minutos más en un baño de vapor

y a continuación se enfrió. Se separaron los cristales por filtración bajo succión y se les recrystalizó a partir de metanol. El 3-acetamido-4-metil-5-(pirrol-1-il) benzoato de metilo fundió a 184^o-185^oC.

5. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50^oC durante 2 horas una suspensión de 1,44 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y 3,7 g de dimetilsulfona en 20 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se añadieron 5,45 g de 3-acetamido-4-metil-5-(pirrol-1-il)benzoato de metilo y se agitó la mezcla durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se diluyó la solución con 200 cc de agua, se lavó con acetato de etilo la solución acuosa, se la acidificó ligeramente con ácido acético y se la dejó reposar por una noche en un refrigerador. Al día siguiente se separó por filtración bajo succión el precipitado y se le recrystalizó a partir de etanol. La 5'-[(metilsulfonil)acetil]-3'-(pirrol-1-il)-o-acetotoluidida fundió a 212^o-214^oC.
- 10.
- 15.

20. Se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente una suspensión de 1,6 g de 5'-[(metilsulfonil)acetil]-3'-(pirrol-1-il)-o-acetotoluidida y 0,40 g de borohidruro sódico en 50 cc de etanol acuoso al 50%. Luego se separó el etanol en vacío, se separó por filtración bajo succión el precipitado, se le secó y se le recrystalizó a partir de acetato de etilo/éter de petróleo. La 5'-[1-hidroxi-(2-metilsulfinil)etil]-3'-(pirrol-1-il)-o-acetotoluidida fundió a 167^o-168^oC.
- 25.

Con exclusión de la humedad, se agitó durante una hora a la temperatura ambiente una mezcla de 1,35 g

- de la 5'[(1-hidroxi-2-(metilsulfonil)etil]-3'-(pirrol-1-il)-o-acetotoluidida, 0,43 g de metilato sódico y 1,1 g de beta-anilinopropionitrilo en 12 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vertió la mezcla en 100 cc de agua, se extrajo con acetato de etilo el aceite precipitado, se lavó con agua la solución de acetato de etilo, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó. Mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (9:1) y recristalización a partir de etanol, se obtuvo 5'-(3-anilino-2-cianoalil)-3'-(pirrol-1-il)-o-acetotoluidida, de punto de fusión 218^o-220^oC.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 8

- Se trató con 1,43 g de clorhidrato de guanidina y 1,9 g de alfa-(anilinometilen)-4-metoxi-3,5-di(pirrol-1-il) hidrocinaonitrilo una solución de 0,33 g de sodio en 30 cc de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo durante 20 horas. Se excluyó el alcohol en vacío, se recogió el residuo en agua, se le separó por filtración bajo succión y se le recristalizó de metanol. La 2,4-diamino-5-[4-metoxi-3,5-di(pirrol-1-il)-bencil]-pirimidina fundió a 182^o-183^oC.
- 15.
- 20.

El material de partida se preparó de la manera siguiente :

- Se agitó a 100^oC durante 30 minutos una mezcla de 19,6 g de 3,5-diamino-4-metoxibenzoato de metilo, 100 cc de ácido acético glacial y 36 g de dietoxitetrahydrofurano. Se separó en vacío el ácido acético glacial y del residuo, después de purificación sobre óxido de aluminio con benceno y recristalización a partir de metanol, se
- 25.

obtuvo 4-metoxi-3,5-di(pirrol-1-il)benzoato de metilo, de punto de fusión 552-572°C.

5. Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C durante 2 horas una suspensión de 5,8 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y 15 g de dimetilsulfona en 80 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se añadieron 23,6 g de 4-metoxi-3,5-di(pirrol-1-il)benzoato de metilo y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente por 2 horas. Se diluyó la solución con 300 cc de agua, se acidificó ligeramente con ácido acético la solución acuosa, se separó por filtración bajo succión el precipitado y se le recrystalizó a partir de etanol. La 4'-metoxi-2-metilsulfonil-3',5'-di(pirrol-1-il)acetofenona fundió a 1552-1562°C.
10. Se agitó a la temperatura ambiente durante 26 ho-

15. ras una suspensión de 3,4 g de 4'-metoxi-2-metilsulfonil-3',5'-di-(pirrol-1-il)acetofenona y 0,8 g de borohidruro sódico en 70 cc de etanol al 90%. Se separó luego el alcohol en vacío, se recogió el residuo en agua, se le separó por filtración bajo succión y se le recrystalizó a partir de metanol. El alcohol 4-metoxi-alfa-[(metilsulfonil)metil]-3,5-di(pirrol-1-il)benzílico fundió a 185-186°C.
20. Con exclusión de la humedad, se agitó a la tem-

25. peratura ambiente durante 3 horas una mezcla de 1,8 g de alcohol 4-metoxi-alfa-[(metilsulfonil)metil]-3,5-di(pirrol-1-il)benzílico, 0,41 g de metilato sódico y 1,1 g de beta-anilino-propionitrilo en 12 cc de sulfóxido de dimetilo. Se diluyó la mezcla con 100 cc de agua, se extrajo con acetato de etilo el aceite precipitado, se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se la eva-

poró. Mediante purificación del residuo sobre óxido de aluminio con benceno y recristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo, se obtuvo el alfa-(anilinometilen)-4-metoxi-3,5-di(pirrol-1-il)hidrocinamonitrilo, de punto de fusión 152°C.

EJEMPLO 9

Se trató con 5,4 g de carbonato de guanidina y 3,2 g de alfa-(anilinometilen)-3,5-bis(dimetilamino)hidrocinamonitrilo una solución de 690 mg de sodio en 100 cc de etanol absoluto y se la hirvió en reflujo durante 20 horas. Después de añadir 50 cc de agua, se evaporó el alcohol en vacío. Después de reposar por 1 hora a 25°C se separó por filtración bajo succión la 2,4-diamino-5-[3,5-bis(dimetilamino)bencil]pirimidina precipitada, se la lavó con agua y se la recristalizó de metanol/acetato de etilo; punto de fusión: 198°C-199°C.

El material de partida se preparó como sigue:

Con exclusión de la humedad y agitando, se hirvieron durante 20 horas en el refrigerador de reflujo 24,9 g de 3,5-diaminobenzoato de metilo, 75,6 g de sulfato de dimetilo y 207 g de carbonato potásico anhidro en 1 litro de tetrahidrofurano. Después del enfriamiento, se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad. Se trató el residuo con 200 cc de agua y se extrajo con 400 cc de acetato de etilo el aceite precipitado. Las fases de acetato de etilo se lavaron con 200 cc de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío hasta sequedad. Cromatografiando el residuo con acetato de etilo/cloruro de metileno (1:9) en 500 g de gel

de sílice, se obtuvo 3,5-bis(dimetilamino)-benzoato de metilo, de punto de fusión 86^o-88^oC.

5. Con exclusión de la humedad se agitó a 50^oC durante 2 1/2 horas una suspensión de 3,6 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y 9,4 g de dimetilsulfona en 50 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto y a continuación se la trató con 11,1 g de 3,5-bis(dimetilamino)benzoato de metilo. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 18 horas, se la diluyó con 500 cc
10. de agua y se la extrajo con 600 cc de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se lavaron con 300 cc de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío, hasta sequedad. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo dió 3',5'-bis(dimetilamino)-
15. -2-metilsulfonilacetofenona, de punto de fusión 151^o-153^oC.

- Se agitó a 25^oC durante 20 horas una suspensión de 7,4 g de 3',5'-bis(dimetilamino)-2-metilsulfonilacetofenona y 3,8 g de borohidruro sódico en 100 cc de etanol. Después de añadir 50 cc de agua, se separó el alcohol en
20. vacío y la suspensión acuosa que quedó se extrajo con 400 cc de acetato de etilo. Se lavaron con 50 cc de agua las fases de acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío hasta sequedad. La recristalización del residuo a partir de etanol dió alcohol
25. 3,5-bis(dimetilamino)-alfa-[(metilsulfonil)-metil]bencílico, de punto de fusión 142^o-143^oC.

Con exclusión de la humedad, se agitó a 50^oC durante 4 horas una mezcla de 1,6 g de metilato sódico, 2,3 g de beta-anilinopropionitrilo y 4,3 g de alcohol 3,5-bis

- (dimetilamino)-alfa-[(metilsulfonil)metil]-bencílico en 20 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se diluyó con 250 cc de agua la solución y se la extrajo con 500 cc de acetato de etilo. Se lavaron con 100 cc de agua las fases de acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío, hasta sequedad. El residuo se disolvió en 20 cc de etanol y después de 20 horas de reposo a 4°C se separó por filtración bajo succión el alfa-(anilino metileno)-3,5-bis(dimetilamino)hidrocinamonitrilo cristalizado, se le lavó con etanol y se le secó; punto de fusión: 128°-130°C.

EJEMPLO 10

- Se trató con 32,4 g de carbonato de guanidina y 17,8 g de alfa-(anilino metileno)-3,5-bis(metilamino)-hidrocinamonitrilo una solución de 4,1 g de sodio en 600 cc de etanol y se la hirvió en reflujo durante 20 horas bajo gaseado de nitrógeno. Después de añadir 500 cc de agua, se evaporó en vacío el alcohol. Después de 2 horas de reposo a 25°C, se separó por filtración bajo succión la 2,4-diamino-5-[3,5-bis(metilamino)benzil]pirimidina precipitada, se la lavó con agua y se la recristalizó de metanol; punto de fusión: 209°C.

El material de partida se preparó como sigue:

- Se agitó a 25°C durante 20 horas una mezcla de 134 g de 3,5-diaminobenzoato de metilo, 870 cc de anhídrido acético y 870 cc de piridina absoluta y a continuación se la evaporó en vacío hasta sequedad. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo dió 3,5-bis(acetamido)benzoato de metilo, de punto de fusión 220°-221°C.

- Con agitación y enfriando con hielo se trató con una solución de 191 g de 3,5-bis(acetamido)benzoato de metilo en 800 cc de dimetilformamida absoluta una suspensión de 88 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 800 cc de dimetilformamida absoluta. Al cabo de una hora de agitación a 25°C, se añadieron a gotas 650 g de yoduro de metilo mientras se refrigeraba con hielo. Luego se agitó la mezcla a 25°C durante 50 horas, se la trató con 4 litros de agua y se la extrajo seis veces con 5 litros cada vez de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con 3 litros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío hasta sequedad. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo/ciclohexano dió 3,5-bis(N-metilacetamido)benzoato de metilo, de punto de fusión 106°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- Con exclusión de la humedad, se agitó a 50°C durante 3 horas una suspensión de 19,2 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y 56,1 g de dimetilsulfona en 200 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto y a continuación se la trató a 25°C con 41,8 g de 3,5-bis(N-metilacetamido)benzoato de metilo. Se agitó la mezcla a 25°C durante 18 horas, se la diluyó con 2 litros de agua, se la ajustó a pH 7 con ácido acético glacial y se la extrajo con 9 litros de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con 3 litros de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. La recristalización del residuo a partir de etanol dió 3',5'-bis(metilamino)-2-metilsulfonilacetofenona, de punto de fusión 144-146°C.
- 20.
- 25.

Se agitó a 25°C durante 18 horas una suspensión

- de 7,6 g de borohidruro sódico y 12,8 g de 3',5'-bis(metilamino)-2-metilsulfonilacetofenona en 200 cc de etanol. Después de añadir 50 cc de agua, se evaporó la solución en vacío hasta sequedad. El residuo se calentó hasta ebullición en 300 cc de acetato de etilo, se separó el material insoluble y se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad. La recristalización del residuo a partir de etanol dió alcohol 3,5-bis(metilamino)-alfa-[(metilsulfonil)metil]bencílico, de punto de fusión 106°C.
- 5.
10. Se agitó a 50°C durante 1 hora una mezcla de 8,6 g de metilato sódico, 12,4 g de beta-anilino propionitrilo y 20,4 g de alcohol 3,5-bis(metilamino)-alfa-[(metilsulfonil)metil]bencílico en 100 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto y a continuación se la trató con 1 litro de agua.
15. Se extrajo con 3 litros de acetato de etilo el producto precipitado y el extracto de acetato de etilo se lavó con 1 litro de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. El residuo se cromatografió con cloruro de metileno/acetato de etilo (3:1) en 1 kg de gel de sílice y se obtuvo así el alfa-(anilinometileno)-3,5-bis(metilamino)hidrocina monitrilo, en forma de aceite de color pardusco.
- 20.

EJEMPLO 11

- Se hirvió en reflujo durante 20 horas una solución de 8 g de sodio en 300 cc de etanol absoluto con 62 g de carbonato de guanidina y 40 g de 5'-(3-anilino-2-cianoalil)-N,2'-dimetil-3'-metilaminoacetanilida. Después de añadir 500 cc de agua se evaporó el alcohol en vacío, se separó por filtración bajo succión la alfa^{5'}-(2,4-diamino-
- 25.

-5-pirimidinil)-N-metil-3'-metilamino-2,5-acetoxilidida cristalizada, se la lavó con agua y se la recrystalizó a partir de alcohol; punto de fusión: 237°C.

El material de partida se preparó como sigue:

5. Agitando, se trató a gotas con 200 cc de anhídrido acético una solución de 36 g de 3,5-diamino-p-toluato de metilo en 600 cc de piridina absoluta. Después de 5 horas de agitación a 25°C se separó por filtración bajo succión el 3,5-bis(acetamido)-p-toluato de metilo precipitado, se le lavó con 300 cc de agua y se le recrystalizó a partir de metanol; punto de fusión superior a 260°C.
10. Se trató en porciones con 66 g de 3,5-bis(acetamido)p-toluato de metilo una suspensión de 28,8 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) en 800 cc de dimetilformamida absoluta. Después de 20 horas de agitación a 50°C se enfrió con hielo la mezcla reaccional, se instilaron en ella 105 g de yoduro de metilo y se la agitó a la temperatura del ambiente durante 20 horas. Se separó en vacío a 60°C, la dimetilformamida y se trató el residuo con 500 cc de agua. Se extrajo con 3 litros de acetato de etilo el producto precipitado, se lavó con 500 cc de agua la solución de acetato de etilo, se la secó sobre sulfato de magnesio y se la evaporó en vacío. Cromatografiando el residuo con acetona en 1 kg de gel de sílice, se obtuvo 3,5-bis(N-metilacetamido)-p-toluato de metilo, de punto de fusión 163°C-164°C.
- 15.
- 20.
- 25.

Se agitó a 50°C durante 3 horas una suspensión de 3,8 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y 11,2 g de dimetilsulfona en 40 cc de sulfóxido de dimo-

- tilo absoluto. Después del enfriamiento hasta 25°C, se añadieron 8,8 g de 3,5-bis(N-metilacetamido)-p-toluenato de metilo. Se agitó la mezcla reaccional a 25°C durante 18 horas; se la diluyó con 500 cc de agua de hielo, se la ajustó a pH 7 con ácido acético glacial, se la saturó con cloruro sódico y se la extrajo con 2 litros de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con 200 cc de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. Recristalizando el residuo a partir de alcohol, se obtuvo la N-metil-3'-metilamino-5'-[(metilsulfonyl)acetil]-o-acetotoluidida, de punto de fusión 182°C.

- Se agitó a 25°C durante 20 horas una suspensión de 56 g de borohidruro sódico y 116 g de N-metil-3'-metilamino-5'-[(metilsulfonyl)acetil]-o-acetotoluidida en 1 litro de etanol. Se evaporó el disolvente en vacío, se trató el residuo con 2 litros de agua y se extrajo con 9 litros de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con 1 litro de agua; se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. La recristalización del residuo a partir de etanol dió 5'-[1-hidroxi-2-(metilsulfonyl)-etil]-N,2'-dimetil-3'-metilaminoacetanilida, de punto de fusión 191°-192°C.

- Se agitó a 50°C durante 1 hora una mezcla de 27 g de metilato sódico, 41 g de beta-anilinopropionitrilo y 79,5 g de 5'-[1-hidroxi-2-(metilsulfonyl)-etil]-N,2'-dimetil-3'-metilaminoacetanilida en 350 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto, se la diluyó con 2 litros de agua y se la extrajo con 6 litros de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con 1 litro de agua, se secó

sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacio. Cromatografiando el residuo con acetato de etilo/cloruro de metileno (1:1) en 2 kg de gel de sílice se obtuvo la 5'-(3-anilino-2-cianoalil)-N,2'-dimetil-3'-metilaminoacetanilida, en forma de aceite.

EJEMPLO 12

Se trató una solución de 0,53 g de sodio en 600 cc de etanol absoluto con 2,16 g de clorhidrato de guanidina y 3,95 g de alfa-(anilino metilen)-4-tercibutil-3,5-bis(dimetilamino)hidrocina monitrilo y se hirvió bajo reflujo durante 20 horas. Se separó el etanol bajo presión reducida, se recogió el residuo en agua, se separó por filtración bajo succión la 2,4-diamino-5-[4-tercibutil-3,5-bis(dimetilamino)benzil]pirimidina precipitada, se lavó con agua y se recristalizó en etanol; punto de fusión: 256^o-267^oC.

El material de partida se preparó como sigue:

Se hirvieron bajo reflujo, durante 2 horas, 20 g de ácido 4-tercibutil-3,5-dinitrobenzoico [J.Org. Chem. 19, 87-102 (1954)] y 100 cc de cloruro de tionilo. Se separó en vacio el cloruro de tionilo en exceso, se disolvió el residuo en 100 cc de acetona y se instiló la solución resultante en 100 cc de metanol al tiempo que se agitaba. Se hirvió la mezcla resultante bajo reflujo durante 30 minutos, se separó por destilación el metanol, se disolvió el residuo en benceno, se lavó la solución bencénica con solución de carbonato sódico y luego con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Después de la recristalización del residuo en metanol se obtuvo 4-

-tercibutil-3,5-dinitrobenzoato de metilo de punto de fusión 115°-117°C.

5. Se hidrogenaron a la presión normal y a la temperatura del ambiente, en presencia de 2 g de carbón paladiado (5%), 28,2 g de 4-tercibutil-3,5-dinitrobenzoato de metilo disueltos en 200 cc de metanol. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno se separó por filtración la solución del catalizador y se evaporó. Se disolvió el residuo en benceno y se purificó sobre óxido de aluminio, obteniéndose 3,5-diamino-4-tercibutilbenzoato de metilo de punto de fusión 71°-73°C después de recristalización en benceno/éter de petróleo.
- 10.

15. Se hirvió durante 22 horas bajo reflujo y con agitación una mezcla de 25 g de 3,5-diamino-4-tercibutilbenzoato de metilo, 50 cc de sulfato de dimetilo, 155 g de carbonato potásico seco y 750 cc de acetona. Después del enfriamiento se separó por filtración la solución de las sales inorgánicas, se separó la acetona en vacío y se recristalizó el residuo a partir de metanol/agua, obteniéndose 4-tercibutil-3,5-bis(dimetilamino)benzoato de metilo de punto de fusión 80°-82°C.
- 20.

25. Con la exclusión de humedad se agitó durante 2 hora a 50°C una suspensión de 2,4 g de hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite) y 7,05 g de dimotilsulfona en 17,5 cc de sulfóxido de dimetilo. Se adicionaron luego 6,9 g de 4-tercibutil-3,5-bis(dimetilamino)benzoato de metilo y se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora y media. Se diluyó la solución con 150 cc de agua helada, se separó por filtración el material sólido preci-

pitado, se lavó con agua y se recristalizó en metanol, obteniéndose 4'-tercibutil-3',5'-bis(dimetilamino)-2-metil-sulfonilacetofenona de punto de fusión 177^o-179^oC.

5. Se agitó a 20^oC durante 4 horas una suspensión de 8 g de 4'-tercibutil-3',5'-bis(dimetilamino)-2-metil-sulfonilacetofenona en 200 cc de etanol con una solución de 2,3g de borohidruro sódico en 25 cc de agua. Después de dilución con 250 cc de agua helada se separó por filtración bajo succión el alcohol 4-tercibutil-3,5-bis(dimetilamino)-alfa[(metilsulfonil)-metil]benzílico y se recristalizó a partir de metanol; punto de fusión: 202^o-204^oC.

10. Se agitó a la temperatura del ambiente bajo nitrógeno durante 60 minutos una mezcla de 4,66 g de alcohol 4-tercibutil-3,5-bis(dimetilamino)-alfa[(metilsulfonil)metil]-benzílico, 1,28 g de metilato sódico y 3,3 g de beta-anilino-propionitrilo en 35 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vertió la mezcla en 200 cc de agua helada, el aceite separado se extrajo con acetato de etilo, se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y luego se evaporó. La purificación del residuo sobre óxido de aluminio con benceno y la recristalización a partir de etanol, dió alfa-(anilino-metilo)-4-tercibutil-3,5-bis(dimetilamino)hidrocinamonitrilo de punto de fusión 150^oC.

EJEMPLO 13

25. Se trató una solución de 0,53 g de sodio en 60 cc de etanol absoluto con 2,16 g de clorhidrato de guanidina y 3,8 g de alfa-(anilino-metilo)-3,4,5-tris(dimetilamino)hidrocinamonitrilo y se hirvió bajo reflujo durante 20 horas. Se separó el etanol bajo presión reducida, se reco-

gió el residuo en agua, se separó por filtración bajo succión la 2,4-diamino-5-[3,4,5-tris(dimetilamino)benzil]pirimidina precipitada, se lavó con agua y se recristalizó en etanol; punto de fusión: 203^o-204^oC.

5. El material de partida se preparó como sigue :

Se hidrogenaron bajo presión normal y a la temperatura ambiente, en presencia de 3 g de carbón paladiado (5%), 27 g de 4-dimetilamino-3,5-dinitrobenzoato de metilo [Rec. trav. chim. 73, 68 (1954)] disueltos en 300 cc de

10. metanol. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, se separó por filtración la solución del catalizador y se evaporó. El residuo, el 3,5-diamino-4-dimetilaminobenzoato de metilo, se caracterizó como el monohidrato; punto de fusión: 222^o-223^oC (a partir de etanol/éter).

15. Se hirvió bajo reflujo, con agitación y durante 18 horas una mezcla de 37 g de 3,5-diamino-4-dimetilaminobenzoato de metilo, 113 cc de sulfato de dimetilo, 350 g de carbonato potásico seco y 14 cc de acetona. Después del

20. enfriamiento se separó por filtración la solución de las sales inorgánicas, se separó la acetona en vacío, se disolvió el residuo en benceno, se purificó sobre óxido de aluminio y se recristalizó a partir de metanol/agua, obteniéndose 3,4,5-tris(dimetilamino)benzoato de metilo de punto

25. de fusión 61^o-63^oC.

Se agitó bajo nitrógeno y con la exclusión de humedad, durante 2 horas a 50^oC, una suspensión de 4,8 g de hidruro sódico (emulsión al 50% en aceite) y 14,1 g de dimetilsulfona en 35 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se

- adicionaron 13,2 g de 3,4,5-tris(dimetilamino)benzoato de metilo y se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora y media. Se diluyó la solución con 300 cc de agua helada, se extrajo con acetato de etilo, se secó
5. La solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se evaporó. Se trató el residuo con 30 cc de metanol hirviente, se enfrió y se filtró bajo succión. Con la recristalización del material sólido a partir de acetato de etilo/éter de petróleo, se obtuvo 3',4',5'-tris(dimetilamino)-2-metilsulfonilacetofenona de punto de fusión 108°C.
- 10.

Se trató una suspensión de 15 g de 3',4',5'-tris(dimetilamino)-2-metilsulfonilacetofenona en 400 cc de etanol con una solución de 4 g de borohidruro sódico en 50 cc de agua y se agitó a la temperatura del ambiente durante 7

15. horas. Después de la dilución con 500 cc de agua se separó por filtración bajo succión el alcohol 3,4,5-tris(dimetilamino)-alfa-[(metilsulfonil)metil]bencílico precipitado, se lavó con agua y se recristalizó a partir de metanol; punto de fusión 160°C-162°C.

- 20 Se agitó a la temperatura del ambiente bajo nitrógeno y durante 50 minutos una mezcla de 8,96 g de alcohol 3,4,5-tris(dimetilamino)-alfa-[(metilsulfonil)metil]bencílico, 2,56 g de metilato sódico y 6,6 g de beta-anilino propionitrilo en 70 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vertió la mezcla en 500 cc de agua helada, se extrajo el aceite separado con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico la solución de acetato de etilo y se evaporó. La purificación del residuo sobre óxido de aluminio con benceno y la recristalización a partir de etanol dió alfa-(anilino-
- 25.

motilon)-3,4,5-tris(dimetilamino)-hidrocinamonitrilo de punto de fusión 179°-181°C.

EJEMPLO 14

5. Se trató una solución de 1,22 g de sodio en 110 cc de etanol absoluto con 5,26 g de clorhidrato de guanidina y 7,0 g de alfa-(anilinetileno)-3,5-bis-(dimetilamino)-4-piperidinohidrocinamonitrilo y se hirvió bajo nitrógeno y bajo reflujo durante 24 horas. Se separó el etanol bajo presión reducida, se recogió el residuo en agua, se separó por filtración bajo succión la 2,4-diamino-5-[3,5-bis(dimetilamino)-4-piperidinobenzoil]pirimidina precipitada, se lavó con agua y se recristalizó en etanol; punto de fusión: 216-218°C.

El material de partida se preparó como sigue:

15. Se hidrogenaron bajo presión normal y a la temperatura del ambiente, en presencia de 1 g de carbón paladiado (5%), 15,45 g de 3,5-dinitro-4-piperidinobenzoato de metilo [Rec. trav. Chim. 73, 68 (1954)] disueltos en 200 cc de metanol. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, se separó por filtración la solución del catalizador y se evaporó. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo/éter de petróleo, se obtuvo 3,5-diamino-4-piperidinobenzoato de metilo de punto de fusión 133°-134°C.

25. Se hirvió bajo reflujo y con agitación durante 20 horas una mezcla de 42 g de 3,5-diamino-4-piperidinobenzoato de metilo, 75 cc de sulfato de dimetilo, 232,5 g de carbonato potásico seco y 1125 cc de acetona. Después del enfriamiento se separó por filtración la solución de

las sales inorgánicas, se separó la acetona en vacío y se recristalizó el residuo a partir de metanol, con lo que se obtuvo 3,5-bis(dimetilamino)-4-piperidinobenzoato de metilo de punto de fusión 103^o-105^oC.

5. Con la exclusión de humedad se agitó durante 2 horas a 50^oC una suspensión de 2,9 g de hidruro sódico (emulsión al 50% en aceite) y 3,7 g de dimetilsulfona en 20 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se adicionaron 6,1 g de 3,5-bis(dimetilamino)-4-piperidinobenzoato de metilo y
10. se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Se diluyó la solución con 200 cc de agua helada, se separó por filtración bajo succión el material precipitado, se lavó con agua y se recristalizó a partir de metanol, con lo que se obtuvo 3',5'-bis(dimetilamino)-2-metilsulfonil-4-piperidinoacetofenona de punto de fusión 165^oC.
15. Se trató una suspensión de 8,9 g de 3',5'-bis(dimetilamino)-2-metilsulfonil-4'-piperidinoacetofenona en 250 cc de etanol con una solución de 2 g de borohidruro sódico en 50 cc de agua y se agitó a 20^oC durante 4 horas. Después
20. de dilución con 350 cc de agua helada se separó por filtración bajo succión el alcohol 3,5-bis(dimetilamino)-alfa[(metilsulfonil)metil]-4-piperidinobenzoílico precipitado y se recristalizó a partir de etanol; punto de fusión: 179^o-180^oC.
25. Se agitó durante 2 horas a 50^oC y bajo nitrógeno una mezcla de 7,4 g de alcohol 3,5-bis(dimetilamino)-alfa-[(metilsulfonil)metil]-4-piperidinobenzoílico, 1,64 g de metilato sódico y 4,4 g de beta-anilinopropionitrilo en 40 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vertió la mezcla en 250 cc de agua, se extrajo el producto precipitado con acetato de etil

- lo, se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se evaporó. La purificación del residuo sobre óxido de aluminio con benceno y la recrystalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo dió alfa-(anilino-
5. tilon)-3,5-bis(dimetilamino)-4-piperidinohidrocina-
monitrilo de punto de fusión 200^o-202^oC.

EJEMPLO 15

- Se trató una solución de 0,85 g de sodio en 55 cc de etanol absoluto con 3,4 g de clorhidrato de guanidina y
10. 3,8 g de alfa-(anilino-
tilon)-4-cloro-3,5-bis(metilamino)
hidrocina-
monitrilo y se hirvió en reflujo y bajo nitrógeno durante 24 horas. Se separó el etanol bajo presión reducida, se recogió el residuo en agua, se separó por filtración bajo succión la 2,4-diamino-5-[4-cloro-3,5-bis(metilamino)ben-
15. cil]pirimidina precipitada, se lavó con agua y se recrystalizó a partir de etanol; punto de fusión: 230^oC.

El material de partida se preparó como sigue:

- Se disolvieron en 100 cc de piridina seca 16 g de
20 3,5-diamino-4-clorobenzoato de metilo y se trató con 40 cc de anhídrido acético. Después de permanecer a la temperatura del ambiente durante 2 horas y después de otras dos horas en un refrigerador se separó por filtración bajo succión el 3,5-diacetamido-4-clorobenzoato de metilo precipitado, se lavó con acetato de etilo y se recrystalizó a partir de etanol; punto de fusión: 282^oC.
25.

Se instiló a la temperatura del ambiente una solución de 21,7 g de 3,5-diacetamido-4-clorobenzoato de metilo en 240 cc de dimetilformamida en una suspensión de 4,4 g de hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite) en 80 cc

de dimetilformamida. Al cabo de una hora se adicionaron a gotas 65,1 g de yoduro de metilo y se agitó la mezcla resultante a la temperatura del ambiente durante 48 horas. Se diluyó la mezcla con 100 cc de agua; se extrajo el producto precipitado con acetato de etilo y se evaporó la solución de acetato de etilo. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se purificó sobre óxido de aluminio, lo que dió 4-cloro-3,5-bis(N-metilacetamido)benzoato de metilo que fundió a 162°-164°C después de recristalización en acetato de etilo/éster de petróleo.

Con exclusión de humedad se agitó durante 2 horas a 50°C una suspensión de 3,8 g de hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite) y 11,2 g de dimetilsulfona en 40 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se adicionaron 9,4 g de 4-cloro-3,5-bis(N-metilacetamido)benzoato de metilo y se agitó la mezcla a 80°C durante 3 horas. Se diluyó la solución con 200 cc de agua helada, se extrajo el material precipitado con acetato de etilo, se purificó la solución de acetato de etilo sobre óxido de aluminio, se evaporó y se recristalizó el residuo a partir de metanol lo que dió 4'-cloro-3',5'-bis(metilamino)-2-metilsulfonilacetofenona de punto de fusión 165°-167°C.

Se trató una suspensión de 1,4 g de 4'-cloro-3',5'-bis(metilamino)-2-metilsulfonilacetofenona en 50 cc de etanol con una solución de 0,40 g de boro-hidruro sódico en 10 cc de agua y se agitó a 20°C durante 4 horas. Se separó el etanol bajo presión reducida, se trató el residuo con 100 cc de agua helada, se separó por filtración bajo succión el alcohol 4-cloro-3,5-bis(metilamino)-alfa-[(metil-

sulfonil)metil]benzílico insoluble y se recrystalizó en etanol; punto de fusión 180°-182°C.

5. Se agitó durante 5 horas bajo nitrógeno a 50°C una mezcla de 13,2 g de alcohol 4-cloro-3,5-bis(metilamino)-alfa-[(motilsulfonil)metil]benzílico, 3,6 g de metilato sódico y 9,6 g de beta-anilino-propionitrilo en 80 cc de sulfóxido de dimetilo. Se vertió la mezcla en 200 cc de agua helada, se extrajo el aceite separado con acetato de etilo, se scó la solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se evaporó. La purificación del residuo sobre óxido de aluminio con benceno y la recrystalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo dió alfa-(anilino-metilo)-4-cloro-3,5-bis(metilamino)hidrocina-monitrilo de punto de fusión 142°-147°C.
- 10.

15.

EJEMPLO 16

- Se trató una solución de 0,33 g de sodio en 30 cc de etanol absoluto con 1,43 g de clorhidrato de guanidina y 2,2 g de 4'-(3-anilino-2-cianoalil)-2',4'-bis(dimetilamino)-N-metilacetanilida y se hirvió en reflujo y bajo nitrógeno durante 24 horas. Se separó el etanol bajo presión reducida, se recogió el residuo en agua y se separó por filtración bajo succión la alfa-(2,4-diamino-5-pirimidinil)-2',6'-bis(dimetilamino)-N-metilacetotoluidida, se lavó con agua y se recrystalizó a partir de metanol; punto de fusión: 267°C.
- 20.
- 25.

El material de partida se preparó como sigue :

Se trató una suspensión de 4-metilamino-3,5-dinitrobenzoato de metilo en 50 cc de anhídrido acético con 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Después de un breve

tiempo se disolvió por completo el material sólido y, después de 30 minutos, empezó a cristalizar el producto. Se separó por filtración el producto bajo succión y se reoristalizó a partir de metanol. El 4-(N-metilacetamido)-3,5-dinitrobenzoato de metilo fundió a 156^o-157^oC.

5.

Se hidrogenaron bajo presión normal y a la temperatura del ambiente, en presencia de 1 g de carbón paladiado, 9,7 g de 4-(N-metilacetamido)-3,5-dinitrobenzoato de metilo en 100 cc de metanol. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno se separó por filtración la solución del catalizador y se evaporó. Se reoristalizó el residuo a partir de metanol, lo que dió 3,5-diamino-4-(N-metilacetamido)benzoato de metilo de punto de fusión 221^o-222^oC.

10.

15.

Se hirvió bajo reflujo y con agitación durante 24 horas una mezcla de 50 g de 3,5-diamino-4-(N-metilacetamido)benzoato de metilo, 720 g de carbonato sódico, 1500 cc de acetona y 212 g de sulfato de dimetilo. Después del enfriamiento se separó por filtración la solución de las sales inorgánicas, se evaporó la acetona en vacío y del residuo se extrajo, mediante ebullición con éter de petróleo de elevado punto de ebullición, 3,5-bis(dimetilamino)-4-(N-metilacetamido)benzoato de metilo.

20.

25.

Se agitó con la exclusión de humedad y bajo nitrógeno durante 2 horas a 50^oC una suspensión de 0,77 g de hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite) y 2,28 g de dimetilsulfona en 28 cc de sulfóxido de dimetilo. Se adicionaron luego 2 g de 3,5-bis(dimetilamino)-4-(N-metilacetamido)benzoato de metilo, se calentó la mezcla a 70^oC du-

- rante un breve tiempo y se agitó durante dos horas más sin calentamiento. Se diluyó la solución con 100 cc de agua helada, se lavó con 100 cc de éter de petróleo de bajo punto de ebullición, se extrajo el producto con acetato de etilo, se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se evaporó. Después de la purificación del residuo sobre óxido de aluminio con benceno y recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo se obtuvo
5. 2',6'-bis(dimetilamino)-N-metil-4'-[1-(metilsulfonyl)ethyl]acetanilide de punto de fusión 130°C.
10. acetanilide de punto de fusión 130°C.

- Se trató una suspensión de 1,4 g de 2',6'-bis(dimetilamino)-N-metil-4'-[1-(metilsulfonyl)ethyl]acetanilide en 50 cc de etanol con una solución de 0,4 g de borohidruro sódico en 10 cc de agua y se agitó a la temperatura del ambiente durante 4 horas. Se separó en vacío el etanol, se trató el residuo con agua, se separó por filtración bajo succión la 2',6'-bis(dimetilamino)-4'-[1-hydroxy-2-(metilsulfonyl)ethyl]-N-methylacetanilide precipitada y se recristalizó a partir de acetato de etilo/éter de petróleo; punto de fusión: 120°C.
15. Se trató el residuo con agua, se separó por filtración bajo succión la 2',6'-bis(dimetilamino)-4'-[1-hydroxy-2-(metilsulfonyl)ethyl]-N-methylacetanilide precipitada y se recristalizó a partir de acetato de etilo/éter de petróleo; punto de fusión: 120°C.
20. Se agitó a la temperatura del ambiente bajo nitrógeno, durante 5 horas, una mezcla de 1,23 g de metilato sódico 5,31 g de 2',6'-bis(dimetilamino)-4'-[1-hydroxy-2-(metilsulfonyl)ethyl]-N-methylacetanilide y 3,3 g de beta-anilino propionitrilo en 40 cc de sulfóxido de dimetilo. Se

- vertió la mezcla en 200 cc de agua helada, se extrajo el aceite separado con acetato de etilo, se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se evaporó. Después de purificación del residuo sobre óxido de aluminio
25. Se vertió la mezcla en 200 cc de agua helada, se extrajo el aceite separado con acetato de etilo, se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se evaporó. Después de purificación del residuo sobre óxido de aluminio

con benceno y recristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo se obtuvo 4'-(3-anilino-2-cianoalil)-2',6'-bis(dimetilamino)-N-metilaocetanilida de punto de fusión 190^o-200^oC.

5.

EJEMPLO 17

Se adicionaron 4,6 g de 3,5-bis(dimetilamino)-4-piperidinobenzaldehido y 17 g de beta-metoxipropionitrilo a una solución de 0,2 g de sodio en 10 cc de metanol absoluto y se hirvió la mezcla bajo reflujo durante 3 horas. Luego se preparó una solución de 1,23 g de sodio y 5,15 g de clorhidrato de guanidino, se filtró y se adicionó a la mezcla. Se hirvió la mezcla resultante bajo reflujo durante 24 horas con lo que se separó por destilación aproximadamente la mitad del metanol. Después del enfriamiento se separó por filtración bajo succión la 2,4-diamino-5-[3,5-bis(dimetilamino)-4-piperidinobencil]pirimidina, se lavó con agua y se recristalizó a partir de etanol; punto de fusión: 216^o-218^oC.

10.

15.

El material de partida se preparó como sigue :

20.

Se instiló una solución de 25 g de 3,5-bis-(dimetilamino)-4-piperidinobenzoato de metilo en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto a una solución de hidruro de litio-aluminio en 300 cc de tetrahidrofurano absoluto y se hirvió la mezcla bajo reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento se descompuso cautamente el hidruro de litio-aluminio en exceso con 100 cc de acetato de etilo y luego con 3 cc de agua y se evaporó la solución hasta sequedad. Se recogió el residuo en agua, se extrajo el producto alcoholico con acetato de etilo y se secó y evaporó la solución de

25.

acetato de etilo. Después de la recristalización en éter de petróleo de elevado punto de ebullición, se obtuvo alcohol 3,5-bis(dimetilamino)-4-piperidinobencílico de punto de fusión 90^o-92^oC.

5. Se mezclaron entre sí 12,9 g de alcohol 3,5-bis(dimetilamino)-4-piperidinobencílico, 17,1 g de dióxido de manganeso activado y 80 cc de cloroformo y se agitó a la temperatura del ambiente durante 48 horas. Se separó por filtración el dióxido de manganeso, se lavó con cloroformo y se evaporó el cloroformo. Después de purificación sobre óxido de aluminio con benceno y recristalización a partir de etanol se obtuvo 3,5-bis(dimetilamino)-4-piperidinobenzaldehído de punto de fusión 114^o-116^oC.
10. El ejemplo que sigue ilustra una preparación farmacéutica típica que contiene una de los derivados de bencilpirimidina proporcionados por el presente invento.

EJEMPLO A

Una pastilla puede contener los ingredientes siguientes :

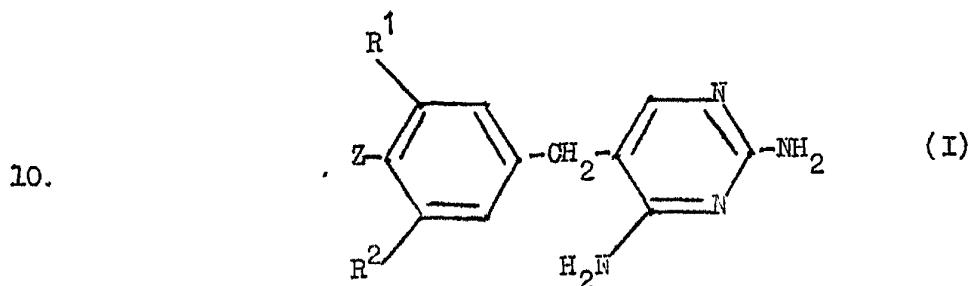
20. 2,4-diamino-5-(4-cloro-3-dimetilamino-5-metilaminobencil)pirimidina 60 mg
- Sulfametoxazol 225 mg
- Almidón de maíz 100 mg
- Talco 15 mg
25. Estearato de magnesio 5 mg
- Lactosa 233 mg
- Gelatina 12 mg
- Peso total 650 mg

REIVINDICACIONES

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 17287/74 del 24 de diciembre de 1974.

5.

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



en la que

15. R^1 y R^2 representan cada uno, independientemente, un grupo de amino, pirrolo opcionalmente sustituido por alquilo de C_{1-3} , pirrolidino, piperidino, $-NHR^3$, $-N(R^3)_2$, $-NHR^4$, $-N(R^3)(R^4)$, $-NR^3COOR^3$, $-NHCOOR^3$ ó $-NHCONHR^3$,

20. R^3 representa un grupo de alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} ,

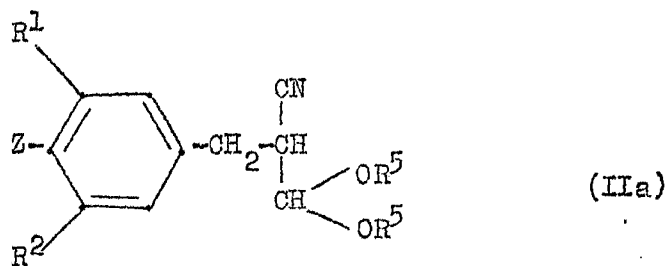
R^4 representa un grupo de acilo,

25. Z representa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo de pirrolo, pirrolidino, piperidino o morfolino o un grupo R^3 , OR^3 o $-N(R^3)_2$,

cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar con guanidina un compuesto de la fórmula general

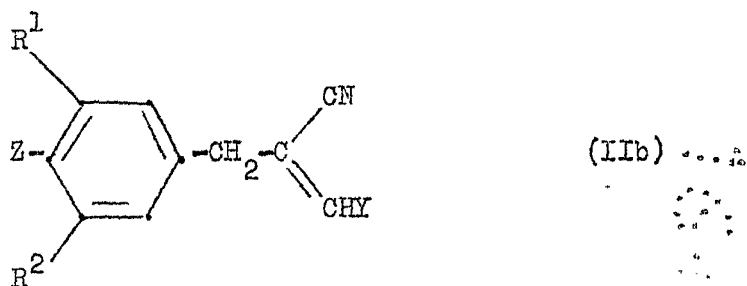


5.



y

10.



en la que

R^5 representa un grupo de alquilo inferior o ambos R^5 juntos representan un grupo de alquilenos inferior,

15.

Y representa un grupo partiente y R^1 , R^2 y Z tienen el significado antes indicado, y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

20.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un derivado de bencilpirimidina en donde R^1 y R^2 representan cada uno, independientemente, un grupo de amino, pirrolo, pirrolidino, piperidino, $-NHR^3$ o $-N(R^3)_2$, R^3 representa un grupo de alquilo de C_{1-4} o alqueno de C_{2-4} y Z representa un átomo de cloro o de bromo o el grupo R^3 o OR^3 .

25.

3.- Un procedimiento para la preparación de derivados de bencilpirimidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 47 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara

Madrid, a 23 de Diciembre de 1975
p.a.

JAIME ISERN

P. P.



Firmado: JESUS PICAZO



/