

181176



PATENTE DE INVENCION.

I.C.I. - CASE 5.655.

181176

MEMORIA DESCRIPTIVA

SOBRE:

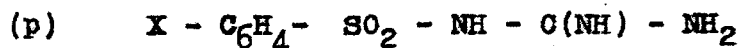
"PERFECCIONAMIENTOS EN LA OBTENCION DE DERIVADOS DE SULFONAMIDA".

SOLICITANTES: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, residentes en: Imperial Chemical House, Millbank, LONDRES, S.W.1. - Inglaterra.

Este invento se refiere a la obtención de derivados de sulfonamidas adecuados para usarse como agentes terapéuticos, especialmente como agentes antibacterianos, o como materiales de partida para la preparación de

5. agentes terapéuticos.

De acuerdo con este invento, los sulfonamido-derivados de la pirimidina se obtienen haciendo actuar o reaccionar entre sí compuestos de la fórmula general



10. con  $\beta$ -dicarbonil-compuestos que contengan un agrupamiento



181176

-CO-CHR-CO- capaz de enolizarse, es decir, de cambiar reversiblemente a la forma -CO-CR=C(OH)-.

15. En las fórmulas anteriores, X representa un amino-, acilamino- o nitro-grupo, y R representa hidrógeno o un radical hidrocarburado. Por "acil", tal como en esta Memoria se emplea en el término "acilamino", se indica el radical ácido de un ácido carboxílico alifático.

20. Los derivados de sulfonil-guanidina, empleados como una clase de materiales de partida, son un tipo conocido de compuestos que pueden prepararse haciendo reaccionar los cloruros de ácidos bencenosulfónicos adecuados con guanidina. Estos compuestos, en los que X representa nitro y amino, respectivamente, los describen Robin y otros (Journal of the American Chemical Society 1940, vol. 62, pág. 2003) y el en que X es acetilamino, lo describen Marshall y otros (Bulletin John Hopkins Hospital 1940, vol. 67, pág. 163). Otros cloruros acilamino-benceno-sulfónicos, por ejemplo, el compuesto propionilamino o butirilamino, pueden prepararse por interacción de la acilanilida correspondiente con ácido clorosulfónico.

25.

30.

35. Como compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos adecuados para usarse como la otra clase de materiales de partida, pueden mencionarse, por ejemplo: las  $\beta$ -dicetonas, los esterres  $\beta$ -cetocarboxílicos y los esterres malónicos, tales como la acetil-acetona, metil-acetil-acetona, ésto es, 3-metil-pentan-2:4-diona, propionil-acetona, n-butilil-acetona, dipropionilmetano, hexanoilacetona, heptanoilacetona, dodecanoilacetona, aceto-acetato de etilo, propionilacetato de etilo, benzoilacetato de etilo, malonato de dimetilo, malonato de dipropilo, oxaloacetato de etilo, y el ester

40.



etílico de oxalacetona.

La hexanoilacetona y la heptanoilacetona, pueden prepararse por el método descrito por Morgan y Holmes, y Morgan y Drew, Journal of the Chemical Society 1925, págs.

45. 762 y 738 respectivamente. La dodecanoilacetona puede prepararse análogamente partiendo de metil-undecil-cetona y acetato de etilo.

La condensación puede realizarse convenientemente calentando los componentes juntos, bien solos o bien en presencia de un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo piridona o ácido acético.

50.

Quando se condensa la sulfanilil-guanidina, esto es, la 4-aminobenceno-sulfonil-guanidina con acetil-acetona, se obtiene 2-(4-aminobenceno-sulfonamido)-4,6-dimetilpirimidina, con buen rendimiento. Ello es sorprendente. Es sabido que las  $\beta$ -dicetonas reaccionan con aminos formando productos de condensación de la naturaleza de imino-compuestos y no podrá preverse que en este caso la reacción sería tal que los átomos de nitrógeno del agrupamiento guanidina quedarán afectados, mientras que el grupo amino libre, unido al anillo bencénico aparece inalterado en el producto final. Existe desde luego alguna evidencia que sugiere que la acetilacetona puede unirse primero a este grupo amino libre, en parte de la sulfanilil-guanidina, formando un producto de condensación, presumiblemente de la naturaleza de un anil y que éste luego se refunde o combina con otra proporción de sulfanilil-guanidina, para dar el compuesto de pirimidina. Sin embargo, este invento no ha de considerarse en modo alguno circunscrito a esta teoría de la reacción, o limitado por ella.

55.

60.

65.

70.



vertir la solución en ácida para el tornasol. Se separa 2-(4<sup>1</sup>-nitrobenzenosulfonamido)-4:6-dimetil-pirimidina bruta que se filtra y se purifica convenientemente disolviéndola en amoníaco diluido frío, separando por filtración cualquier impureza insoluble y acidificando el filtrado por adición de ácido acético. El nuevo compuesto se separa en forma de agujas incoloras que una vez recogidas y secas funden a 220°C.

EJEMPLO 4.- Se calientan juntas durante 1 hora, sometidas a reflujo, 21,4 partes de sulfanilil-guanidina (ésto es, 4-aminobencenosulfonil-guanidina), 21 partes del derivado sódico de oxaloacetato etílico y 50 partes de piridina. Se añaden 30 partes de agua y la solución se convierte en ácida mediante ácido acético. Se separa 2-(4<sup>1</sup>-aminobencenosulfonamido)-4-hidroxi-6-carbetoxi-pirimidina que se extrae por filtración y se recristaliza en alcohol etílico acuoso y caliente. El producto puro forma agujas de color amarillo pálido que funden a 219°C.

EJEMPLO 5.- Se calientan juntas durante 18 horas a 125-130°C. 21,4 partes de sulfanilil-guanidina y 10 partes de acetilacetona. El agua que se forma durante la reacción, se elimina por destilación. El producto viscoso de reacción, se hierve con 50 partes de alcohol metílico. La solución así obtenida se enfría, con lo cual se cristaliza 2-(4<sup>1</sup>-aminobencenosulfonamido)-4:6-dimetilpirimidina bruta que se purifica disolviéndola en amoníaco acuoso diluido. Se filtra para separar cualquier impureza insoluble y luego el filtrado se neutraliza para el tornasol, añadiendo ácido clorhídrico diluido. El nuevo compuesto se separa en cristales prismáticos color amarillo muy pálido de un punto



de fusión de 196-197°C.

EJEMPLO 6.- Si en el Ejemplo anterior, en lugar de la acetilacetona, se emplean 11,4 partes de metil-acetil-acetona, se obtiene 2-(4<sup>1</sup>-aminobencenosulfonamido)-4:5:6-trimetil-  
135. pirimidina, que funde a 241-242°C.

EJEMPLO 7.- Se calientan juntas durante 3 horas, sometidas a reflujo, 24,4 partes de 4-nitrobencenosulfonil-guanidina y 60 partes del ester etílico de oxalacetona. La mezcla de reacción se enfría y diluye con 200 partes de benceno. La suspensión así obtenida se extrae o apura con amoníaco acuoso diluido. La capa acuosa se calienta con carbón vegetal y se filtra, y el filtrado se acidifica luego añadiendo ácido clorhídrico diluido. El precipitado semisólido que se forma se retira por filtración y se recristaliza en agua  
140. caliente, con lo cual se separan prismas color crema de  
145. 2-(4<sup>1</sup>-nitrobenceno-sulfonamido)-4-metil-6-carbetoxipirimidina. El compuesto, cuando se calienta, se oscurece a 180°C. y finalmente funde a 210-220°C. con descomposición.

EJEMPLO 8.- Se calientan juntas a 170-180°C. durante 16 horas 24,4 partes de 4-nitrobenceno-sulfonil-guanidina y 90 partes de malonato dietílico. La mezcla de reacción se enfría y diluye con 300 partes de benceno. La suspensión así obtenida se extrae o apura con amoníaco acuoso diluido y la capa acuosa se calienta con carbón vegetal y se filtra.  
150. El filtrado se calienta luego a 80°C. y se convierte en débilmente ácido para el papel Rojo Congo, por la adición lenta de ácido clorhídrico diluido. Se separa 2-(4<sup>1</sup>-nitrobencenosulfonamido)-4:6-dihidroxipirimidina bruta que se retira por filtración. Es poco soluble en los disolventes  
155. orgánicos y se purifica más convenientemente por reprecipi-  
160.

181176



181176

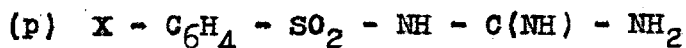
- 7 -

tación en solución amoniacal diluida. Así forma un polvo color crema que funde con descomposición a 185°C.

- N O T A -

- Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que los procedimientos anteriormente descritos son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle sin que por ello se altere el principio fundamental del invento. También se hace constar que dicho invento se refiere a una Patente presentada en Inglaterra con fecha 25 de Julio de 1941 bajo el N° 9,458 acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia de dicho invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España: "Perfeccionamientos en la obtención de derivados de sulfonamida"; caracterizándose por lo siguiente:

180. 1º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de sulfonamida que incluyen un procedimiento para la obtención de sulfonamido-derivados de pirimidina, que comprende el hacer actuar o reaccionar entre sí compuestos de la fórmula:



185. en la que X representa un amino-, acilamino- o nitro-grupo, con  $\beta$ -dicarbonil-compuestos que contengan un agrupamiento -CO-CHR-CO- capaz de enolizarse y en el que R representa hidrógeno o un radical hidrocarburado.

- 2º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de sulfonamida, que incluyen un procedimiento,

181176

- 8 -



190. según lo especificado en la reivindicación 1, en el que la condensación se realiza en presencia de un disolvente o diluyente inerte.

3º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de sulfonamida, que incluyen un procedimiento para la obtención de sulfonamido-derivados de pirimidina, prácticamente tal como se ha descrito con referencia a cada uno de los Ejemplos anteriores.

4º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de sulfonamida, que incluyen los sulfonamido-derivados de pirimidina, siempre que se obtengan por el procedimiento especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o por cualquier proceso que sea un equivalente químico evidente del mismo.

5º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de sulfonamida; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 de Diciembre de 1947.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

Per Poder de J. GOMEZ ACEBO