

182806

MEMORIA DESCRIPTIVA

SHARP & DOHME, Incorporated.- PHILADELPHIA (Pennsylvania, Estados Unidos de América del Norte).



PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "Un procedimiento para la preparaci3n de diazinosom-
puestos" - - - - -

a favor de: SHARP & DOHME, Incorporated, de nacionalidad
norteamericana, domiciliada en: PHILADELPHIA (Pennsylva-
nia, Estados Unidos de Am3rica del Norte), North Broad
Street, 640.

- - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 La invenci3n se refiere a la obtenci3n de unos nue-
vos derivados heteroc3clicos de sulfanilamida en los cua-
les el radical heteroc3clico est3 enlazado con el grupo
sulfonamido, y m3s particularmente a los derivados en que
el grupo heteroc3clico es derivado de azoles, azinas y
polinucleares como por ejemplo los grupos bis3clicos y
y heteroc3clicos.

10 Los nuevos productos obtenidos por la invenci3n son
de uso terap3utico particularmente para combatir las in-
fecciones bacteriales, tales como las infecciones produ-
cidas por cocos y estreptococos y especialmente por pneumo-



esocis.

Los productos obtenidos por la invención pueden ser representados por la fórmula general $M \rightarrow SO_2 NRY$, en la cual M puede ser un grupo nitro, amina o acilamino y R puede ser hidrógeno o un radical alquílico, saturado o no, por ejemplo, metil, propil, butil, amil, alil, hexil, heptil, octil u análogo, o decil, dodecil, hexadecil o análogo. Y es un radical heterocíclico unido al nitrógeno sulfonamido eseogido del grupo de los azoles, azinas y polinucleares como por ejemplo grupos bicíclicos y heterocíclicos.

El grupo azolil, que puede representarse por Y, puede ser un derivado tiazole, tal como tiazolo, tiazolina, tiazolona y los derivados por sustitución nuclear, o un derivado oxazole, tal como el oxazolo, el isoxazolo, la oxazolina, o un derivado diazolo, tal como un derivado imidazolo como imidazola o benzimidazola y sus derivados por sustitución nuclear.

El substituyente azil que puede representarse por Y puede ser un derivado tiazina, tal como metatiazina, paratiazina y sus derivados por sustitución nuclear, o una diazina tal como las orto-(1.2) diazinas (pirazinas), como pirazina, o las meta-(1.3) diazinas (piramidinas), por ejemplo piramidina, o las para-(1.4) diazinas, como la piperazina y derivados por sustitución nuclear de los mismos.

El grupo polinuclear heterocíclico puede ser formado sobre un núcleo solo o un núcleo enlazado (en el cual estén



dos núcleos reunidos por un único lazo), y puede consistir en cada caso en grupos bicíclicos que contengan o no el mismo número de átomos en cada núcleo, y en que unos núcleos o ambos puedan ser heterocíclicos. Las quinolinas (quinolina y sus derivados por substitución nuclear) son ejemplo de los grupos bicíclicos tales como los grupos de núcleos fundidos y aquéllos en que cada núcleo contiene el mismo número de átomos, particularmente 6, y en que un núcleo es heterocíclico y el otro homocíclico o isocíclico. Las xantinas (xantina y sus derivados nucleares substituídos) están también formadas con núcleos fundidos, y representan los grupos bicíclicos en que existe un número diferente de átomos en cada núcleo, especialmente 5 y 6, y en que cada núcleo es heterocíclico, mientras que los derivados de substitución del piridil, tales como las piperidilpiridinas (piperidilpiridinas y sus derivados por substitución en uno u otro o en cada núcleo) representan grupos binucleares en que cada núcleo tiene el mismo número de átomos de carbono, preferiblemente 6 y 6, y en que los dos núcleos están enlazados entre sí simultáneamente por un solo lazo y cada núcleo es heterocíclico.

Los substituyentes nucleares de los grupos heterocíclicos pueden ser un radical hidrocarbonado, tal como un radical alquilo, saturado o no, por ejemplo metil, etil, propil, butil, amil, alil e análogo, o un radical aril, como fenil y naftil, o un radical aralkil, como benzil o análogo, o bien puede ser un radical alcoxil, como metoxil,



etoxi, propoxi, o bien puede ser un radical carbaleoxi, como carbemetoxi, carbetoxi, o bien puede ser un halógeno como cloro o bromo.

5 En los varios casos en que R puede ser hidrógeno o un radical alquílico y en que Y puede ser o bien una azola o una azina, o bien un grupo heterocíclico polinuclear, M puede ser un radical nitro, amino o acilamino, tal como un radical butiril, valeril, caproil, heptoil y octoilamino o análogo.

10 Los productos de la invención en que M de la fórmula general de estructura es un grupo nitro o acilamino, mientras que R es hidrógeno se preparan generalmente por condensación de un derivado amino de un compuesto heterocíclico (que tenga la estructura heterocíclica que se desea
15 introducir en el producto final) como por ejemplo un halido nitro o acilamino-fenilsulfonil, por ejemplo cloruro de o- o p-nitrobencenosulfonil o cloruro de p-acetilaminobencenosulfonil, y rompiendo el halido hidrógeno, siendo
20 efectuada la reacción en un disolvente adecuado tal como piridina o acetona en presencia de un exceso del compuesto amino heterocíclico.

Los correspondientes productos cuando M es un grupo amino se obtienen o bien por reducción, preferiblemente por reducción catalítica, teniendo los antes descritos
25 compuestos nitrosos R como hidrógeno, o bien por hidrólisis de los compuestos de tipo acilamino.

Para preparar el producto en que R de la fórmula general de estructura es un grupo alquilo y M es un grupo



- 5 -

nitro o acilamino, el compuesto nitro o acilamino-fenil-sulfonamido heterocíclico antes descrito en que R de la fórmula general es hidrógeno, se alkila por reacción con un agente alkilador adecuado, tal como un halido alquílico, como el cloruro o el bromuro metílico, o bien el cloruro o el bromuro etílico, o un sulfato alquílico, como el dietílico, un sulfonato alquílico o análogo, para reemplazar el hidrógeno representado por R por el radical alkilo deseado. El producto final en que R es alkil y M es amino se obtiene por reducción del correspondiente compuesto heterocíclico nitrofenil-sulfonil-alkilamido, o hidrolizando el correspondiente derivado heterocíclico acilamino-fenilsulfonil-alkilamido.

La invención puede ser ilustrada por los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1

2-(Sulfanilamido)-4-Metil-Tiazola. A una fuertemente agitada solución de 14.25 gramos de 2-amino-4-metil tiazola en 40 centímetros cúbicos de piridina, se añaden 29,2 gramos de cloruro de p-acetil-aminobencenosulfonil en pequeñas porciones durante treinta minutos. La mezcla en reacción es entonces calentada en un baño de vapor durante otros treinta minutos, y vertida en agua enfriada con hielo siendo la mezcla vigorosamente agitada. El producto sólido resultante de la reacción se separa por filtración y se lava con agua fría. El rendimiento en bruto de 2-(p-acetil aminobencenosulfonamido)-4-metil tiazola es

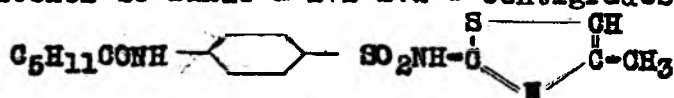


35 gramos. Si se desea, este producto bruto puede ser purificado por recristalización de solvente metílico y agua, dando un m.p. de 256-257°. El producto bruto es hidrolizado por suspensión en 400 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico 2N, y calentado hasta que la solución es total. Esta solución es enfriada y neutralizada con carbonato sódico y el precipitado de 2-(sulfanilamido)-4-metil tiazola es separado por filtración. Recristalizado de 50 % de alcohol muestra m.p. 237-238°, $\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{S} \text{---} \text{CH} \\ \text{||} \quad \text{||} \\ \text{N} \quad \text{C-CH}_3 \end{array}$.

EJEMPLO 2

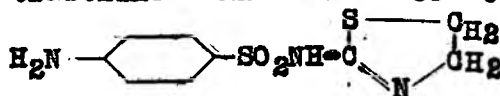
20 2 (p-Caproilaminobencenosulfonamido)-4-Metil Tiazola.

El compuesto se obtiene de 5,9 gramos de cloruro de p-caproilaminobencenosulfonil y 2,3 gramos de 2-amino-4-metil tiazola, usando como disolvente de reacción 20 centímetros cúbicos de piridina, por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1. Después de recristalización de 50 % de alcohol se funde a 171-172 ° centígrados.



EJEMPLO 3

20 2-(Sulfanilamido) Tiazolina. Este producto se prepara por hidrólisis del producto de la reacción de 2-amino-tiazolina y cloruro de p-acetilaminobencenosulfonil de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 1. La 2-(sulfanilamido) tiazolina funde a 204-205° centígrados.



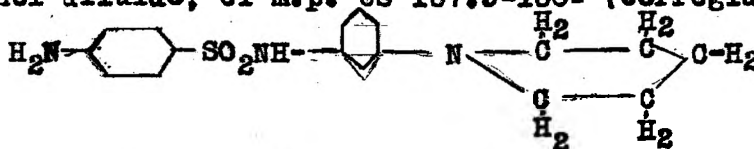


- 7 -
EJEMPLO 4

2-(Sulfanilamido)-6-(1-Piperidil)-Piridina.

A 10-1/2 gramos de 2-amino-6-(1-piperidil)-piridina, se disuelven en 50 centímetros cúbicos de piridina se les añaden 15,6 gramos de cloruro de p-caproilaminobencenosulfonil incorporándolos lentamente con agitación. La solución se calienta espontáneamente durante la adición y se la somete a agitación hasta que se enfría. Entonces se la diluye en un exceso de agua fría, separándose la deseada 2-(4'-caproilaminobencenosulfonamido)-6-(1-piperidil)-piridina en forma oleosa que se solidifica dejándola en reposo en una cámara de refrigeración. Purificada por cristalización de alcohol diluido muestra m.p. 154.5° (corregido).

Una suspensión de 18.7 gramos de 2-(4'-caproilaminobencenosulfonamido)-6-(1-piperidil)-piridina en 200 centímetros cúbicos de agua, 25 centímetros de alcohol y 24 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico concentrado es tratada en reflujo hasta completa disolución durante un periodo aproximado de cuatro horas. La mezcla de la reacción es enfriada y neutralizada de una manera adecuada, empleando por ejemplo hidróxido amónico o bicarbonato de sosa. La 2-(sulfanilamido)-6-(1-piperidil)-piridina se obtiene en forma de un material sólido cristalino. Purificado por cristalización de alcohol diluido, el m.p. es 187.5-188° (corregido).



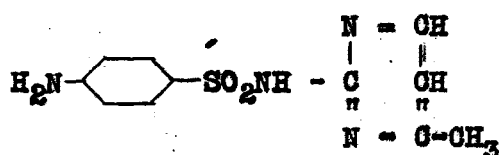
EJEMPLO 5

2-(Sulfanilamido)-6-Metil Piramidina.

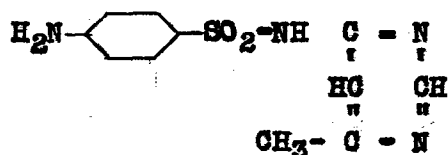
Partiendo de 2-amino-6-metil piramidina y siguiendo



el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se obtiene la 2-(acetilaminobencenosulfonamido)-6-metil pirimidina, que recristalizada de alcohol y agua funde a 245-246º centígrados y que por hidrólisis produce 2-(sulfanilamido)-6-metil pirimidina. Esta última por recristalización de alcohol y agua muestra un m.p. de 230-231º,



Si la pirimidina empleada como primera materia es reemplazada por 4-amino 6-metil pirimidina, se obtiene el correspondiente derivado acetilaminobencenosulfonamido piramídino, que por hidrólisis da 4-(sulfanilamido)-6-metil piramídina



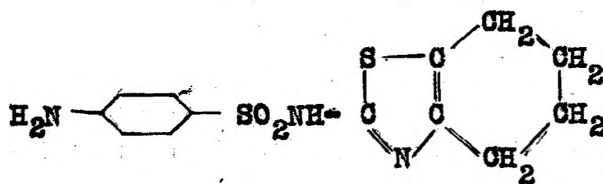
EJEMPLO 6

2-(sulfanilamido) 4,6-tetrahidrobenzotiazola.

Empleando 2-amino 4,6 tetrahidrobenzotiazola como primera materia heterocíclica y siguiendo el procedimiento especificado en el ejemplo 1, se obtiene la 2-(p-acetilaminobencenosulfonamido) 4,6-tetrahidrobenzotiazola, que por recristalización de alcohol y agua funde a 277-278º centígrados, y por hidrólisis da 2-(sulfanilamido) 4,6-tetrahidrobenzotiazola. Esta última por recristalización de alcohol y agua tiene un m.p. de 249-250º,



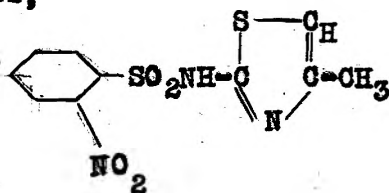
- 9 -



EJEMPLO 7

2-(o-nitrobenzenosulfonamido) 4-metil tiazola.

Condensando cloruro de o-nitrobenzenosulfonil con la tiazola del ejemplo 1º y descomponiendo cloruro de hidrógeno, resulta 2-(o-nitrobenzenosulfonamido)-4-metil tiazola que por recristalización de alcohol y agua funde a 189-190º centígrados,



Si en vez de piridina se emplea en la reacción como disolvente acetona en presencia de un exceso de 2-amino-4-metil tiazolo se obtienen muy buenos resultados.

La descripción general de la invención y los ejemplos demuestran que el uso terapéutico de los productos obtenidos no está limitado a lo especialmente especificado. Es de entender que los productos cuya obtención debe proteger la patente de acuerdo con la fórmula general ilustrada han de considerarse estructuralmente constituida por tres porciones esenciales: una que es ampliamente la porción benzenosulfonil, otra que es la porción heterocíclica, unidas ambas al átomo de nitrógeno de la porción media que es un radical imino. La combinación de estas tres porciones esenciales da la estructura básica de un compuesto del tipo requerido, y es natural que



son posibles diversas variaciones y substituciones que reemplacen al átomo de hidrógeno en una o más de dichas porciones básicas para obtener diferentes compuestos que quedarán todos comprendidos en el campo de la invención.

5 Está claro que si Y es en la fórmula general de estructura simplemente el radical tiazolo y R es hidrógeno, resulta un compuesto cuando M es un grupo amina en la posición para con respecto al radical sulfonil; se obtiene otro compuesto cuando M es un grupo nitrado en la misma
10 posición para; y todavía otro cuando M es el grupo caproilamino. Todavía pueden obtenerse otros compuestos individuales si el radical caproil en el compuesto últimamente citado es reemplazado por otro adecuado radical acil, en el cual caso el término "acil" debe entenderse
15 que designa ampliamente el radical monovalente que resulta cuando el grupo hidroxílico del radical carboxílico es retirado de la molécula de ácido carboxílico.

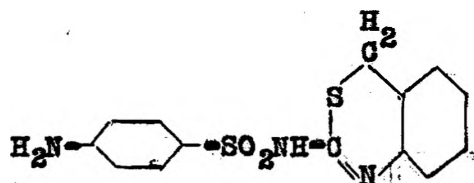
De este modo el radical acil que acaba de citarse puede ser, saturado o no, alquil, aril, aralkil, alifático o heterocíclico, o substituído o no substituído, por
20 ejemplo por ácidos butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, valérico activo, caproico, alfacaproico, heptico, caprílico, capríico, báurico, palmítico, oleico, esteárico, ricinoléico, mirístico, behénico, benzoico,
25 fenilacético, fenilcloroacético, fenilaminoacético, aminobenzoico, fenilpropiónico, nitrobenzoico, piromáico, sinámico, clorobenzoico, sulfobenzoico, mandélico, toluico, hidratrópico, toluacético, trópico, furacacrilico, hexahi-



drobenzoico, ciclopentanocarboxílico, nicotínico y tiazol-4-carboxílico.

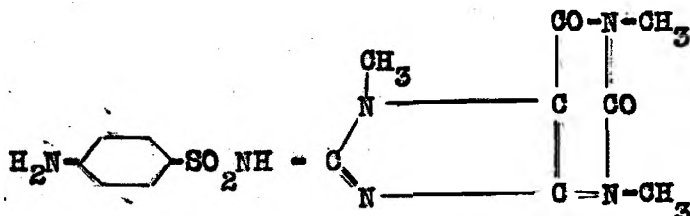
Otros compuestos individuales son obtenidos cuando la porción bencenosulfonyl tiene un sustituyente específico escogido del tipo especificado, y la porción imino intermedia permanece insustituída, pero se hacen variaciones en la porción heterocíclica por selección de una cualquiera de las configuraciones heterocíclicas específicas mencionadas o sus homólogas, comprendidas dentro de lo especificado, o cualquiera de tal configuración heterocíclica u homóloga de ella que tenga un sustituyente nuclear del tipo antes citado. Todavía es posible obtener otros compuestos individuales seleccionando una porción fija de bencenosulfonyl con un sustituyente específico para M de la fórmula general, y seleccionando alguno de los radicales específicos heterocíclicos posibles de acuerdo con lo que se ha especificado en la presente memoria descriptiva y reemplazando el hidrógeno de la porción imino intermedia por alguno de los radicales alquilo, saturado o no.

Así, mientras que las variaciones del modo general de obtener los productos según la invención darán como se ha indicado los productos específicamente expresados y también productos tales como 2-(sulfanilamido) 5-feniloxazola, 2-(sulfanilamido)oxazolina, 2-(sulfanilamido) benzimidazola o sulfanilamidobenzo-meta-tiazina





• 8-(sulfanilamido-cafeino



también designada como 8-(sulfanilamido) 1,3,7-trimetil
 xantino, son posibles otro gran número de compuestos es-
 pecíficos individuales haciendo variaciones del tipo arri-
 ba especificado ya sea en la porción bencenosulfonil, en
 5 la porción imino intermedia o en la porción heterocíclica
 final, o en una cualquiera de dos o en todas las porciones
 por substituyentes del tipo explicado, todos los cuales com-
 puestos específicos diferentes han de considerarse incluídos
 10 en la invención sin necesidad de expresarlos separadamente
 por sus nombres individuales, todos los cuales son fácilmen-
 te comprensibles por la forma como puede producirse cada es-
 tructura individual con el substituyente o los substituyen-
 tes escogidos.

15 La posición del elemento M de la fórmula general de
 estructura no se limita a la posición "para " puesto que el
 substituyente nitrado representado por M puede ser en posi-
 ción "orto". Cada grupo nitrado en posición orto en un
 compuesto comprendido en la invención puede, como se ha di-
 20 cho antes, ser reducido al correspondiente compuesto de la
 invención en que M es un grupo amino en posición orto. Tal
 grupo amino en posición orto de un compuesto comprendido en
 la invención puede ser fácilmente convertido en cualquiera
 de los radicales acilamino deseados dando un compuesto com-
 25 prendido en la invención en el cual M es un radical acila-
 mine en la posición orto.



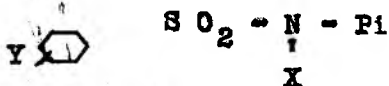
En la memoria y en las reivindicaciones, los términos "un azolil", "un diazolil", "un azil" y "un diazil" están empleados genéricamente. También los términos "un tiazolil", "un tiazolinil", "un oxazolil", "un iscoxazolil", "un oxazolinil", "un imidazolil", "un bencimidazolil", "un tiazil", "un pirazil", "un pirimidil", "un piperacil", "un xantil", "un apiridil" se han de entender usados genéricamente para abarcar los respectivos compuestos individuales tiazola, tiazolina, tiazolona, oxazol, iscoxazol, oxazolina, imidazola, bencimidazola, las tiazinas, metatiazina y paratiazina, pirazina, piramidina, piperazina, xantina y piridina, así como sus homólogos, isómeros y substituyentes nucleares de los respectivos compuestos individuales y de sus homólogos e isómeros.

N O T A

Por la patente de invención a que se refiere la presente memoria descriptiva se REIVINDICA la propiedad y la explotación exclusiva de:

1.- Un procedimiento para la preparación de un diazocompuesto de bencenosulfonamido pirimidina de la fórmula

20



25

en la cual Y es el grupo amina o un grupo que por reducción, como el grupo nitro, o por hidrólisis, como el grupo acilamino, puede convertirse en grupo amina; X es hidrógeno o un radical alquil; y Pi es un radical pirimidina unido al nitrógeno sulfonamido por uno de sus átomos de carbono, el cual,



cuando sea substituído, no contenga un substitutivo que pueda hacer tóxica a la aminobencenosulfonamido pirimidina, finalmente obtenida; procedimiento que comprende la condensación de una amino pirimidina (la cual, si luego es substituída, no contenga un substitutivo que pueda hacer tóxica la aminobencenosulfonamido pirimidina, finalmente obtenida con un nitro- o acilamino fenilsulfonilhalido y, en el caso en el cual X es un grupo alquil, se haga reaccionar el producto resultante con agente alquilatante adecuado; y, en uno y otro caso, si se desea obtener la amino bencenosulfonamido pirimidina, convertir el grupo nitro, por reducción, o el grupo acilamino, por hidrólisis, en el grupo amino.

2.- Un procedimiento tal como el especificado en 1, en el cual se emplea, con exceso, el reactivo amino pirimidina elegido.

3.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 y 2 en el cual la condensación se lleva a cabo en un disolvente adecuado.

4.- Un procedimiento tal como el especificado en 3, en el cual se emplea un disolvente básico.

5.- Un procedimiento tal como el especificado en 3 y 4, en el cual el disolvente es la piridina.

6.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 5 en el cual el grupo acilamino se convierte en grupo amino, por hidrólisis, en presencia de un álcali.

7.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 5, en el cual el grupo acilamino se convierte en grupo amino, por hidrólisis, en presencia de un ácido.



182806

8.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 5, en el cual cuando X es un grupo alquil se elige el agente alquilante de entre un halido de alquil o un sulfato de alquil.

5 9.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 8, en el cual el halido fenilsulfonil reaccionante es el halido p-nitro- o p-acilamino-fenilsulfonil.

10 10.- Un procedimiento tal como el especificado en 9, en el cual la amina pirimidina reaccionante es una 2- o 4-aminopirimidina y es o bien no substituida en los demás átomos del carbón nuclear o bien substituida en uno o más de los átomos del carbón nuclear por un radical bajo alquil, alcoxi, o halógeno.

15 11.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 7, 9 y 10, en el cual el halido p-nitro- o p-acilamino-fenilsulfonil reacciona con la 2-amino-pirimidina.

20 12.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 7, 9 y 10, en el cual el halido p-nitro- o p-acilamino-fenilsulfonil reacciona con la 2-amino-pirimidina ulteriormente substituida por un radical metil en uno o más de sus átomos de carbón nuclear.

13.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 7, 9, 10 y 12, en el cual el halido p-nitro- o p-acilamino-fenilsulfonil reacciona con la 2-amino-4-metil-pirimidina.

25 14.- Un procedimiento tal como el especificado en 1 a 7, 9, 10 y 12, en el cual el halido p-nitro- o p-acilamino-fenilsulfonil reacciona con 2-amino-4, 6-dimetil-pirimidina.

182806



- 16 -

15.- La propiedad y la explotación exclusiva del objeto de la patente, sean cuales fueren las circunstancias que concurren con su esencialidad definida en las anteriores reivindicaciones, cual objeto es:

15 "Un procedimiento para la preparación de diazino-compuestos".

Consta la presente memoria de dieciséis hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 21 de Febrero de 1948.

P. p. de: SHARP & DOHME, Incorporated,

