



194171

H/V.

194171

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una patente de invención por veinte años en España, por: "Procedimiento para la obtención de bis-(benzolsulfonil)-4-(o 6-) aminopirimidinas", a favor de la r.s. Nordmark-Werke G. m. b. H., residente en Hamburg (Alemania).-

=====

En la patente americana 2.429,184 se ha descrito un procedimiento para la obtención de bis-(benzolsulfonil)-aminopirimidinas. Según los ejemplos de ejecución de la patente se hacen reaccionar cantidades variables de un cloruro del ácido benzolsulfónico con una aminopirimidina en presencia de piridina como medio condensante y disolvente. Este procedimiento, en el caso de las 4-(o 6-)aminopirimidinas, da muy malos resultados. Junto con cantidades considerables de una sustancia grasosa negroparduzca, se obtiene un poco de mono-(benzolsulfonil)-4-aminopirimidinas y en general todavía menos de las bis-(benzol-

5

10



2.-

194171

sulfonil)-4-aminopirimidinas.

En la patente española nº 158.411 y en la francesa 896.009 de la misma solicitante se hace reaccionar 1 mol de la 4-amino-2,6-dimetil-pirimidina con 1,25 mol de un cloruro del ácido benzolsulfónico empleando como condensante trimetilamina. El producto de reacción obtenido según este procedimiento y cuyo rendimiento total es de 40-50 % referido a la aminopirimidina, se compone próximamente de 50 % de la mono-(benzolsulfonil)-4-amino-2,6-dimetil-pirimidina y de 50 % de la bis-(benzolsulfonil)-4-amino-2,6-dimetil-pirimidina. También por este procedimiento resulta relativamente malo el aprovechamiento del derivado de la 4-amino-pirimidina.

Ahora bien, se ha descubierto que se obtienen en estado muy puro las bis-(benzolsulfonil)-4-aminopirimidinas cuando se hacen reaccionar por lo menos 1,5 mol de un halogenuro del ácido benzolsulfónico con 1 mol de la 4-amino-pirimidina en presencia de trimetilamina como condensador.

Según una forma especial de ejecución del presente invento se procede haciendo reaccionar unas 2 mol de un halogenuro completamente deshidratado del ácido benzolsulfónico, que además del grupo sulfo puede llevar otros substituyentes, con 1 mol de una 4-aminopirimidina, que además del grupo amino puede llevar en el anillo pirimidínico otros substituyentes, en un disolvente orgánico exento de grupos oxí y agregando unas 2 mol de trimetilamina anhidra, preferentemente disuelta en benzol. Por este método de trabajo se obtienen las bis-(benzolsulfonil)-4-(o 6-)-aminopirimidinas con un rendimiento de 90-100 %, referido a la aminopirimidina empleada. Estas bis-(benzolsulfonil)-4-(o 6-)-aminopirimidinas originadas en la reacción son insolubles en lejía fría de sosa cáustica.

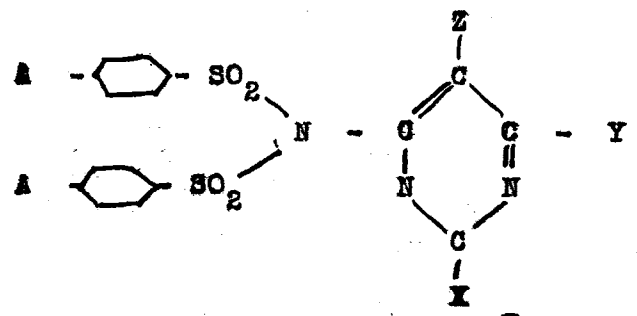


194171

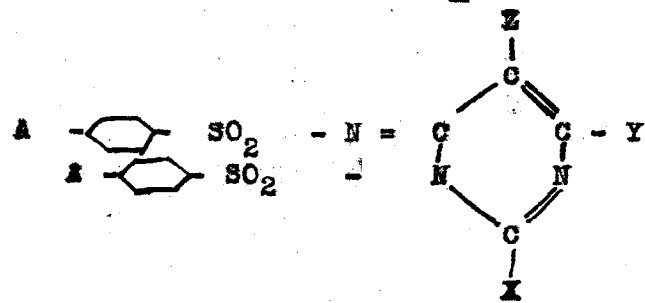
En la práctica para la transformación son muy convenientes los halogenuros del ácido benzolsulfónico, que en posición p respecto al grupo sulfo contienen un sustituyente transformable en el grupo amino y además las 4-aminopirimidinas, en las que los átomos de hidrógeno en el anillo pirimidínico están substituídos total o parcialmente por grupos alquilo. Las bis-

5 (benzolsulfonil)-4-(o 6-)-aminopirimidinas que pueden obtenerse de este modo por el procedimiento indicado, poseen una estructura según una de las siguientes fórmulas;

10



15



20

En las fórmulas indica A un sustituyente transformable en el grupo amino, y X, Y y Z átomos de hidrógeno o grupos alquilo.

25

La obtención de las bis-(benzolsulfonil)-4-(o 6-)-aminopirimidinas según el presente invento con rendimiento prácticamente teórico y con gran pureza es verdaderamente sorprendente, pues por los procedimientos hasta ahora conocidos se logran rendimientos considerablemente peores.

30

La recuperación de los disolventes utilizados y de la trimetilamina se consigue de modo sencillo y con buenos rendi-

194171



4.-

5 mientos. Una vez terminada la condensación, los disolventes orgánicos se separan por destilación. El residuo de la destilación se lixivia con agua, con lo que se disuelve la sal halogenhídrica de la trimetilamina, mientras queda el producto de la condensación insoluble en agua. De la disolución acuosa se pone en libertad, después de la condensación, la trimetilamina con lejía de sosa cáustica, y después de secar se condensa y se disuelve en benzol. El empleo de la disolución benzólica de la trimetilamina hace innecesario el empleo de aparatos a presión.

10 Las bis-(benzolsulfonil)-4-(o 6-)aminopirimidinas, que en posición p respecto al grupo sulfo lleva un substituyente transformable en el grupo amino, sirven como productos intermedios para la obtención de las (p-aminobenzolsulfonil)-4-(o 6-)aminopirimidinas importantes como medicamentos, pues pueden de modo
15 sencillo transformarse en estas con buen rendimiento. Por el contrario, las mono-(benzolsulfonil)-4-(o 6-)aminopirimidinas según los procedimientos hasta ahora conocidos por reacción de halogenuros del ácido benzolsulfónico con 4-(o 6-)aminopirimidinas, solo pueden obtenerse con mal rendimiento.

20 EJEMPLOS;

Ejemplo 1

25 A 12,3 g de 4-amino-2,6-dimetil-pirimidina y 200 cm³ de cloruro de metileno se incorporan 52,0 g de cloruro seco del ácido acetilsulfonílico. Agitando, enfriando y con exclusión de agua se agregan a la mezcla a medida que se consumen, 65 cm³ de una disolución benzólica anhidra de trimetilamina conteniendo 13,0 g de trimetilamina. Una ^{vez} terminada la adición de la trimetilamina, se sigue agitando durante 2 horas y luego se separan por destilación de la masa cristalina precipitada los di-

194171

5.-



solventes orgánicos. El residuo de la destilación se trata con 500 cm³ de agua y se la agita bien a 50-60°, cuidando de que la disolución acuosa presente siempre reacción neutra respecto al papel de tomasol. Después de enriar se filtra y el residuo de la filtración se lava bien con agua. El rendimiento en la bis-(p-acetaminobenzolsulfonil)-4-amino-2,6-dimetilpirimidina obtenida es de 90-100 %. La sustancia es insoluble en lejía fría de sosa cáustica. No tiene punto de fusión, pues se descompone poco a poco al calentarla por encima de 200°.

10 Ejemplo 2.

A 16,5 g de 4-amino-2,6-dietil-5-metilpirimidina y 200 cm³ de cloruro de metileno se incorporan 52,0 g de cloruro anhidro del ácido acetilsulfanílico. Agitando, enfriando y con exclusión de agua se trata con 65 cm³ de una disolución benzólica anhidra de trimetilamina conteniendo 13,0 g de trimetilamina. Después de agregar la trimetilamina, se sigue agitando durante algunas horas y los disolventes orgánicos se separan por evaporación. El residuo se agita durante 30 minutos con 500 cm³ de agua calentada a 50-60° y se mantiene constantemente neutra la disolución acuosa. El rendimiento en bis-(p-acetaminobenzolsulfonil)-4-amino-2,6-dietil-5-metil-pirimidina es el 90 % del teórico. La sustancia es insoluble en lejía fría de sosa cáustica.

20 Ejemplo 3.

13,7 g de 4-amino-2-isopropil-pirimidina, 52,0 g de cloruro seco del ácido acetilsulfanílico y 200 cm³ de cloruro de metileno se tratan, agitando, enfriando y con exclusión de agua, con 65 cm³ de una disolución benzólica de trimetilamina anhidra conteniendo 13,0 g de trimetilamina. La elaboración se realiza como en los ejemplos 1 y 2. Se obtienen 48,0 g de la

194171



6.-

bis-(p-acetamino-benzolsulfonil)-4-amino-2-isopropil-pirimidina, que corresponde al 92 % del rendimiento teórico. La sustancia es insoluble en lejía fría de sosa cáustica. Funde a 126° con descomposición.

5 Ejemplo 4.

24,6 g de 4-amino-2,6-dimetil-pirimidina y 100 g de cloruro anhidro del ácido p-nitrobenzolsulfónico se condensan en cloruro de metileno agregando 133 cm³ de una disolución benzólica anhidra de trimetilamina conteniendo 26,6 g de trimetilamina. La elaboración se realiza como se ha indicado en los ejemplos 1 y 2. Se obtienen 96,0 g de bis-(p-nitrobenzolsulfonil)-4-amino-2,6-dimetilpirimidina, rendimiento que corresponde al 97,5 % del teórico. La sustancia es insoluble en lejía fría de sosa cáustica. Puede recristalizarse en ester acético y luego funde a 15 219° con descomposición.

Ejemplo 5.

12,3 g de 4-amino-2,6-dimetil-pirimidina y 46,4 g de cloruro anhidro del ácido p-cloro-benzolsulfónico se condensan en 200 cm³ de cloruro de metileno agregando 65 cm³ de una disolución benzólica anhidra de trimetilamina conteniendo 13,0 g de trimetilamina. La elaboración se realiza como se ha indicado en los ejemplos 1 y 2. Se obtienen 47,0 g de bis-(p-cloro-benzolsulfonil)-4-amino-2,6-dimetil-pirimidina que corresponden al 100 % del teórico. La sustancia es insoluble en lejía fría de sosa 25 cáustica. Puede recristalizarse en metiletiletona agregando el mismo volúmen de etanol y funde luego a 221-222°.

- - - - -

194171

7.-



N O T A.-
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la obtención de bis-(benzolsulfonil)-4-(o 6-) aminopirimidinas, caracterizado porque 1 mol de una 4-(o 6-)aminopirimidina se hace reaccionar con por lo menos 1,5 mol de un halogenuro del ácido benzolsulfónico, agregando por lo menos 1,5 mol de trimetilamina con condensante.

10 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punt 1, caracterizado porque 1 mol de una 4-(o 6-)aminopirimidina se hace reaccionar con 2 mol de un halogenuro completamente seco del ácido benzolsulfónico agregando 2 mol de trimetilamina anhidra como condensante, con exclusión de agua en disolventes orgánicos exentos de grupos oxi y porque la trimetilamina se emplea en una di-
15 solución de hidrocarburo, por ejemplo en benzol.

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de la bis-(benzolsulfonil)-4-(o 6-) aminopirimidina, caracterizado por-
20 que halogenuros del ácido benzolsulfónico que en posición p respecto al grupo sulfo contienen un substituyente transformable en el grupo amino, se hacen reaccionar con 4-(o 6-)aminopirimi-
25 dinas que en el anillo pirimidínico están substituidas por uno o varios grupos alquilo, efectuando la reacción según lo reivin-
dicado en los puntos 1 y 2.

4.- Procedimiento para la obtención de bis-(benzolsulfonil)-4-(o 6-) aminopirimidinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de Agosto de 1950.