



94851

EE. -

Memoria Descriptiva

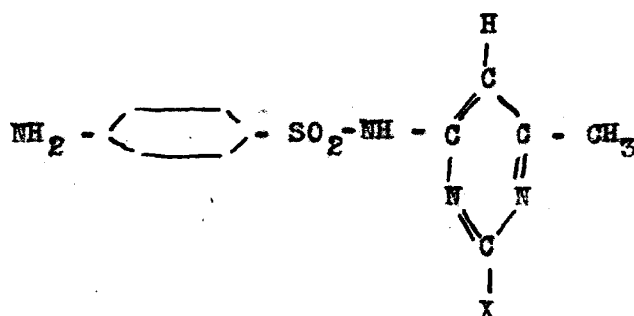
para una patente de Invención, por veinte años, en España, por:
- Procedimiento para la obtención de derivados de 4-(p-amino-benzol_sulfonil)-amino-pirimidina - a favor de la razón social Nordmark - Werke G. m. b. H., residente en Uetersen / Holstein (Alemania) Grosser Sand, 92. -

Roblin jun. y sus colaboradores (Journal of the American Chemical Society, t. 62, p. 2.002-2.005, 1940, id. t. 64. p. 567-70, 1942) descubrieron que la 2-(p-aminobenzolsulfonil)-aminopiri_midina y la 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-4-metilpirimidina son superiores en su actividad ensayada en animales a la 2-(p-aminoben_zolsulfonil)-aminopirimidina y a la 2-(p-aminobenzolsulfonil)-amino_tiazol. Por el contrario encontraron que la 4-(o 6-) (p-aminobenzol_sulfonil)-aminopirimidina es ineficaz en el ensayo con animales y que la 4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-2-metilpirimidina tiene actividad debil.

Se ha descubierto que el derivado de la 4-(p-aminobenzol_sulfonil)-aminopirimidina de la fórmula 1

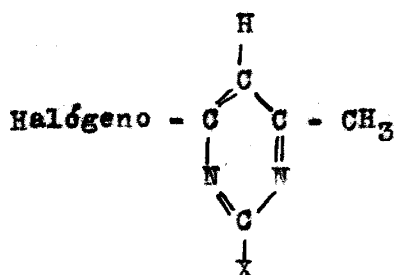


2. -

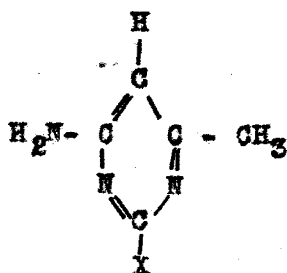


en que X significa un radical alquílico bajo con por lo menos 2 átomos de carbono, poseen una actividad terapéutica muy buena.

Las sustancias constituidas según la fórmula 1 pueden obtenerse por los métodos conocidos, haciendo reaccionar las amidas del ácido benzosulfónico, que en posición p respecto al grupo del ácido sulfónico llevan un sustituyente convertible en el grupo amino, con 4-halógeno-pirimidinas de la fórmula 2



en que X indica un radical alquílico bajo con por lo menos 2 átomos de carbono, o bien haciendo reaccionar derivados reaccionables del ácido-benzosulfónico, con preferencia los halogenuros de dicho ácido benzosulfónico, que en la posición p respecto al grupo del ácido sulfónico llevan un sustituyente convertible en el grupo amino, con 4-amino-pirimidinas de la fórmula





y después de la condensación convirtiendo en el grupo amino por los métodos conocidos al sustituyente en posición p respecto al grupo del ácido sulfónico.

5 Como sustituyentes convertibles en el grupo amino pueden escogerse los que pueden convertirse en dicho grupo amino por hidrólisis, por ejemplo: los grupos acilamino, los grupos alquilidenamino o arilidenamino. También puede obtenerse el grupo amino por reducción de un grupo nitro, nitroso, ázo u otro análogo. Finalmente cuando se trata de derivados de p-halógeno-benzolsulfonilo puede
10 reemplazarse el halógeno por el grupo amino.

La reacción de halogenuros del ácido benzolsulfónico de la clase indicada con 4-amino-pirimidinas de la fórmula 3 en las condiciones conocidas de reacción da pequeños rendimientos.

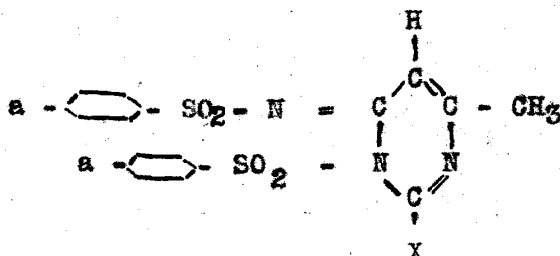
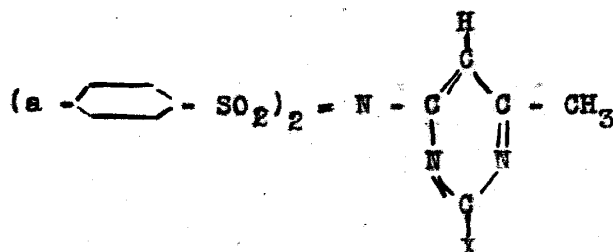
Se ha descubierto además que la condensación de halogenuros del ácido benzolsulfónico de la clase citada con 4-amino-pirimidinas de la fórmula 3 da rendimientos muy buenos y un producto de condensación muy puro cuando aproximadamente 2 moléculas del halogenuro cuidadosamente desecado del ácido benzolsulfónico con la posición p correspondientemente sustituida se hace reaccionar con
15 próximamente 1 mol. de la 4-aminopirimidina en disolventes orgánicos anhidros y exentos de grupos oxo, como cetonas, por ejemplo acetona, ésteres del ácido carboxílico, por ejemplo éster del ácido acético o hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno, y en presencia de una base terciaria enérgica anhidra, preferentemente trimetilamina, con preferencia disuelta en un hidrocarburo, por ejemplo en benzol. En las indicadas condiciones los productos de la condensación se obtienen con un rendimiento de 90-100%
25 y con excelente pureza.

Los productos de la condensación obtenidos en las anteriores condiciones utilizando trimetilamina como condensante, son las
30



4. -

di-(benzolsulfonil)-amino-pirimidinas sustituidas en posición p,
las cuales están constituidas según las fórmulas 4 o 5:



5 en las fórmulas se indica por X un radical alquílico bajo con por lo menos 2 átomos de carbono y por a un sustituyente convertible en el grupo amino.

10 Para la transformación de las di-(benzolsulfonil)-amino-pirimidinas de las fórmulas indicadas en las 4-(p-aminobenzolsulfonil)aminopirimidinas de la fórmula 1, se convierte en sustituyente a en el grupo amino, por ejemplo mediante reducción, cuando se trata de un grupo nitro o azo, por hidrólisis cuando se trata de un grupo acilamino, o caso de que a sea un halógeno, por sustitución del halógeno por el grupo amino. Antes, simultáneamente o inmediatamente mediante hidrólisis ácida o alcalina se disociará uno de los dos radicales sulfonilo utilizados.

15 Resulta muy sencilla la transformación de las di-(benzolsulfonil)-amino-pirimidinas de las fórmulas 4 o 5 en las 4-(p-aminobenzolsulfonil)-aminopirimidinas perseguidas, cuando se trata en el sustituyente a de un grupo convertible por hidrólisis en el grupo amino. En este caso por hidrólisis ácida o alcalina se



puede al mismo tiempo en una operación convertir el sustituyente a en el grupo amino y separar un radical del ácido benzolsulfónico.

Los productos impuros obtenidos pueden purificarse, suspen-
diéndolos en una cantidad de agua unas 10 veces mayor, por adición
de tanta lejía de sosa caústica como precisamente se necesite para
la dilución, agitando con un poco de carbón decolorante y después
de filtrar, tratando el filtrado con una pizca de medio reductor
que no origine precipitado, por ejemplo sulfito sódico, sulfuro
amónico o hiposulfito sódico y neutralizando inmediatamente con
ácido. De este modo se obtienen las sustancias como precipitados
incoloros constituidos por pequeñas agujas cristalinas.

Las 4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-pirimidinas obtenibles
según el presente invento se pueden emplear como medicamento. Son
dificilmente solubles en agua y en los disolventes ordinarios,
pero muy solubles en ácidos y álcalis.

Ejemplo 1^a.

31,4 g de 6-cloro-2-etil-4-metilpirimidina, 47,0 g de amida
seca del ácido 1-acetilaminobenzol-4-sulfónico, 27,6 g de carbona-
to potásico anhidro y 1,0 g de polvo de cobre se mezclan bien y
se calientan durante 1 hora a 220-250°. Después de enfriarse se
lixivia la torta de fusión con agua y se filtra del polvo de cobre,
y de la amida no transformada del ácido 1-acetil-aminobenzol-4-
sulfónico. Al filtrado se incorpora tanto hidróxido sódico que se
origina una disolución de próximamente el 10 % y se hierve durante
1 hora con refrigerante de reflujo. Después de neutralizar se ob-
tiene el producto impuro con un rendimiento de 16-20 g. Para puri-
ficarlo se le disuelve en lejía diluida de sosa caustica y después
de disuelto se agrega el mismo volumen de disolución saturada de
cloruro sódico. La sal sódica del producto de condensación separa-
da por cristalización, se filtra, se lava con disolución de cloruro



sódico y se disuelve en agua. La disolución se agita con un poco de carbón decolorante, y el filtrado se trata con una pizca de hiposulfito sódico. Después de neutralizar se obtiene la 4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-2-etil-6-metilpirimidina en cristales incoloros con punto de fusión 222°. Rendimiento: 14-18 g.

Ejemplo 2ª. -

15,1 g (1/10 mol) de 4-amino-2-propil-6-metilpirimidina, 52,0 g (próximamente 2/10 mol) de cloruro seco del ácido 1-acetilaminobenzol-4-sulfónico y 200 cm³ de cloruro de metileno se tratan, agitando, enfriando y con exclusión de agua, con 65 cm³ de disolución anhidra/benzólica de trimetilamina, conteniendo 13,0 g (próximamente 2/10 mol) de trimetilamina, lentamente y a medida que se va consumiendo. Terminada la adición de trimetilamina se sigue agitando algunas horas y luego se separan por destilación los disolventes orgánicos. El residuo se agita con 300 cm³ de agua y la mezcla se calienta durante 30 minutos a 50-60°, cuidando de que la mezcla acuosa presente siempre reacción neutra al papel de tornasol. Después de enfriar se filtra y el residuo del filtrado se lava bien con agua. El rendimiento en di-(p-acetilaminobenzolsulfonil)-4-amino-2-propil-6-metil-pirimidina obtenida es de 90-100 %.

El producto de condensación obtenido se hierve con 6 veces su cantidad de lejía de sosa caústica al 10 % durante 1 hora con refrigerante de reflujo. Después de agitar con carbón decolorante, con ácido se pone el filtrado a pH 6. Se separa la 4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-2-propil-6-metil-pirimidina como masa cristalina casi incolora.

Para la purificación se agita la sustancia con 10 veces su cantidad de agua y se agrega tanta lejía de sosa caústica hasta que se presente una disolución completa. Se agita durante media hora con un poco de carbón decolorante, se trata el filtrado con tra



zas de un reductor como sulfito sódico, hiposulfito sódico o sulfuro amónico y con ácido se pone a pH 6. La sustancia precipita con un rendimiento de 70-80 %, referido a la aminopirimidina, en cristales puramente blancos. Funde imprecisamente a unos 110°, a temperatura más alta se solidifica de nuevo y definitivamente funde a 177-178°.

Del mismo modo se obtiene:

4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-2-etil-6-metil-pirimidina con punto de fusión 222° del cloruro del ácido 1-acetilaminobenzol-4-sulfónico y de la 4-amino-2-etil-6-metil-pirimidina; la 4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-2-isopropil-6-metil-pirimidina con punto de fusión 195°-196° del cloruro del ácido 1-acetilamino-benzol-4-sulfónico y de la 4-amino-2-isopropil-6-metil-pirimidina; la 4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-2-butil-6-metil-pirimidina con punto de fusión 130° (con descomposición) del cloruro del ácido 1-acetilaminobenzol-4-sulfónico y de la 4-amino-2-butil-6-metil-pirimidina; la 4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-2-isobutil-6-metil-pirimidina con punto de fusión 183° del cloruro del ácido 1-acetilaminobenzol-4-sulfónico y de la 4-amino-2-isobutil-6-metil-pirimidina.

Ejemplo 3°.

15,1 g de 4-amino-2-propil-6-metil-pirimidina, 48,8 g de cloruro anhidro del ácido p-nitrobenzolsulfónico y 150 cm³ de cloruro de metileno se mezclan y agitando, enfriando y con exclusión de agua se tratan a gotas con 65 cm³ de una disolución benzólica anhidra de trimetilamina, conteniendo 13,0 g de trimetilamina. Después de la elaboración se obtiene la di-(p-nitrobenzolsulfonil)-4-amino-2-propil-6-metil-pirimidina.

10 g. de polvo de hierro se atacan con 5 cm³ de ácido clorhídrico- 2n. Después de agregar 200 cm³ de alcohol al 50 % se añaden a la mezcla 8,0 g de di-(p-nitrobenzolsulfonil)-4-amino-2-pro

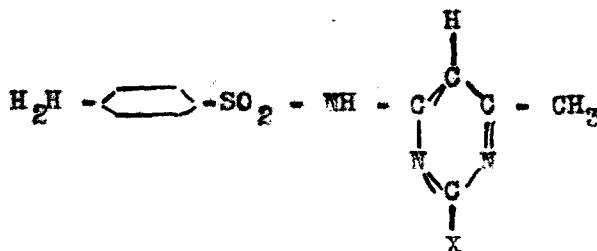


5 pil-6-metil-pirimidina y agitando bien se hierve durante 1 hora con reflujo. Se filtra en caliente y se lava bien con alcohol caliente. Después de evaporar el alcohol; cristaliza la 4-(p-amino-
10 benzolsulfonil)-amino-2-propil-6-metilpirimidina como masa debilmente coloreada de pardo. Para purificar se disuelve el producto impuro en etanol caliente, se trata la disolución con un poco de carbón decolorante y el filtrado alcohólico se trata con agua hasta comenzar la cristalización. Después de evaporar el alcohol se obtienen 4,0 g de la 4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-2-propil-6-
15 metil-pirimidina en cristales incoloros. La sustancia funde precisamente a unos 110°, se solidifica de nuevo a temperatura más alta y funde definitivamente a 175-177°.

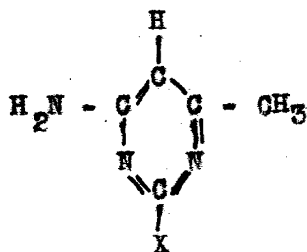
N O T A

15 La presente patente, consta de las siguientes reivindicaciones:

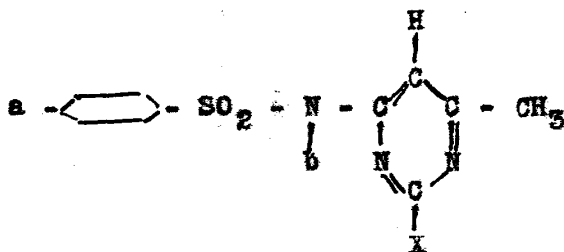
1. - Procedimiento para la obtención de derivados de 4-(p-aminobenzolsulfonil)-amino-pirimidinas de la fórmula



20 en la que X indica un radical alquílico bajo con por lo menos 2 átomos de carbono, caracterizado porque derivados reaccionables del ácido benzolsulfónico que en posición p respecto al grupo del ácido sulfónico llevan un sustituyente convertible en el grupo amino, se hacen reaccionar con 4-amino-pirimidinas de la fórmula



5 en la que X es un radical alquílico bajo con por lo menos 2 átomos de carbono o inversamente las amidas convenientemente sustituidas del ácido benzolsulfónico se hacen reaccionar con las correspondientes 4-cloropirimidinas, y en los productos obtenidos de la fórmula



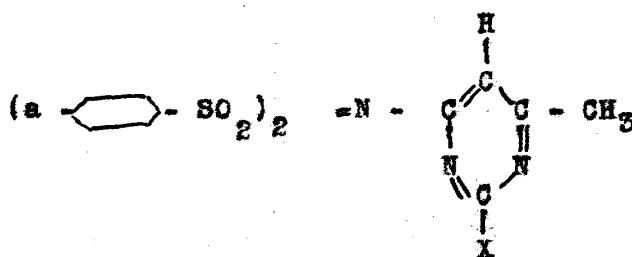
10 en la que a indica el sustituyente convertible en el grupo amino y en que b es un hidrógeno o un radical $\text{a}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-$, se convierte el sustituyente a en posición p del modo usual en el grupo amino, y caso de que b sea el radical $\text{a}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-$, éste se separa o disocia antes, simultáneamente o inmediatamente mediante hidrólisis, y dado el caso se purifican los productos de la reacción.

15 2. - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque los productos obtenidos se disuelven en lejía diluida para purificarlos, la disolución se trata con carbón decolorante y con una traza de un reductor que no produzca precipitación, por ejemplo un sulfito, sulfuro o hiposulfito solubles, e inmediatamente se precipitan por neutralización el producto purificado.

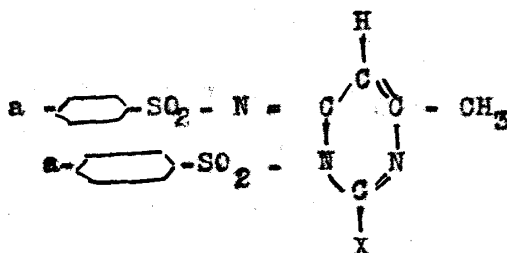
20 3. - Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque próximamente 2 mol de un derivado reac_



cionable y cuidadosamente desecado del ácido benzolsulfónico, que en posición *p* respecto al grupo del ácido sulfónico lleva un sustituyente convertible en el grupo amino, se hace reaccionar con exclusión de agua en un disolvente orgánico exento de grupos oxí y en presencia de unas 2 mol de una base terciaria energética anhidra, preferentemente trimetilamina, diluida convenientemente en un hidrocarburo, por ejemplo en benzol, con próximamente 1 mol de una 4-aminopirimidina, que en posición 2 contiene un radical alquílico bajo con por lo menos 2 átomos de carbono y en posición 6 contiene el radical metilo, y en los productos obtenidos de la fórmula



6



en la que a señala el sustituyente convertible en el grupo amino y X el radical alquílico bajo con por lo menos 2 átomos de carbono, se separa un radical del ácido sulfónico y antes, simultáneamente o inmediatamente se convierte el radical a del modo usual en el grupo amino libre y dado el caso se purifican los productos así obtenidos.

4. - Procedimiento para la obtención de derivados de 4-(*p*-amino-benzolsulfonil)-amino-pirimidina. -



11. -

Según se describe y reivindica en esta memoria descripti -
va.

La cual consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina
por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 OCT. 1950