

AÑO 1958

Expediente núm.

240979

240979



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

F. Hoffmann-La Roche & Cie, S.A., de nacionalidad

suiza domiciliado en BASILEA (Suiza)

calle de núm.

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO SULFA-MIDICO.

Nº 6833

Agente Sr. JAIMÉ ISERN MIRALLES.

240979



P A T E N T E
 D E
 I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO SULFAMÍDICO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxipirimidina, compuesto que es útil como agente antibacteriano para combatir microorganismos patógenos tales como streptococos y stafilococos. La invención también se refiere a un nuevo método de producir intermediarios útiles para la producción de dicho agente antibacteriano.

10. Los métodos anteriormente divulgados para la producción de 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxipirimidina, sufren de numerosas desventajas. El rendimiento en producto final es muy

240979



- bajo, por ejemplo del orden de tan sólo 15% cuando el material de partida es el ácido barbitúrico. El procedimiento es costoso porque el material de partida y otros agentes son relativamente caros. En adición, ciertos productos intermedios irritan la piel o son gaseosos, haciendo necesario el empleo de difíciles procedimientos de recuperación. El método de la presente invención es técnicamente posible, dando buenos rendimientos, y evita las desventajas relacionadas anteriormente.
- 5.
10. El conjunto del procedimiento, en amplio esquema, puede ser descrito de la manera siguiente. El material de partida es 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina, un material que es producido fácilmente [Conrad, Liebigs Annalen der Chemie, 340, 312 (1905)]. La 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina es convertida en 4-amino-2,6-dicloropirimidina. Este paso evita el
15. empleo de la tricloropirimidina que tiene propiedades irritantes y del que sólo se obtiene bajos rendimientos en la deseada 4-amino-2,6-dicloropirimidina. La 4-amino-2,6-dicloropirimidina es convertida entonces en 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina en gran rendimiento, la última es condensada con un cloruro de bencensulfonilo y el sustituyente del anillo bencénico es convertido en el grupo amino para obtener 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxipirimidina. En este procedimiento, no obstante, hay que observar condiciones particulares en ciertas fases a fin de obtener altas conversiones, siendo evitadas las separaciones y recuperaciones difíciles así como los materiales tóxicos, con el resultado de una síntesis posible
20. técnicamente. En estas fases críticas, descritas más completamente en lo que sigue, incluso la adopción de expedientes que aumentan el rendimiento de compuestos similares no son
- 25.
- 30.

240979



efectivos en el presente caso.

5. La producción de 4-amino-2,6-dicloropirimidina a partir de 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina es un paso crítico ya que se obtiene conversiones muy pobres excepto bajo condiciones particulares. La 4-amino-2,6-dicloropirimidina es producida calentando 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina con exceso de oxiclорuro de fósforo (POCl_3) en presencia de dimetilanilina a una temperatura de unos 70 a 130°C, preferiblemente 80 a 100°C. A fin de conseguir buenos resultados es esencial el
10. utilizar los materiales en las proporciones siguientes basadas en peso (gramo): 1 parte de 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina; 4 a 12 partes, preferiblemente 11 partes, de oxiclорuro de fósforo y 0.2 a 1.5 partes, preferiblemente 0.3 parte de dimetilanilina. La proporción de dimetilanilina es particularmente crítica. Una disminución en la proporción de dimetilanilina de las cantidades indicadas aumenta el tiempo de reacción. Un aumento en la proporción de dimetilanilina con respecto a las cantidades indicadas complica la manipulación del producto y ocasiona mayores pérdidas en la recuperación del oxiclорuro de fósforo sin aumentar el rendimiento en producto. Se ha de dejar unas 2 a 10 horas para la reacción.
- 15.
- 20.

25. En adición, es particularmente ventajoso, al trabajar la 4-amino-2,6-dicloropirimidina bruta, el eliminar una parte substancial del oxiclорuro de fósforo en exceso. Esto puede ser realizado, por ejemplo, destilando en vacío. El residuo debe ser disuelto entonces en agua. Es importante que la temperatura del agua no sea demasiado baja. Hay que utilizar agua a una temperatura comprendida dentro del alcance de 0 a 40°C, preferiblemente unos 30°C. Luego, ajustando el pH de la solución a 3.8 a 4.5, por ejemplo mediante una solución acuo-
- 30.

240979



5. sa de amonio y calentando a ebullición, precipita la 4-amino-2,6-dicloropirimidina. Bajo estas condiciones se obtienen rendimientos de aproximadamente 60 a 90% de 4-amino-2,6-dicloropirimidina bruta. Este producto no necesita ser purificado ulteriormente a fin de utilizarlo en la fase sucesiva de la síntesis.

10. En la conversión de 4-amino-2,6-dicloropirimidina en 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, la cual es efectuada por medio de un metóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico, en metanol, es importante permitir que la reacción continúe durante un tiempo suficiente para obtener una conversión substancialmente completa y evitar compuestos clorados en el producto. Esto puede ser conseguido reflujiendo a una temperatura que exceda del punto de ebullición del alcohol durante unas 10 a 15 horas.

15. La 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, puede ser purificada por destilación o sublimación en vacío a unos 0.5 mm de mercurio y con una temperatura de baño a unos 130 a 140°C.

20. La 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina es condensada con un halogenuro de bencensulfonilo, preferiblemente un cloruro que contiene en la posición 4 un grupo sustituyente que puede ser convertido por hidrólisis o reducción en el grupo amino: ejemplos de sustituyentes adecuados son grupos acilamino tales como acetamino o propionamino, o grupos carboxiamino tales como carbetoxiamino, o el grupo nitro. Esta condensación es efectuada en presencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo piridina. Como fase final de la reacción, el sustituyente de la posición 4 del anillo de benceno es convertido por hidrólisis o reducción en un grupo amino.

25.

30.

240979



5. Un método ventajoso de producir 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxipirimidina, desde el punto de vista de pureza y rendimiento de producto final, comprende el tratamiento de 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina con un ligero exceso de cloruro de 4-(acetamino)-bencensulfonilo en presencia de piridina a una temperatura que no exceda de 60°C. La 4-(acetaminobencensulfonamido)-2,6-dimetoxipirimidina así formada no requiere ser purificada ulteriormente para el paso final de hidrólisis.
10. EJEMPLO 1.
15. Se calienta 3.0 g de 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina humedecida con 1 ml de dimetilanilina con 20 ml de oxiclорuro de fósforo sobre un baño a una temperatura de 125-135°C bajo enfriamiento de reflujo y con agitación ocasional. Después de unas 3 a 4 horas resulta una solución rojo-amarrenada clara. Después de calentar durante aproximadamente cinco horas adicionales, sólo hay un desprendimiento muy débil de HCl gas. El oxiclорuro de fósforo en exceso es eliminado de modo substancialmente completo en vacío a unos 15 mm de mercurio y a una temperatura de 100°C. Se añade agua al residuo de evaporación. Agitando la capa acuosa, el material es disuelto gradualmente a una temperatura que no exceda de 30°C. Después de reposar y filtrar, el pH es ajustado a 3.8 con amoníaco concentrado mientras se enfría con hielo. Entonces la mezcla es calentada a ebullición con lo que empieza la cristalización, y se continúa hasta que una muestra filtrada en caliente ya no
- 20.
- 25.



240979

5. produce más precipitado al calentarla adicionalmente. La mezcla es enfriada, el precipitado es aislado y lavado con agua. Se obtiene 2.47 g (63.5% del teórico) de 4-amino-2,6-dicloropirimidina, punto de descomposición 265°C. La purificación ulterior mediante sublimación al vacío no es necesaria a fin de utilizar el producto en la fase siguiente de la síntesis.
10. Se trata 6.27 g de 4-amino-2,6-dicloropirimidina bruta, seca, con una solución de 2.3 g de sodio en 50 cc de metanol absoluto, y se calienta bajo presión durante 12 horas a una temperatura de baño de 120°C. El concentrado es tratado con agua y extraído con benceno caliente para obtener 5.05 g (aproximadamente 85% del teórico) de compuesto bruto cristalizado. El producto bruto es purificado sublimándolo en vacío a 0.5 mm de mercurio y a una temperatura de baño de 120-130°C,
15. con lo que se obtiene 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina prácticamente pura, de punto de fusión 145-150°C, en un rendimiento de 81%. Al recrystalizar de éter, el producto funde a 150°C.
20. Se disuelve 4.65 g de 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina sublimada, en 15 ml de piridina absoluta mientras se entibia, la solución es enfriada y tratada con 8.30 g de cloruro de 4-(carbetoxiamino)-bencensulfonilo. La mezcla es mantenida durante 15 minutos a 20°C y durante una hora a 60°C (temperatura de baño) y la piridina es separada entonces en vacío. El residuo amorfo es digerido con solución de carbonato sódico
25. (7 g de sal en 70 ml de agua) hasta que queda disuelto, la solución es filtrada y el producto es precipitado en el filtrado con 20 ml de ácido acético al 30%. Después de digerir el precipitado a 40°C (temperatura de baño) y del aislamiento, se obtiene, al enfriar, 10.1 g (88% del teórico) de 4-(4-carbetoxiaminobencensulfonamido)-2,6-dimetoxipirimidina, punto
- 30.

240979



de fusión 192-196°C.

5. Se calienta 10.1 g de 4-(4-carbetoaminobencensulfonamido)-2,6-dimetoxipirimidina, con 92 ml de NaOH normal, durante 1 hora a una temperatura interior de 88 a 90°C (color amarillo). La solución coloreada es introducida a gotas en ácido clorhídrico diluido frío (50 ml de HCl concentrado en 70 ml de agua) mientras se enfría. La solución clara y coloreada ligeramente es entibiada hasta unos 35°C, digerida con carbón vegetal y filtrada. Después de neutralización con amoníaco mientras se enfría, cristaliza inmediatamente el filtrado incoloro, 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxipirimidina en forma blanca pura, punto de fusión 201 a 203°C. Se obtiene 7.3 g (89% del teórico).
- 10.

EJEMPLO 2.

15. Se suspende 72 g de 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina (obtenida de acuerdo con el ejemplo 1) en 216 cc de piridina bajo exclusión de humedad. Se añade 152 g de cloruro de 4-(acetamino)-bencensulfonilo mientras se agita y enfría, a una razón tal que la temperatura es mantenida entre 20-25°C.
20. Después de agitar durante 24 horas, se añade 450 cc de agua y, 10 minutos más tarde, 175 cc de ácido acético al 80%, y la mezcla es agitada a 0° durante 2 horas más. Los cristales de 4-(4-acetaminobencensulfonamido)-2,6-dimetoxipirimidina formados son filtrados y lavados varias veces con agua. Después de secar en vacío a 80°C, se obtiene 148 g de un material que funde a 222-224°C.
- 25.

30. Se disuelve 70 g de 4-(4-acetaminobencensulfonamido)-2,6-dimetoxipirimidina a 40°C en 200 cc de hidróxido sódico concentrado y 400 cc de agua. La mezcla es mantenida a esta temperatura durante 16 horas. Luego la mezcla es enfriada con

240979



hielo, y se añade 140 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de filtración sobre carbón vegetal y de lavado con 300 cc de agua, se introduce dióxido de carbono, de modo que se obtiene 4-sulfanilamida-2,6-dimetoxipirimidina de punto de fusión 203-204°C. Rendimiento: 52 g.

5.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle a la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

10.



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad austriaca Núm. 5A 1970/57 del 26 de Marzo de 1957.

5. 1. Procedimiento para la preparación de un compuesto sulfamídico, particularmente de 4-sulfenilamido-2,6-dimetoxipirimidina, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina con oxiclорuro de fósforo y dimetilanilina, refluja la 4-amino-2,6-dicloropirimidina formada con metóxido de metal alcalino en metanol a una temperatura superior al punto de ebullición del metanol, condensar la 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina así obtenida con un halogenuro de bencensulfonilo substituido en posición 4, en el cual el substituyente de la posición 4 es convertible en el grupo amino, y convertir dicho substituyente en posición 4 en un grupo amino.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el calentar 1 parte en peso de 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina con 4 a 12 partes en peso de oxiclорuro de fósforo y 0.2 a 1.5 partes en peso de dimetilanilina a una temperatura de unos 70 a 130°C, eliminar una parte substancial del oxiclорuro de fósforo en exceso del producto de reacción de la 4-amino-2,6-dicloropirimidina, tratar el producto de reacción con agua a una temperatura comprendida dentro del alcance de 0 a 40°C, refluja dicho producto de reacción con metóxido sódico en metanol a una temperatura superior al punto de ebullición del metanol, condensar la 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina así obtenida con un halogenuro de bencensulfonilo
- 15.
- 20.
- 25.

240979



substituido en posición 4, en el cual el substituyente de la posición 4 es uno que puede ser hidrolizado en el grupo amino, e hidrolizar dicho substituyente en posición 4 a un grupo amino.

5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el calentar aproximadamente 1 parte en peso de 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina con unas 11 partes en peso de oxiclорuro de fósforo y unas 0.3 parte en peso de dimetilanilina a una temperatura de unos 80-100°C, eliminar una parte substancial del oxiclорuro de fósforo excedente de la mezcla reaccional, tratar el producto de reacción de la 4-amino-2,6-dicloropirimidina así obtenido con agua a una temperatura de unos 30°C, ajustar el pH de la solución a 3.8 a 4.5, calentar la solución a ebullición, separar la 4-amino-2,6-dicloropirimidina precipitada y reflujar dicho compuesto con metóxido sódico en metanol durante unas 10 a 15 horas a una temperatura superior a la temperatura de ebullición del metanol, condensar la 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina así obtenida con un ligero exceso de cloruro de 4-carbetoxiamino-bencensulfonilo en presencia de piridina a una temperatura que no exceda de 60°C e hidrolizar el producto de condensación con hidróxido sódico diluido.
- 10.
- 15.
- 20.

25. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el calentar aproximadamente 1 parte en peso de 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina con unas 11 partes en peso de oxiclорuro de fósforo y aproximadamente 0.3 parte en peso de dimetilanilina a una temperatura de unos 80-100°C, eliminar una parte substancial de oxiclорuro de fósforo excedente de la mezcla reaccional, tratar el producto de reacción de la 4-amino-2,6-dicloropirimidina así obtenido con agua a
- 30.

240979



- una temperatura de unos 30°C, ajustar el pH de la solución a 3.8 a 4.5, calentar la solución a ebullición, separar la 4-amino-2,6-dicloropirimidina precipitada y reflujar dicho compuesto con metóxido sódico en metanol durante unas 10 a 15 horas a una temperatura superior al punto de ebullición del metanol, condensar la 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina así obtenida con cloruro de 4-acetamino-bencensulfonilo en presencia de piridina a una temperatura de unos 20-30°C e hidrolizar el producto de condensación con hidróxido sódico diluido.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, para la producción de 4-amino-2,6-dicloropirimidina, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar 1 parte en peso de 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina con 4 a 12 partes en peso de oxiclorigenato de fósforo y 0.2 a 1.5 partes en peso de dimetilalanilina.
10. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende el hacer reaccionar aproximadamente 1 parte en peso de 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina con unas 11 partes en peso de oxiclorigenato de fósforo y aproximadamente 0.3 partes en peso de dimetilalanilina, eliminar una parte substancial del oxiclorigenato de fósforo en exceso de la mezcla reaccional, tratar el producto de reacción de 4-amino-2,6-dicloropirimidina así obtenido con agua a una temperatura de unos 30°C, ajustar el pH de la solución a 3.8 a 4.5, calentar la solución a ebullición y separar la 4-amino-2,6-dicloropirimidina precipitada.
15. Procedimiento según la reivindicación 1, para la producción de 4-amino-2,6-dimetoxipirimidina, caracterizado porque comprende el reflujar 4-amino-2,6-dicloropirimidina con metóxido sódico en metanol durante unas 10 a 15 horas a una temperatura superior a la temperatura de ebullición del meta-
- 20.
- 25.
- 30.

240979



sol.

B. Procedimiento para la preparación de un compuesto sulfamídico.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 de Marzo de 1958

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

p.a.

JAME ISERN MIRALLÉS
P. R.