

P.- 20.548

S.2506

Fol.8422

1246/če - S 2506



263561

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 24 de Diciembre de 1960, con el núm. 263.561

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SPOFA, SDRUZENI PODNIKU PRO ZDRAVOTNICKOU VYROBU,
entidad checoeslovaca, establecida en Husinecká lla, Praga-3-
Zižkov, Checoeslovaquia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA 3-METOXI-6-SULFANIL-AMI
DOPIRIDAZINA".

El presente invento tiene por objeto un procedimiento de
preparación de 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridacina, la cual es
un importante terapéutico-químico que ejerce un efecto de lar
ga duración (ver, por ej: la patente americana nº 2,712.011).

5 Según los métodos conocidos hasta el presente, se partía
de la 3,6-dicloropiridazina que se fundía con la sulfanilamida

263561



y con carbonato potásico en presencia de cloruro sódico, manteniendo la temperatura a 130-140°C.; la citada reacción suministra la 3-cloro-6-sulfanilamidopiridazina con un rendimiento de alrededor del 50% del producto bruto.

5 Se aísla este producto intermedio y se somete a metoxilación en la posición 3 con ayuda de metilato sódico en medio de alcohol metílico, a una temperatura elevada y bajo una elevada presión en un autoclave (ver la patente americana nº 2,712.012). La patente americana no indica nada del rendimiento de esta fase de
10 reacción; la bibliografía (ver J. Am. Chem. Soc. 80, 982, 1958) menciona un rendimiento del 59% del teórico; la fabricación industrial asigna un rendimiento aproximado de 40% del teórico.

Las dificultades que acompañan a la fusión en escala industrial (he aquí un grave inconveniente de este procedimiento) son
15 las siguientes: La mezcla de reacción solidifica hacia el final de la reacción, el empleo de la sulfanilamida pura es además relativamente costoso y finalmente la purificación del producto final es bastante difícil. Aunque la primera fase de la reacción tiene un rendimiento relativamente satisfactorio, el rendimiento
20 de la segunda fase es de tal manera escaso que disminuye esencialmente el rendimiento conjunto de la síntesis total.

Un segundo método de preparación se sirve también de la 3,6-dicloropiridazina como materia prima. Se la transforma en la 3-cloro-6-aminopiridazina, por reacción con amoníaco en autoclave. Después de haberla aislado se somete este producto intermedio a la metoxilación con metilato sódico a fin de obtener la
25 3-metoxi-6-aminopiridazina; después de separar este producto se le transforma en 3-metoxi-6-acetilsulfanilamidopiridazina por acción del cloruro de ácido p-acetilamidobencenosulfónico en medio
30 de piridina. La última fase de esta síntesis consiste en la des



203501

acetilación de este producto intermedio con ayuda de lejía sódica. El producto final es la 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina. He aquí los inconvenientes de este método: la síntesis tiene varias fases con rendimiento total escaso (el rendimiento de la metoxilación no es más que el 15% del teórico, si bien las otras fases tienen rendimiento bastante satisfactorio, a saber, rendimiento del 75-80%); además se está obligado a usar autoclave en dos de las fases de la reacción lo que es desagradable sobre todo durante la aminación que exige un volumen bastante grande.

Se ha conseguido eludir los inconvenientes citados por otro procedimiento de preparación de la 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina, que constituye el objeto del presente invento. El nuevo método también usa la 3-cloro-6-aminopiridazina como materia prima. El principio del nuevo procedimiento consiste en hacer reaccionar primeramente la 3-cloro-6-aminopiridazina con el sulfocloruro de p-acetamidobenceno en medio de piridina y a una temperatura de 60-80°C., después de lo cual se evapora la piridina y se somete el residuo de la evaporación a la metoxilación y simultáneamente a la desacetilación por la acción del metilato sódico en alcohol metílico a una temperatura de 120-140°C.

Esta manera de proceder, comparada con los métodos precedentes, es claramente más corta y sencilla desde el punto de vista tecnológico, no habiendo necesidad de aislar y purificar ningún producto intermedio lo que evita pérdidas inútiles. Además el producto final es de una calidad muy satisfactoria y el rendimiento total es mejor.

La originalidad del método nuevo viene dada por un hecho sorprendente de gran importancia a saber que la desacetilación no tiene lugar durante la reacción de la 3-cloro-6-aminopiridazina con el sulfocloruro de p-acetamidobenceno en medio de piri

233591



dina ni en la subsiguiente evaporación. Esto se ha probado por separación de la 3-cloro-6-acetilsulfanilamidopiridazina y por su identificación (según su punto de fusión que tiene lugar a una temperatura de 218-219°C. y por su propiedad de solubilidad en ácidos). Si la desacetilación tuviera lugar, se obtendría la 3-cloro-6-sulfanilamidopiridazina, cuyo punto de fusión es de 197°C.

La 3-cloro-6-acetilsulfanilamidopiridazina aislada e identificada, se somete a la reacción con metilato sódico en alcohol metílico absoluto. Terminada la reacción se separa la 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina, cuyo punto de fusión es de 181-182°C. En esta última fase no solo se reemplaza el cloro por el metoxilo sino que también tiene lugar la desacetilación.

El progreso técnico y la ventaja económica bastante importante del presente invento consisten en que se hace posible unir dos fases de la reacción en una sola, sin tener necesidad de aislar un producto intermedio cualquiera (la 3-cloro-6-acetilsulfanilamidopiridazina). Además el presente invento hace posible efectuar simultáneamente la metoxilación y la desacetilación completa.

EJEMPLO DEL PROCESO

Se disuelven 6,5 grs. de 3-cloro-6-aminopiridazina en 11,7 grs. del sulfocloruro de p-acetamidobenceno seco en 200 ml. de piridina. Se calienta la solución a una temperatura de 60-80°C. durante 2 horas. Inmediatamente después se neutraliza a pH=7 añadiendo lejía sódica diluida. Se evapora a sequedad la mezcla de reacción a presión reducida y una temperatura de 80°C. como máximo. Se añade al residuo de evaporación 1 gr. de sodio diluído en 90 ml. de alcohol metílico; la solución así obtenida se introduce en autoclave, se calienta a 130°C. durante 12 horas. Se

263561



neutraliza a continuación la mezcla de reacción hasta un pH=7 con ácido acético y se evapora a sequedad. Se disuelve el residuo de evaporación en 80 ml. de agua y se alcaliniza la solución hasta pH=8,5 añadiendo amoníaco. Después de decolorar con negro animal y filtrar a una temperatura de 60°C., se precipita el producto con ácido acético diluido (1:1) a un pH=5, se aspira a la trompa, se lava con agua y se seca. P.F. = 182°C. Rendimiento en 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina: 8,55 grs., correspondiente al 61% del teórico.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, el 24 de Diciembre de 1959, bajo el núm. PV 7533-59, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento de preparación de la 3-metoxi-6-sulfanilamidopiridazina, partiendo de la 3-cloro-6-aminopiridazina, caracterizado porque se hace reaccionar primero la 3-cloro-6-aminopiridazina con el sulfocloruro de p-acetamidobenceno en medio piridínico a una temperatura de 60 a 80°C, después de lo cual se evapora la piridina y se somete el residuo de evaporación a metoxilación, lo mismo que a desacetilación simultánea por la acción del metilato de sodio en alcohol metílico a una temperatura de 120 a 140°C.

2º.- Un procedimiento de preparación de la 3-metoxi-6-sulfanil-amidopiridazina.

263561



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 12 ENF 1961

P.A.

Carls