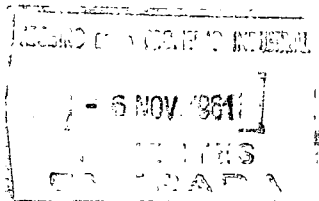




271787



271787

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PIRAZINICOS", a favor de la firma italiana "SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, con domicilio en MILANO (ITALIA) Largo Guido Donegani, 1-2.

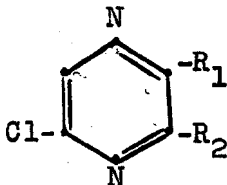
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a algunos nuevos derivados pirazínicos y al procedimiento para prepararlos.

Más particularmente, el objeto de este invento es un nuevo procedimiento para obtener la conocida sulfamida 3-metoxi-

5. -2-sulfapirazina pasando por nuevos derivados de la 5-cloro-pirazina disubstituida en 2,3 que tienen la fórmula general de estructura siguiente:





271727

en la que cuando $R_2 = Cl$, $R_1 = Cl$ o NH_2 o $NHSO_2-C_6H_4-NHR'$
y cuando $R_2 = OCH_3$, $R_1 = NH_2$ o $NHSO_2-C_6H_4-NHR'$

$R' = H$ o acilo.

5. La sulfamida 3-metoxi-2-sulfapirazina, los procedimientos para su preparación y sus características farmacológicas y terapéuticas se han descrito por B. Camerino y G. Palamidessi (patente belga Nº 592932).

10. Algunos de los procedimientos expuestos en las mencionadas solicitudes de patente, en particular los que pasan por la preparación de la 3,5dibromo-2-amino-pirazina y de la 2-sulfanilamido-3-cloro-pirazina, no son deseables desde el punto de vista industrial, porque dan rendimientos bajos y/o implican operaciones largas y costosas para obtener dichos intermediarios.

15. En la investigación de nuevas y económicas vías de síntesis de la 3-metoxi-2-sulfapirazina, se ha descubierto, conforme al invento que aquí se expone, un nuevo, ventajoso e inesperado procedimiento para la preparación de la sulfamida mencionada, pasando por nuevos derivados de la pirazina que tienen la formula general indicada antes, los cuales a su vez se han revelado útiles tanto por sus propiedades bacterioestáticas como en calidad de intermediarios para la producción de otras pirazinas útiles en muchos y variados campos.

20. El procedimiento de este invento, que a continuación se expondrá en sus detalles, está representado en el esquema adjunto.

25. El producto de partida para el procedimiento de este invento es la 2,3,5-triceto-piperazina (I), sustancia que hasta ahora era asequible según una síntesis compleja descrita por M. Bergman y colaboradores en Ztsch.

30. für Physiol. Chem. 146, 1925, pág. 247. Se ha comprobado,



- de acuerdo con el invento aquí expuesto, que la 2,3,5-triceto-piperazina puede sintetizarse convenientemente por condensación de la amino-acetamida (preparada como se ha descrito por G.Karmas y P. Spoerri en J. Am. Chem. Soc. 74, 1952, pág. 1580) o de una sal suya, como el clorhidrato, con el oxalato de etilo en solución o suspensión en alcoholes alifáticos inferiores, de preferencia el metanol o el etanol, en presencia de la sal sódica del alcohol empleado (1 mol si se emplea la base libre de la amino-acetamida, o 2 moles si se emplea el clorhidrato de la amino-acetamida), por un período de tiempo variable de 15 minutos a algunas horas, a temperatura de 40 a 80°C, y de preferencia a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional. El rendimiento en 2,3,5-tricetopiperazina es casi cuantitativo.

- La 2,3,5-tricetopiperazina se clorura luego para transponerla a 2,3,5-tricloropirazina (II) mediante reacción con oxiclорuro de fósforo o una mezcla de oxiclорuro de fósforo y pentaclорuro de fósforo, en presencia o no de aminas terciarias como la piridina o la dimetilanilina, a temperatura comprendida entre los 100 y 170°C, durante un período de tiempo variable de algunas horas a 100 horas, y de preferencia de 2 horas a 60 horas. De la 2,3,5-tricloropirazina (II) se separa la 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina (IV) por dos vías de síntesis equivalentes. Según la primera alternativa, la 2,3,5-tricloropirazina (II) se transforma en la 3,5-dicloro-2-sulfapirazina (III) por reacción con sulfanilamida en presencia de un aceptor de ácidos, como el carbonato de potasio o una sal alcalina de la sulfanilamida, a temperatura variable, entre 80 y 150°C, en presencia o ausencia de disolventes de punto de

271787



5. ebullición elevado. De la 3,5-dicloro-2-sulfapirazina, por tratamiento con una sal alcalina del alcohol metílico en solución alcohólica, como el metilato de sodio o de potasio en alcohol metílico, a 40-120°C durante 2 a 20 horas, se obtiene la 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina (IV).

10. Según la segunda alternativa, la 2,3,5-tricloropirazina (II) se transforma primeramente en 2-amino-3,5-dicloro-pirazina (VI) mediante reacción con amoníaco acuoso, de preferencia a 60-140°C bajo presión durante 6 a 30 horas, y de ella, por tratamiento con sal alcalina del alcohol metílico en solución alcohólica, como el metilato de sodio o de potasio en alcohol metílico, a 40-120°C durante 2 a 20 horas, se obtiene la 2-amino-5-cloro-3-metoxi-pirazina (VII), la cual, por condensación con un sulfohaluro de p-acilamino-benceno, como el sulfocloruro de p-acetilaminobenceno, en presencia de aminas terciarias como la piridina, en mezcla o no con acetona, y saponificación sucesiva con alcali del acetilo en posición N₄ del grupo sulfanilamídico, se convierte en la 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina (IV).

20. Por último, el producto IV, por hidrogenación, de preferencia a temperatura ambiente y presión atmosférica, en presencia de un catalizador como el carbón/paladio al 5-10% y de un aceptor de ácidos, como el hidrato sódico o el hidrato potásico o la trietilamina, se transforma en la 3-metoxi-2-sulfapirazina (V).

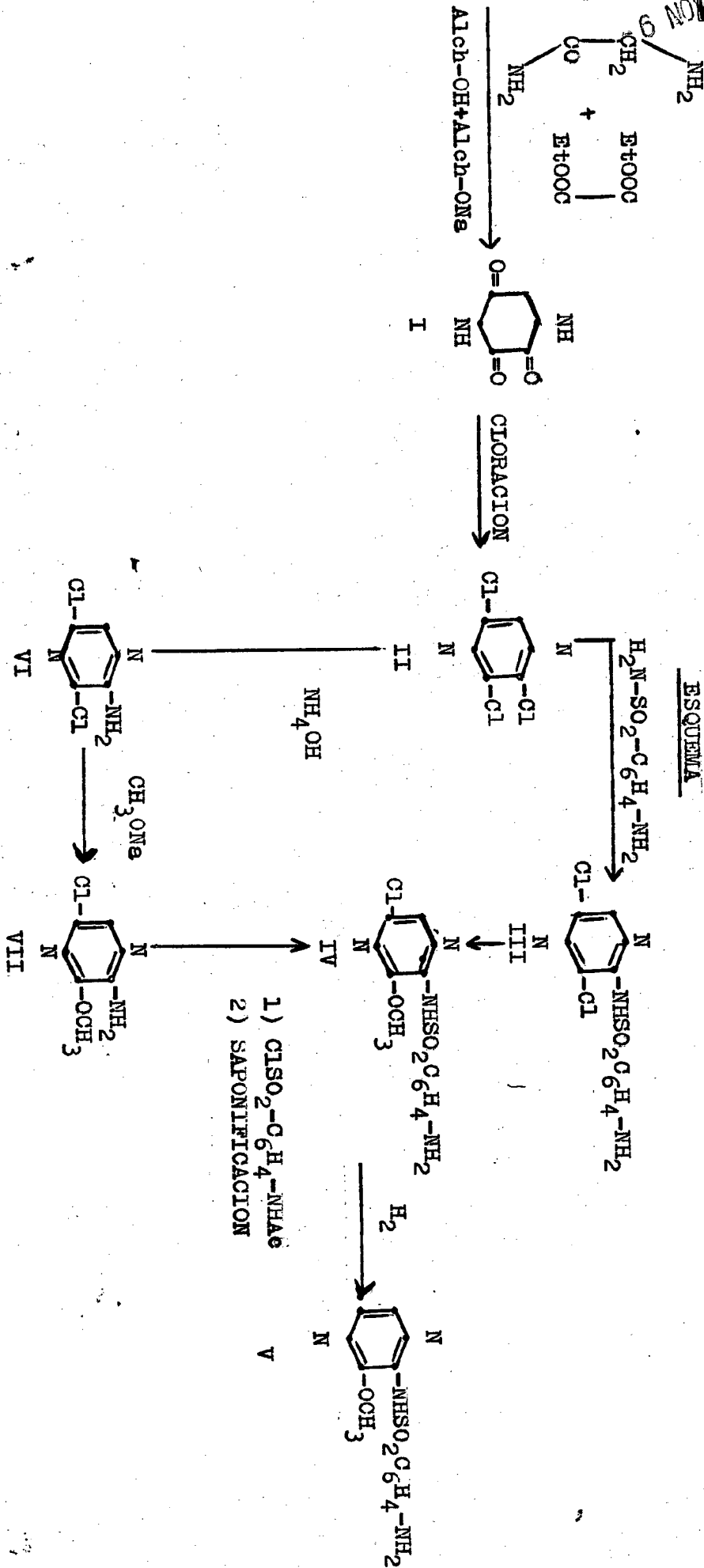
25. El procedimiento de este invento para la preparación de la 3-metoxi-2-sulfapirazina se ha podido realizar gracias a la inesperada propiedad de la 2,3,5-tricloropirazina de reaccionar selectivamente en el sentido deseado.

30.



271787

= 5 =





271787

5 NOV.

En efecto era totalmente imprevisible que el tratamiento con sulfanilamida o con amoniaco de la 2,3,5-tricloro-pirazina provocase tan solo, o de modo prevalente, la substitución del átomo de cloro en posición 2 del anillo pirazínico,

5. así como la reacción selectiva de la metoxilación en posición 3 de la 2-sulfanilamido-(o 2-amino)-3,5-dicloropirazina.

De la secuencia de las dos reacciones antedichas y de la substitución del átomo de cloro por hidrógeno

10. (reacción IV \longrightarrow V) podían resultar al final, teóricamente, tres productos, a saber, la 3-metoxi-2-sulfapirazina, la 5-metoxi-2-sulfapirazina y la 5-metoxi-3-sulfapirazina

15. (o 6-metoxi-2-sulfapirazina), mientras que se ha hallado que al final se obtiene, con rendimiento óptimo, un solo de los isómeros mencionados, que es la 3-metoxi-2-sulfapirazina (V). Algunos de los nuevos productos de este invento, en modo particular la 3,5-dicloro-2-sulfapirazina (III) y la 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina (IV), poseen

20. buena actividad bacterioestática en las infecciones causadas por estafilococos, estreptococos o neumococos u otros agentes microbianos.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar el invento sin implicar limitación.

E J E M P L O 1.

25. 2,3,5-triceto-piperazina (I)

A una mezcla hirviente de 13 g de aminoacetamida, 26 g de oxalato de etilo y 250 cc de etanol se añaden en el curso de 25 minutos 200 cc de etanol en los que se han disuelto 4,6 g de sodio. Se mantiene la mezcla reaccional a temperatura de ebullición durante 30 minutos más,

30. luego se la enfría y se filtra la sal sódica de la triceto-



271787

5. piperazina. La base libre de tricetopiperazina puede obtenerse disolviendo la sal precedente, que se obtiene en rendimiento cuantitativo, en ácido clorhídrico 2-n o bien suspendiendo la sal en un disolvente inerte saturado de ácido clorhídrico. En este último caso la tricetopiperazina que se separa está impurificada por NaCl, pero puede emplearse igualmente en la cloración sucesiva.

10. De modo completamente análogo, el clorhidrato de la aminoacetamida se condensa con el oxalato de etilo en metanol y en presencia de 2 moles de metilato sódico. La sal sódica de la tricetopiperazina que se separa está impurificada por NaCl, pero puede emplearse igualmente en la cloración sucesiva.

E J E M P L O 2.

15. 2,3,5-tricloro-pirazina (II) a partir de I (Método con $POCl_3$ y PCl_5)

20. Se cargan en un tubo Carius 1 g de 2,3,5-tricetopiperazina (I), 3 cc de oxiclورو de fósforo y 6 g de pentacloruro de fósforo; luego se calienta a $110^{\circ}C$ durante 60 horas. Se enfría, se vierte en hielo, se extrae con diclorometano y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,8 g de 2,3,5-tricloro-pirazina, producto blanco que funde alrededor de los $32^{\circ}C$.

E J E M P L O 3.

25. 2,3,5-tricloro-pirazina (II) a partir de I (Método con $POCl_3$ únicamente).

30. Se cargan en un tubo Carius 1 g de 2,3,5-tricetopiperazina (I), 8 c.c. de oxiclورو de fósforo y 1 g de dimetilánilina; luego se calienta a $150^{\circ}C$ durante 4 horas. Se enfría, se vierte en hielo, se extrae con diclorometano



171787

y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,6 g de 2,3,5-tricloro-pirazina, producto blanco que funde alrededor de los 32°C.

E J E M P L O 4.

5. 3,5-dicloro-2-sulfapirazina (III) a partir de II.
27 g de 2,3,5-tricloro-pirazina (II) se añaden a 60 g de sulfanilamida sódica en 60 g de acetamida y se calienta esta mezcla a 100°C durante 1 hora. La solución filtrada y acidificada con ácido acético es la 3,5,-dicloro-10. -2-sulfapirazina, que se separa y es filtrada.

Rendimiento, 95%; punto de fusión = 179-180°C.

La 3,5-dicloro-2-sulfapirazina pura, cristalizada del cellosolve, funde a 188-191°C.

E J E M P L O 5.

15. 2-amino-3,5-dicloro-pirazina (VI) a partir de II.

Se hace reaccionar la 2,3,5-tricloro-pirazina (II) con amoníaco acuoso, a 100°C y durante 8 horas. Al final se aísla la 2-amino-3,5-dicloro-pirazina. Rendimiento, 80%; punto de fusión = 140-142°C.

20. E J E M P L O 6.

5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina (IV) a partir de (III)

- 14 g de 3,5-dicloro-2-sulfapirazina (III) bruta se añaden a una solución de 3 g de sodio en 200 c.c. de metanol y se tratan en autoclave durante 15 horas a 115°C. 25. Se enfría, se evapora el metanol, se diluye con agua, se acidifica con ácido acético y se filtra la 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina bruta que se precipita de la solución.

Rendimiento, 80%; punto de fusión = 176-179°C.

30. La 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina pura, cristalizada del cellosolve, funde a 180-182°C.



271787

E J E M P L O 7

2-amino-5-cloro-3-metoxi-pirazina (VII) a partir de VI.

5. A una solución de 21 g de sodio en 50 c.c. de metanol se añaden 11 g de aminodicloropirazina. Se hierve en reflujo durante 4 horas, se elimina el metanol y se recoge en agua.

Rendimiento, 90%; punto de fusión = 110-113°C.

Una muestra cristalizada de benceno/éter de petróleo funde a 128-131°C.

10. E J E M P L O 8.

5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina (IV) a partir de VII.

15. 2-amino-5-cloro-3-metoxi-pirazina (VII) disuelta en piridina se hace reaccionar con sulfocloruro p-acetilaminobencénico, en frío y con agitación. Se deja reposar la mezcla reaccional durante 20 horas, a temperatura ambiente, y luego se la calienta a 50°C durante 4 horas. Se concentra la solución, en vacío, a un tercio aproximadamente de su volumen y por último se la vierte en agua helada.

20. El producto se filtra y se lava con agua. La 2-(p-aceto-aminobencesulfonamido)-5-cloro-3-metoxi-pirazina así obtenida se desacetila con NaOH acuoso al 10% hirviéndola en reflujo durante 1 hora.

25. Luego se enfría la solución y se la acidifica débilmente (pH = 6) con HCl 2-n. Se aísla la 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina.

Rendimiento, 80%; punto de fusión = 180-182°C.

E J E M P L O 9.

3-metoxi-2-sulfapirazina (V) a partir de IV.

30. A 8 g de 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina (IV), disueltos en 100 c.c. de agua que contienen 3 g de hidróxido sódico, se añaden 4 g de carbón/paladio al 5% y se hidrogena



271787

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente italiana Nº 19284/60 de fecha 7 de Noviembre de 1.960.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados pirazínicos, más concretamente para la preparación de la 3-metoxi-2-sulfapirazina caracterizado por el hecho de que la 2,3,5-tricetopiperazina obtenida por condensación de la aminoacetamida, o de una sal suya, con el oxalato de etilo, en presencia de alcoholato de sodio, se convierte en la 2,3,5-tricloro-pirazina por una cloración con oxiclорuro de fósforo o con una mezcla de oxiclорuro de fósforo y pentaclорuro de fósforo en presencia o ausencia de aminas terciarias, y por el hecho de que dicha 2,3,5-tricloro-pirazina se transforma en la 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina, ya sea mediante condensación con sulfanilamida, o una sal alcalina suya, en presencia de un aceptor de ácidos y metoxilando en posición 3 con un metilato alcalino la 3,5-dicloro-2-sulfapirazina así obtenida, ya sea mediante condensación con aminácido acuoso y metoxilando en posición 3 con un metilato alcalino la 2-amino-3,5-dicloro-pirazina así obtenida y condensando la 2-amino-5-cloro-3-metoxi-pirazina así obtenida con un sulfonaluro p-acilaminobencénico, saponificado al final con álcali el intermediario N-acilado, y la 3-metoxi-2-sulfapirazina se obtiene de dicha 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina con una hidrogenación catalítica en



271787

presencia de un aceptor de ácidos.

2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, para la preparación de la 2,3,5-tricetopiperazina, caracterizado por el hecho de que la amino-
5. -acetamida, o una sal suya como el clorhidrato, se condensa con el oxalato de etilo en solución o suspensión en alcoholes alifáticos inferiores, de preferencia el metanol o el etanol, en presencia de la sal sódica del alcohol empleado, por un período de tiempo variable entre 15 minutos y algunas horas,
10. a 40-80°C, de preferencia a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, para la preparación de la 2,3,5-tricloro-
15. -pirazina, caracterizado por el hecho de que la 2,3,5-trice-
- to-piperazina se clorura con oxiclорuro de fósforo o con una mezcla de oxiclорuro de fósforo y pentaclорuro de fósforo, en presencia o ausencia de aminas terciarias como la piridina o la dimetilanilina, a una temperatura comprendida entre los 100 y los 170°C, por un período de tiempo variable de
20. algunas horas a 100 horas, y de preferencia de 2 a 60 horas.

4. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, para la preparación de la 3,5-dicloro-2-
- sulfapirazina, caracterizado por el hecho de que la
- 2,3,5-tricloropiriazina se condensa con la sulfanilamida,
25. o con una sal alcalina suya, en presencia de un aceptor de ácidos como la acetato o el carbonato potásico, a temperatura variable entre 80° a 150°C, en presencia o ausencia de disolventes de punto de ebullición elevado.

5. Procedimiento en conformidad con lo definido en
30. la reivindicación 1, para la preparación de la 5-cloro-3-me-

271187-5 NOV 5 1944



- toxi-2-sulfapirazina, caracterizado por el hecho de que la 3,5-dicloro-2-sulfapirazina se metoxila con una sal alcalina del alcohol metílico en solución alcohólica, como el metilato sódico o potásico en alcohol metílico, a 40-120°C durante
5. 2 a 20 horas.
6. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, para la preparación de la 2-amino-3,5-dicloro-pirazina, caracterizado por el hecho de que la 2,3,5-tricloropirazina se condensa con amoníaco acuoso, de
10. preferencia a 60-140°C y bajo presión durante 6 a 30 horas.
7. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, para la preparación de la 2-amino-5-cloro-3-metoxi-pirazina, caracterizado por el hecho de que la 2-amino-3,5-dicloro-pirazina se metoxila con una sal alcalina del alcohol metílico en solución alcohólica, como el
15. metilato sódico o potásico en alcohol metílico, a 40-120°C durante 2 a 20 horas.
8. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, para la preparación de la 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina, caracterizado por el hecho de que la 2-amino-5-cloro-3-metoxi-sulfapirazina se condensa primeramente con un sulfohaluro p-acilamino-bencénico, como el
20. sulfocloruro p-acetilaminobencénico, en presencia de aminas terciarias, como la piridina, en mezcla o no con acetona, y el intermediario N-acilado que se obtiene se saponifica
25. sucesivamente con álcali.
9. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, para la preparación de la 3-metoxi-2-sulfapirazina, caracterizado por el hecho de que la 5-cloro-3-metoxi-2-sulfapirazina se hidrogena, de preferencia
- 30.



271787

a temperatura y presión ambientes, en presencia de un catalizador como el carbón al paladio al 5-10% y de un aceptor de ácidos como el hidrato sódico o el hidrato potásico o la trietilamina.

10. Procedimiento para la preparación de derivados pirazínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 6 de Noviembre de 1.961

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA

p. a.

INTE ICERN MIRALLES