

PATENTE DE INVENCION

O.Z. 282/305.

280794



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de obtención de sulfonamidas "

=====

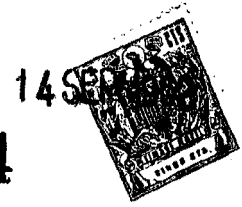
Solicitante: OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en: Linz/Donau 2, Austria.

=====

Es conocido que las 2-sulfenilamido-pirimi-
dinas, que en la posición 5 están sustituidas por un
resto de alcoxi, preferentemente un resto de metoxi o
etoxi, son unas sulfonamidas muy buenas y de larga efi-
5. cacia. Para la obtención de estos compuestos se emplea-



- ba hasta ahora, en primer lugar, el procedimiento de sulfonamidas clásico, es decir, el de la reacción de derivados reaccionables de los ácidos benzolsulfónicos, sulfénicos o sulfínicos, que en la posición p llevan un grupo
5. amínico o un resto transformable en éste, especialmente de los cloruro o amidas correspondientes de estos ácidos, con 2-cloro- ó 2-amino-5-alcoxipirimidinas. También se ha propuesto ya el obtener las 5-alcoxi-sulfanilamidopirimidinas, especialmente la 5-metoxi-sulfanilamidopirimidina, partiendo de sulfaguanidina mediante condensación con correspondientes participantes en la condensación que contienen grupos metoxi, tal como por ejemplo, el éster metoximalónico o la β -dimetilamino- α -metoxiacroleína. Todos estos procedimientos tienen en común que para la
 10. obtención del resto sulfanilamidopirimidínico se parte de materiales iniciales en los cuales el grupo alcoxi ya está contenido. Estos materiales de partida son, sin embargo, de difícil obtención. La 2-amino-5-metoxipirimidina se obtiene por ejemplo por condensación de éster metoximalónico con carbonato guanidínico, cierre
 15. del anillo con alcoholato e intercambio de los dos grupos hidroxílicos en la 2-amino-4,6-dihidroxi-5-metoxipirimidina por cloro mediante calentamiento con oxiclорuro de fósforo bajo formación de la 2-amino-5-metoxi-4,6-dicloropirimidina y disociación del cloro por calentamiento
 20. con polvo de cinc, en presencia de hidróxido de alcali. Se necesitan por lo tanto una serie de etapas intermedias que recargan fuertemente el procedimiento en forma económica. También en la condensación directa de sulfaguanidina con éster metoximalónico se obtiene primera-
 - 25.
 - 30.

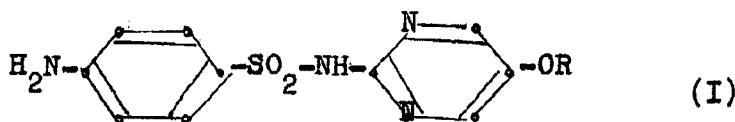


- mente el derivado de la 4,6-dihidroxipirimidina, cuyos grupos OH se han de intercambiar por cloro y después reducir. Finalmente no se debe perder de vista en ambos procedimientos que, según la literatura existente, el
5. éster metoximalónico se obtiene solo en forma complicada y con malos rendimientos. Si se emplea la β -dimetilamino- α -metoxiacroleína como participante en la condensación para la sulfaguanidina se evita desde luego el rodeo a través del derivado 4,6-dioxi y 4,6-dicloro, pero para
10. la obtención de la β -dimetilamino- α -metoxiacroleína se necesita como material de partida el trimetoxietano, que solo se logra mediante un gran esfuerzo técnico, y la condensación al derivado acroleínico hace preciso el empleo del fosgeno venenoso, de manera que también este procedimiento presenta considerables dificultades.
15. Se ha podido descubrir ahora que las 2-sulfanilamido-5-alcoxi-pirimidinas se pueden obtener en forma considerablemente más sencilla si en los compuestos, en los cuales ya existe el armazón 2-sulfanilamidopirimidínico se introduce el resto de alcoxi en la posición 5
20. del núcleo pirimidínico. Esto se logra según la presente invención si la 2-(4-acilamino-benzolsulfonamido)-5-yodopirimidina se hace reaccionar con alcoholatos de álcali, a temperatura más elevada en presencia de catalizadores adecuados y el grupo acílico se disocia a continuación
25. sin aislamiento del producto acilamino. Mediante este nuevo procedimiento no solo se pueden obtener las 5-alcoxi-pirimidin-sulfonamidas, conocidas sino también nuevas 2-(sulfanilamido)-pirimidinas que en la posición 5
30. están sustituidas por un resto de éter de glicol metílico,



glicoletilico o glicol propilico, que asimismo son muy interesantes como sulfonamidas de alta eficacia.

- Las p-acilamino-benzolsulfonamido-5-yodo-pirimidinas empleadas como material de partida se pueden obtener en un solo proceso de la 2-sulfanilamido-pirimidina barata mediante acilización, por ejemplo, con anhídrido acético en ácido acético glacial y seguida yodificación, y con buen rendimiento, de manera que las 5-alcoxipirimidin-sulfonamidas se pueden obtener ahora
5. en una reacción de solo 2 escalones de un producto usual en el mercado. El objeto de la presente invención es por lo tanto un procedimiento para la obtención de sulfonamidas de la fórmula I.
- 10.



- donde R significa un resto metílico, etílico, metoxietílico, etoxietílico o propoxietílico, que se caracteriza, porque una 2-sulfanilamido-5-yodo-pirimidina acilada en el átomo de nitrógeno en la posición p, se hace reaccionar con un alcoholato de la fórmula
- 15.



- donde Me significa un metal alcalino y R es como arriba definido, en presencia de cobre y/o sus compuestos, tales como óxidos y/o sales, a temperatura más elevada y el grupo acilamínico se disocia a continuación por reacción de agentes saponificadores, preferentemente hidró-
- 20.



30794

xidos de alcalis hidratados.

- Como catalizador para la reacción según la presente invención son adecuados los cobres metálicos en forma de polvo de cobre, sales de cobre, tales como sulfato de cobre, acetato de cobre, la sal de cobre 2-(N₄-acetilsulfanilamido)-5-yodo-pirimidínica o la sal de cobre del ácido p-toluenosulfínico, el óxido cúprico o el protóxido de cobre. Tanto el cobre como también los compuestos cupríferos se pueden emplear solos o en mezcla entre si. En algunos casos ha demostrado ser conveniente agregarle al catalizador además óxido férrico. Se ha demostrado que el empleo de catalizadores a base de óxido de cobre tiene especiales ventajas, ya que el producto se obtiene en forma más pura que empleando cobre u otros compuestos de cobre.
- 5.
- 10.
- 15.

- La cantidad de catalizador puede variar entre amplios márgenes y depende del grado de distribución del catalizador. Por lo general se puede decir que un aumento de la cantidad del catalizador con velocidad de agitación mantenida igual trae consigo un aumento de la velocidad de reacción. Convenientemente se emplea en un grado de distribución normal de unos 5 hasta 8 g de cobre respectivamente, de compuesto de cobre por 0,1 mol. de sulfonamida. Con un grado de distribución mayor o mayor velocidad de agitación, ésta última que también influye en sentido positivo la velocidad de reacción, resulta suficiente ya con 1/10 de la cantidad de catalizador. La cantidad en cobre o compuestos de cobre se reduce en la parte correspondiente cuando se le agrega el catalizador óxido férrico.
- 20.
- 25.
- 30.



- Con una agitación suficientemente intensa y empleando las cantidades de catalizador arriba indicadas, la reacción se efectúa preferentemente a temperaturas de 130 - 135°C habiéndose acreditado especialmente para la
5. obtención del 5-metoxi- respectivamente 5-etoxi-pirimidinsulfonamida de la fórmula I el empleo de presión aumentada, por ejemplo de 8 - 10 atm. Manteniendo estas condiciones resulta posible trabajar en una caldera de presión corriente bajo calentamiento con vapor y se puede
10. prescindir del empleo del autoclave, lo que para grandes cantidades y el trabajo en escala técnica se ha de considerar como una ventaja especial.

- Para la reacción del glicolato metílico, etílico y propílico con la 2-(sulfanilamido)-5-yodo-pirimidina N₄-
15. acilada basta una simple ebullición al reflujo, siendo suficientes tiempos de reacción de 3 - 5 horas.

- Como éster acílico adecuado para el bloqueo del grupo amínico en la posición 4 del anillo sulfonamídico son de mencionar ante todo el resto acetílico y el
20. resto carboxietílico.

- La 2-(4'-acilamino-benzolsulfonamido)-alcoxi-pirimidina obtenida según la presente invención por reacción de la 2-sulfanilamido-5-yodopirimidina N₄-acilada con alcoholatos se ha de transformar a continuación por
25. saponificación en el compuesto N₄-amínico libre, lo que se logra en la forma por reacción con alcalis, preferentemente de sosa cáustica bajo ebullición al reflujo. Para la saponificación no es necesario aislar el compuesto acilamínico, más bien se logran mejores resultados si la
30. mezcla de reacción, en caso dado después de la filtración



del cobre, se pone alcalina con sosa caústica fuerte y se calienta. De la solución de saponificación alcalina se obtiene entonces la sulfonamida por acidificación. Esta se puede limpiar mediante solución en alcalis, decoloración con carbón animal y precipitación con ácido.

5. Ya se conoce desde hace tiempo que asimismo la 6-sulfanilamido-3-metoxi-piridacina, conocida como sulfonamida de largo efecto, se puede obtener de la 6-sulfanilamido-3-cloro-piridacina por reacción con metilato alcalino sin catalizador. Sin embargo no era de esperar que esta forma de reacción se pudiese aplicar a la obtención de las 2-sulfanilamido-5-alcoxi-pirimidinas, ya que era sabido que los halógenos en la posición 5 del núcleo pirimidínico son considerablemente más lentos de reacción que aquellos en la posición 3 del núcleo piridacínico. En efecto, tampoco fué posible, en los ensayos para el intercambio de yodo, bromo o cloro en las 2-sulfanilamido-5-halogeno-pirimidinas obtener ni huellas de reacción bajo las condiciones descritas para la 6-sulfanilamido-3-cloro-pirididacina. Solo al encontrarse las condiciones de procedimiento según la presente invención, que se diferencian considerablemente de los procedimientos conocidos en la piridacina-sulfonamida y la selección de 2-sulfanilamido-5-yodopirimidinas N_4 -aciladas como material de partida hacen posible la introducción directa de grupos alcoxi en el armazón de la sulfanilamido-pirimidina.

10. 15. 20. 25. Las partes indicadas en los ejemplos son partes en peso.

4 SEP.



Ejemplo - 1. **280794**
=====

- 42 partes de 2(2-4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodopirimidina (obtenida de 2-sulfanilamidopirimidina por tratamiento con anhídrido acético en ácido acético, ulterior reacción en el mismo recipiente con yodo en presencia de catalizadores y ulterior aislamiento como sal sódica de difícil solución) se reaccionan en un autoclave de acero, de giro SAS₄ con una solución de metilato de 400 partes en volumen de metanol y 7 partes de sodio en presencia de 8 partes de óxido cúprico durante 6 horas a 160-165°. A continuación se filtra el catalizador y el metanol se retira por destilación, el residuo se recibe en 200 partes en volumen de una sosa cáustica al 10% y en el baño María se calienta durante 45 minutos a temperaturas de 90-100°. Después de agregar carbón descolorante se filtra la solución alcalina y del filtrado se precipita la sulfonamida mediante adición de ácido acético. Se obtienen así 23 partes de 2-sulfanilamido-5-metoxi-pirimidina en bruto, es decir 82,3% de la teoría. La sulfonamida en bruto se puede limpiar mediante solución y precipitación de sosa cáustica/ácido acético y se obtienen 15 partes de producto puro del punto de fusión 211-212°C, lo que corresponde a un rendimiento del 53,5% de la teoría.

25. Ejemplo - 2.
=====

- 251 partes de 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodopirimidina se reaccionan en el recipiente a presión SAS con una solución de 42,8 partes de sodio en 2400 partes en volumen de metanol en presencia de 25 partes de óxido cúprico y 25 partes de polvo de cobre como

280794

4 SEP.



- catalizador, durante 3 horas a 130°. Después de separar el catalizador y destilar el metanol se hierve el residuo con 2000 partes en volumen de sosa caústica al 5% durante 45 minutos y la sulfonamida en bruto se obtiene después de la
5. filtración con carbón animal mediante precipitación con ácido acético. Se obtienen 128 partes, es decir 76,4% de la teoría. Después de disolver y precipitar de sosa caústica/ácido acético se obtienen 115 partes de 2-sulfanilamido-5-metoxi-pirimidina pura del punto de fusión 212-213°C, lo que corresponde al 68,5% de la teoría.

En forma análoga se obtiene la 2-sulfanilamido-5-etoxipirimidina del punto de fusión 204-205°C.

E j e m p l o - 3.

=====

15. 4,2 partes de 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodopirimidina se reaccionan en forma análoga al ejemplo 1 en presencia de 0,2 partes de óxido cúprico y 0,17 partes de óxido férrico con una solución de metilato de 60 partes en volumen de metanol y 0,7 partes de sodio y se elabora como en el ejemplo 1. Se obtienen así
20. 2,4 partes de 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina en bruto, de las que por solución y precipitación se obtienen 1,7 partes de 2-sulfonilamido-5-metoxipirimidina pura del punto de fusión 211-212°C. Rendimiento 61% de la teoría.

25. E j e m p l o - 4.

=====

30. 251 partes de 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodopirimidina se reaccionan análogo al ejemplo 2 en presencia de 50 partes de protóxido de cobre amarillo con una solución de metilato de 2400 partes en volumen de metanol y 42,8 partes de sodio y se elabora como



280794

5. señalado en el ejemplo 2. Se obtienen así 145 partes de 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina en bruto, de la que por solución y precipitación con sosa caústica y ácido acético se obtienen 91 partes de sulfonamida pura del punto de fusión 211-213°C. Rendimiento en productos puro 54,2% de la teoría.

10. La misma reacción con oxidulo de cobre rojo en lugar del amarillo da 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina pura del punto de fusión 212-213°C en un rendimiento del 57% de la teoría.

Ejemplo - 5.
=====

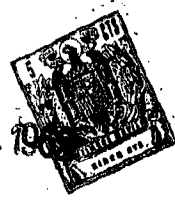
15. 251 partes de 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodopirimidina se reaccionan análogo al ejemplo 2 en presencia de 25 partes de protóxido de cobre y 25 partes de óxido de cobre con una solución de metilato de 2400 partes en volumen de metanol y 42,8 partes de sodio y se elabora como descrito en el ejemplo 2. Se obtienen así 147 partes de sulfonamida en bruto, de la que por solución y precipitación se obtienen 90 partes de 2-sulfanilamido-20. 5-metoxipirimidina pura del punto de fusión 210-211°C. Rendimiento en producto puro 53,6% de la teoría.

Ejemplo - 6.
=====

25. 251 partes de 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodopirimidina se reaccionan análogo al ejemplo 3 en presencia de 15 partes de polvo de cobre, 15 partes de óxido de cobre y 15 partes de protóxido de cobre con una solución de metilato de 2400 partes en volumen de metanol y 42,8 partes de sodio y se elabora como señalado en el ejemplo 3. Se obtienen así 149 partes de sulfonamida en 30. bruto del que por solución y precipitación se obtienen 114

14 SEP 19

280794



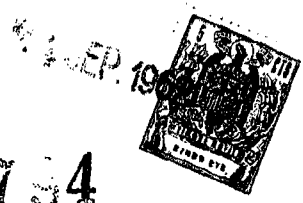
partes de 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina pura del punto de fusión 20-7-209°C. Rendimiento en producto puro 67,8% de la teoría.

E j e m p l o - 7.

- 5. 84 g de 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodopirimidina y 2 g de sulfato de cobre (anhidro, secado a 120°C) se calientan en una solución de metilato preparada de 14 g de sodio en 1,4 litros de metanol, durante 3 horas bajo atmósfera de nitrógeno a 160°C. Después de enfriar y destilar el metanol, del que se recupera la mayor parte, se recibe en aproximadamente 200 ml de agua y se saponifica después de agregar tanta sosa cáustica al 40%, de manera que el contenido en NaOH libre asciende al 10%, durante 2 horas a 95°C. Después del tratamiento con carbón de colorante y filtración se precipita mediante adición de ácido clorhídrico al filtrado, enfriando a 5-10°C y agitando bien, la 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina, mediante solución en ácido clorhídrico al 10%, decoloración y adición de acetato sódico se obtienen 40 g de producto
- 10. en bruto del punto de fusión 193-204°C. Esto son 71,5% de la teoría. Mediante solución y precipitación o recristalización de agua se obtiene la 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina pura del punto de fusión 210-211°C. Un resultado igual se obtiene si 2-(4'-carboetoxiamino-benzolsulfonamido)-5-yodopirimidina se emplea en lugar de la 2-(4'-acetilaminobenzol-sulfonamido)-5-yodopirimidina.
- 15. 20. 25.

E j e m p l o - 8.

- 30. 7,4 g de 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodo-pirimidina se reciben junto con sal de cobre de la 1,1-g de 2-(4'-acetilaminobenzol-sulfonamido)-5-yodo-piridina



280734

- en solución de metilato de 1,4 g de sodio y metanol, se mezcla con 120 ml de éter metilglicólico seco, el metanol se destila y seguidamente se hierve al reflujo durante 4,5 horas, con lo que las partes sólidas se disuelven ya después de 2½ horas. Seguidamente se destila el glicol metílico en vacío, el residuo se recibe en agua, se hierve durante 2 horas con 10 veces su cantidad de sosa cáustica al 10% y después de descolorar con carbón animal y filtración se gradúa con ácido a un pH de 6. Se obtienen 4,3 g de 5-metil-glicoléter-2-sulfanilamido-pirimidina en bruto del punto de fusión 192-198°C. Mediante solución y precipitación o disolviendo de acetona se aumenta el punto de fusión a 200-203°C.
5. ya después de 2½ horas. Seguidamente se destila el glicol metílico en vacío, el residuo se recibe en agua, se hierve durante 2 horas con 10 veces su cantidad de sosa cáustica al 10% y después de descolorar con carbón animal y filtración se gradúa con ácido a un pH de 6. Se obtienen
10. 4,3 g de 5-metil-glicoléter-2-sulfanilamido-pirimidina en bruto del punto de fusión 192-198°C. Mediante solución y precipitación o disolviendo de acetona se aumenta el punto de fusión a 200-203°C.

E j e m p l o - 9.

15. 7,4 g de 2-(4'-acetilamino-benzolsulfonamido)-5-yodo-pirimidina, 1,1 g de sal de cobre, metilato sódico de 1,4 g de sodio y metanol y 120 ml de éter metilglicólico dan bajo condiciones totalmente análogas a las del ejemplo anterior 4,8 g de 5-etilglicoléter-2-sulfanilamido-pirimidina en bruto del punto de fusión 162-171°C, es decir 71% de la teoría. Después de recrystalizar de alcohol isopropílico sube el punto de fusión a 170-172°C.
20. En forma análoga se obtiene el 5-n-propilglicoléter-2-sulfanilamido-pirimidina del punto de fusión 177-180°C.

En forma análoga se obtiene el 5-n-propilglicoléter-2-sulfanilamido-pirimidina del punto de fusión 177-180°C.

E j e m p l o - 10.

- 28 partes de 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodo-pirimidina se reaccionan análogo al ejemplo/en presencia de 1,4 partes de polvo de cobre y 1,2 partes de óxido férrico con una solución de metilato de 400 partes en
30. óxido férrico con una solución de metilato de 400 partes en

280794



5. volumen de metanol y 5 partes de sodio y se elabora como en el ejemplo 1. Se obtienen así 16,1 partes de sulfonamida en bruto del que por solución y precipitación se obtienen 9 partes de 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina pura del punto de fusión 212-213°C. Rendimiento en producto puro 48% de la teoria.

E j e m p l o - 11.

10. 66 partes de 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-yodo-pirimidina se reaccionan análogo al ejemplo 1 en presencia de 2 partes de polvo de cobre y 2 partes de cobre ácido p-toluenosulfínico con una solución de metilato de 750 partes en volumen de metanol y 7,5 partes de sodio y se elabora como en el ejemplo 1. Se obtienen así 26 partes de sulfonamida en bruto, de las que obtienen por solución y precipitación 13 partes de 2-sulfanilamido-5-metoxi-pirimidina pura del punto de fusión 212-213°C. Rendimiento en producto puro 46,4% de la teoria.

N O T A.

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Austria con fecha 6 de octubre de 1961 nº A 7510/61, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España:

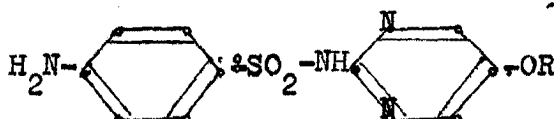
25.

30. " PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SULFONAMIDAS"; caracteri-



zándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento de obtención de sulfonamidas de la fórmula



5. donde R significa un resto metálico, etílico, metoxietílico, etoxietílico ó propoxietílico, caracterizado, porque una 2-sulfenilamido-5-yodopirimidina acilada en el átomo de nitrógeno en la posición p se hace reaccionar con un alcoholato de la fórmula

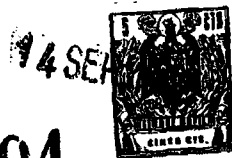


10. donde Me significa un metal alcalino y R como arriba definido, en presencia de cobre y/o sus compuestos, tales como óxidos y/o sales, a temperatura más elevada, y el grupo acilamínico se disocia a continuación por la reacción de agentes saponificantes, preferentemente hidróxidos alcalinos hidratados.

15. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el catalizador contiene, además de cobre y/o compuestos de cobre, óxido férrico.

20. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se trabaja con un catalizador a base de protóxido de cobre.

4ª.- Procedimiento, según lo especificado en



280794

la reivindicación 3ª, caracterizado porque se emplea una mezcla de protóxido de cobre y de óxido de cobre.

5. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3ª, caracterizado porque se emplea una mezcla de protóxido de cobre, óxido de cobre y cobre metálico.

10. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª hasta 5ª, caracterizado porque como 2-sulfanilamido-5-yodo-pirimidina N₄-acilada se emplea 2-(p-acetilaminobenzol-sulfonamido)-5-yodo-pirimidina.

15. 7ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª hasta 5ª, caracterizado porque como 2-sulfanilamido-5-yodo-pirimidina N₄-acilada se emplea 2-(p-carboetoxiamino-benzolsulfonamido)-5-yodo-pirimidina.

20. 8ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª hasta 7ª, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas de 130 hasta 135°C.

9ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª hasta 8ª, caracterizado porque la reacción se efectúa a presión más elevada, preferentemente 2-20 atm.

25. 10ª.- Procedimiento de obtención de sulfonamidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE
AKTIENGESELLSCHAFT.
J. GOMEZ ACEBO Y MODEY