



29 Oct 1960 281960

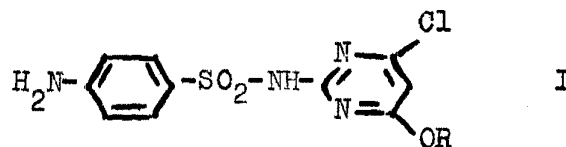
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE SULFANIL-AMINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la sulfanilamida, así como a los compuestos obtenibles según ese procedimiento, que están dotados de valiosas propiedades quimioterapéuticas.

5. Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I



10. en que R significa un radical alquilo inferior,

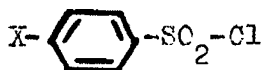
281966

29 OCT.



poseen excelente acción antibacteriana. En los compuestos de la fórmula general I, R está materializado, por ejemplo, por radicales metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

5. Para la preparación de estos nuevos compuestos se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



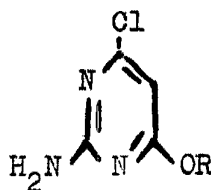
II

10.

en la que X significa un grupo nitrogenado convertible en el grupo amino,

con una 2-aminopirimidina substituida de la fórmula general III

15.



III

20.

en la que R tiene el significado ya expuesto,

en presencia de un agente ligador de ácido y a continuación se convierte el grupo X en el grupo amino libre.

25.

30. Como radicales nitrogenados convertibles en el grupo amino libre entran en consideración los radicales convertibles por hidrólisis en el grupo amino, por ejemplo los radicales acilamino como el radical acetamino o los radicales carbalcoxiamino inferiores, o los grupos imino substituidos, como el radical bencilidenamino o el radical

281966



- p-dimetilamino-bencilidenamino, o los radicales convertibles por reducción en el grupo amino, por ejemplo los radicales que contienen el grupo nitro o grupos azoicos substituidos, como por ejemplo el radical fenilazo- o p-dimetilamino-
5. fenilazo, además, por ejemplo, del radical carbobenciloxi o del radical bencilidenamino. La hidrólisis de los compuestos con un radical X hidrolizable a grupos amino puede realizarse, por ejemplo, en medio ácido, como en ácido clorhídrico metanólico diluido, por calentamiento; y la hidrólisis de los
10. compuestos carbalcoxiamino, también en condiciones alcalinas suaves, por ejemplo mediante lejía sódica 1-n a 2-n, a temperatura ambiente. La reducción ocasional de los grupos reducibles, o disociables por vía reductiva, antes mencionados, puede realizarse en general por vía catalítica, por ejemplo
15. mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney, en un disolvente orgánico inerte; pero también entran en consideración los procedimientos químicos, como la reducción de los grupos nitro, así como de los grupos azo, por medio de hierro en ácido acético o ácido clorhídrico. Un radical
20. reducible al grupo amino es también el radical de nitrilo, $N\equiv$, unido por una de sus tres valencias al anillo bencénico.

- Los nuevos derivados de sulfanilamida correspondientes a la fórmula general I sirven para preparar
25. medicamentos para uso interno o externo, por ejemplo para el tratamiento de las infecciones por bacterias grampositivas, como estafilococos, estreptococos, neumococos, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, y asimismo por bacterias gramnegativas como la Salmonella typhi. Se distinguen por el rápido alcance de un nivel en sangre elevado en la
30. administración oral y no obstante un largo tiempo de per-

281 966



manencia en el organismo tratado, y poseen, tanto en su forma como en la de sus derivados N-acetilados, gran solubilidad en el campo de 6 a 8 del pH fisiológico.

5. Para la administración, se los combina con materias excipientes apropiadas, por ejemplo en forma de comprimidos, grageas, supositorios o jarabes, así como por ejemplo en forma de polvos, o bien se envasan en cápsulas, en cantidades para dosis individual. Pueden emplearse también eventualmente en forma de sus sales, por ejemplo en forma de sales

10. sódicas, potásicas, líticas, magnésicas o cálcicas, o en forma de sales con bases orgánicas, como la etilamina, la dimetilamina, el dietilaminoetanol, la morfolina, la etilendiamina, el aminoetanol, la dietilamina, la dietanolamina o la trietanolamina, que tienen reacción neutra a ligeramente alcalina y con

15. en parte solubles en agua; por ejemplo, en forma de soluciones acuosas para inyecciones.

El ejemplo que sigue tiene por objeto aclarar con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

20. E J E M P L O

a) Se suspenden en 5 cc de piridina anhidra, enfriada con hielo, 1,6 g de 2-amino-4-cloro-6-metoxi-pirimidina. Agitando y refrigerando se añaden en porciones 2,4 g de cloruro de N⁴-acetil-sulfanililo y se agita la mezcla durante

25. 14 horas, a temperatura ambiente. Luego se separa la piridina por destilación bajo presión reducida, se mezcla el residuo con 10 cc de agua y se filtra, con lo que se obtienen 1,6 g de 2-(N⁴-acetil-sulfanilamido)-4-cloro-6-

30. metoxi-pirimidina bruta. Se mezcla este producto con 30



281966,900

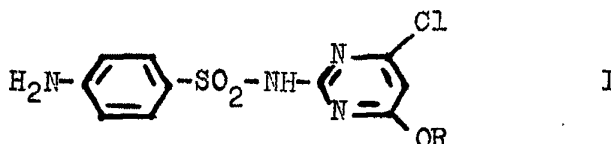
- cc de solución sódica 1-n y al cabo de media hora de agitación se separa por filtración la porción no disuelta, se ajusta el filtrado a pH 4-5 con ácido clorhídrico 2-n y se enfría. Los cristales precipitados se separan por succión y se recristalizan del etanol. La 2-(N⁴-acetil-sulfanilamido)-4-cloro-6-metoxi-pirimidina pura funde a 240-241°.
- 5.
- b) 0,357 g de la 2-(N⁴-acetil-sulfanilamido)-4-cloro-6-metoxi-pirimidina así obtenida se hierven en reflujo durante una hora en 5 cc de metanol y 0,5 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se origina entonces una solución clara, que se evapora en vacío hasta sequedad. Se disuelve en residuo en agua y se ajusta el pH de la solución acuosa a 4-5 con solución concentrada de carbonato sódico. La 4-cloro-6-metoxi-2-sulfanilamido-pirimidina se precipita en forma de precipitado cristalino, que es recristalizado en etanol.
- 10.
- 15.
- De manera análoga se obtienen:
- la 4-cloro-6-isopropoxi-2-sulfanilamido-pirimidina, que después de cristalización en etanol funde a 231-232° con desprendimiento de gas, y
 - la 4-cloro-6-etoxi-2-sulfanilamido-pirimidina, que, cristalizada del etanol, funde a 146° por primera vez y, después de nueva solidificación, a 169-170° por segunda vez.
- 20.



NOTA 281966

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 12 588/61 del 31 de Octubre de 1961.

5. 1. Procedimiento para preparar nuevos derivados de sulfanilamida, correspondientes a la fórmula general I



10.

en la que R significa un radical alquilo inferior, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

15.



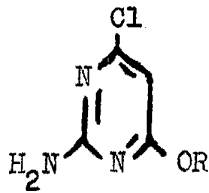
20.

en la que X significa un grupo nitrogenado convertible en grupo amino, con una 2-aminopirimidina substituida de la fórmula general III

25.



281966²⁹⁰⁰



(III)

5.

en la que R tiene el significado antes expuesto,

10.

en presencia de un agente ligador de ácido y a continuación se convierte el grupo X en el grupo amino libre.

2. Procedimiento para preparar nuevos derivados de sulfanilamida.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 7 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 de Octubre de 1962

J.N. GELIGY A.G.

p.a.

JAI ME ISE RN MIR ALLES
P P
J. Isern