

282004



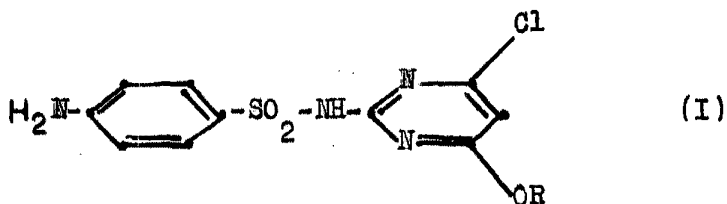
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE SULFANILAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente 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

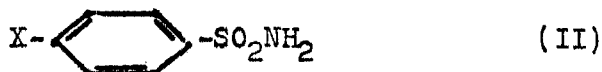




en que R significa un radical alkilo inferior,
 poseen excelente acción antibacteriana. En los compuestos
 de la fórmula general I, R está materializado, por ejemplo,
 por radicales metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,

5. Para la preparación de estos nuevos compuestos se hace
 reaccionar una sal, en particular una sal alcalinometálica,
 de un compuesto de la fórmula general II

10.

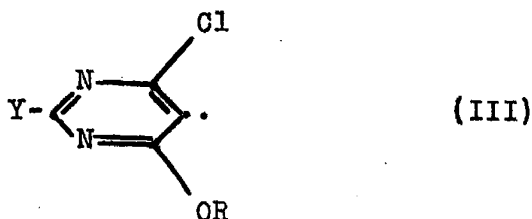


donde X significa el grupo amino o un grupo nitrogenado
 transformable en éste,

15.

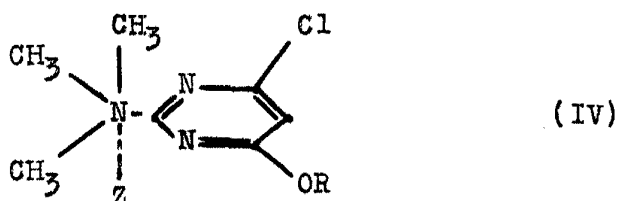
con un derivado pirimidínico de la fórmula general III o IV

20.



o

25.





282004

donde

5. Y significa un radical alkilsulfonilo inferior, en particular el radical metilsulfonilo, o un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, y
- Z significa un anión monovalente, en particular un ion de cloro, o un equivalente normal de un anión polivalente, mientras
10. R tiene el significado ya expresado antes, y si es preciso se convierte el grupo X en el grupo amino libre. Las reacciones se efectúan, por ejemplo, en un disolvente orgánico apropiado, como la dimetilformamida, la acetamida, la N,N-dimetilacetamida o el sulfóxido de dimetilo, con calentamiento.
15. 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 carbalcoxi-amino inferiores, o los grupos imino substituídos, como el radical bencilidenamino o el radical 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 substituídos,
20. como por ejemplo el radical fenilazo- o p-dimetilamino-fenilazo, además, por ejemplo, del radical carbobenciloxi o del radical bencilidenamino. La hidrólisis de los compuestos con un radical X hidrolizable a grupo amino puede realizarse, por ejemplo, en medio ácido, como en ácido clorhídrico metanólico diluído, por calentamiento; y la hidrólisis de los
- 25.
- 30.



282004

- compuestos carbalvoxiamino, 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 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 reducible al grupo amino es también el radical de nitrilo, $\text{N} \equiv$, unido por una de sus tres valencias al anillo benzenico. En este caso la fórmula general II representa un radical bivalente que, con formación de un grupo azo central, está unido por medio de un radical igual a la azobencen-4,4'-disulfonamida, la cual se hace reaccionar con dos moléculas de un derivado pirimidínico de la fórmula general III o IV.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los materiales de partida de la fórmula general III se obtienen mediante reacción, por ejemplo, de 2,4,6-tricloro-pirimidina con un mol de un alcoholato alcalinometálico (III, Y = cloro), o mediante reacción de 2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina con una alquilmereaptida alcalinometálica y oxidación consecutiva a compuesto alquilsulfonílico de la fórmula III (Y = SO₂ alquilo), o mediante tratamiento de ácido S-alquil-tiobarbitúrico con un cloruro de ácido inorgánico, reacción de la 2-alquiltio-4,6-dicloro-pirimidina obtenida con un mol de un alcoholato alcalinometálico y oxidación consecutiva (III, Y = SO₂ alquilo).
- 20.
- 25.
- 30.



Los materiales de partida de la fórmula general IV se obtienen, por ejemplo, mediante reacción de 2,4-dicloro-6-alcoxi-pirimidina con un mol de trimetilamina en un disolvente apropiado, como por ejemplo el benceno.

5. Los nuevos derivados de sulfanilamida correspondientes a la fórmula general I sirven para preparar 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 administración oral y no obstante un largo tiempo de permanencia en el organismo tratado, y poseen, tanto en su
10. forma como en la de sus derivados N-acetilados, gran solubilidad en el campo de 6 a 8 del pH fisiológico.
15. 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
20. para dosis individual. Pueden emplearse también eventualmente en forma de sus sales, por ejemplo en forma de sales 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 amino-
25. etanol, la dietilamina, la dietanolamina o la trietanolamina, que tienen reacción neutra o ligeramente alcalina y con en parte solubles en agua; por ejemplo, en forma de soluciones acuosas para inyecciones.
30. Los ejemplos que siguen tienen por objeto aclarar con

282004

30 00



mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

5. a) Se disuelven en 135 cc de metanol anhidro 20,99 g de 4,6-dicloro-2-metiltio-pirimidina y se añade gota a gota y agitando, a temperatura ambiente, una solución de 2,5 g de sodio en 30 cc de metanol anhidro. Se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se extrae con éter y la solución etérea se concentra. Se obtiene la 4-cloro-6-metoxi-2-metiltio-pirimidina, en forma de cristales de punto de fusión 39-41°C.
10. b) 13,2 g del tioéter anterior se suspenden en unos 100 cc de agua, se hace pasar, refrigerando con hielo, gas clorhídrico en exceso y se deja la suspensión en reposo durante 45 minutos. Se separa por filtración el precipitado y se cristaliza éste de benceno/hexano, con lo que se obtiene la 4-cloro-6-metoxi-2-metilsulfonil-pirimidina, de punto de fusión 90-91°.
15. c) 7,15 g de la sulfona anterior se disuelven en 60 cc de dimetilformamida. Luego se añaden 12,6 g de sal sódica de sulfanilamida y se agita la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se la calienta algunas horas a 100° y luego se la concentra en vacío. El residuo se extrae con solución de carbonato sódico, se acidifica el extracto y seguidamente se le extrae con acetato de etilo. Este extracto se seca, se evapora el
- 20.
- 25.

282004

30 00



disolvente y se tritura el residuo con etanol acuoso. El precipitado que se origina se recristaliza de acetona/hexano. La 4-cloro-6-metoxi-2-sulfanilamido-pirimidina así obtenida funde a 163-165°.

5. EJEMPLO 2

- Se seca perfectamente la sulfanilamida sódica preparada a partir de 431 g de sulfanilamida y 100 g de hidróxido sódico y luego se la suspende en 700 cc de dimetilformamida. Se añaden 179 g de 2,4-dicloro-6-metoxipirimidina y todo ello se agita durante una hora a temperatura ambiente, durante 2 horas a una temperatura de baño de 40° y durante 14 horas a una temperatura de baño de 60°. A continuación se destila el disolvente en alto vacío y se dispersa el residuo en 900 cc de agua, con lo que se obtiene una solución saturada o una suspensión.
- 10.
15. Se ajusta el pH de la dispersión acuosa a 7-8 por medio de hielo seco (CO₂ sólido), se agita durante una hora por lo menos, refrigerando con hielo, y luego se separa por filtración la sulfanilamida excedente. Acidificando el filtrado a pH 4-5 con unos 230 cc de ácido clorhídrico diluido (1:1) el producto bruto se precipita en forma lardosa. Se decanta del producto bruto la lejía madre, se disuelve el producto en 500 cc de etanol caliente, con adición de 2 g de carbón activo, se filtra la solución y se enfría ésta. La 4-cloro-6-metoxi-2-sulfanilamido-pirimidina se precipita en forma cristalina y funde, después de una nueva recristalización en etanol y de secado a 100° en alto vacío, a 165-167°.
- 20.
- 25.

282004

30 00



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
- 5. - la 4-cloro-6-etoxi-2-sulfanilamido-pirimidina, que, cristalizada en etanol, funde por primera vez a 146° y, después de nueva solidificación, por segunda vez a 169-170°.

EJEMPLO 3

- 10. a) Se disuelven en 50 cc de benceno anhidro, con agitación, 8,95 g de 2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina y se enfría la solución en un baño de hielo. Agitando enérgicamente, se añaden luego gota a gota 30 cc de una solución al 10% de trimetilamina en benceno anhidro. Después de agitar durante una hora en el baño de hielo, se agregan 50 cc de éter anhidro y
- 15. se separa por filtración el cloruro de N-(4-cloro-6-metoxi-2-pirimidinil)-N,N,N-trimetil-amonio.
- 20. b) En porciones y agitando, se añaden 8 g de la sal cuaternaria bruta obtenida a una suspensión, enfriada con hielo, de 13,2 g de sulfanilamida sódica en 30 cc de dimetilacetamida destilada. A continuación se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se la vuelve a enfriar hasta 0° y se la acidifica a pH alrededor de 4 con ácido clorhídrico. El precipitado lardoso que se obtiene es separado y disuelto en etanol caliente. Al enfriar, cristaliza
- 25. la 4-cloro-6-metoxi-2-sulfanilamido-pirimidina (véase el Ejemplo 1), que se recristaliza en etanol y se seca; punto de fusión, 163-165°.



282004

E J E M P L O 4

5. a) Se añaden por porciones y agitando 22,4 g de sal sódica de p-nitrobencensulfonamida a 80 cc de dimetilformamida y a ello se agrega una solución de 8,95 g de 2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina en 20 cc de dimetilformamida. La suspensión obtenida se agita durante la noche a una temperatura de baño de 60 a 70°. A continuación se separa el disolvente por destilación en alto vacío y se disuelve el residuo en 100 cc de agua. Al cabo de algunos minutos se forma un precipitado de p-nitrobencensulfonamida excedente. Se separa éste por filtración y se acidifica el filtrado a pH 2-3, con lo que se precipita la 4-cloro-6-metoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirimidina. Después de cristalización en isopropanol/agua, el compuesto funde a 191-194°.
- 10.
- 15.
- b) 0,344 g del compuesto nitro obtenido según a) se disuelven en 50 cc de etanol destilado y se hidrogenan a 25° y con presión normal en presencia de 0,5 g de níquel Raney. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-n frío, y la solución ácida se lava con éter y luego se ajusta a pH 4-5. El precipitado que se forma es reocrystalizado del etanol, con lo que se obtiene la 4-cloro-6-metoxi-2-sulfanilamido-pirimidina (véase el Ejemplo 1).
- 20.



300

282004

EJEMPLO 5

5. a) Se agita durante 18 horas a 60-70° una suspensión constituida por 23,6 g de N⁴-acetil-sulfanilamida sódica y 8,95 g de 2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina en 100 cc de dimetilformamida. A continuación se separa por destilación en vacío la dimetilformamida, se disuelve el residuo en unos 100 cc de agua y se ajusta el pH de la solución acuosa a 8, por medio de hielo seco.

10. Se separa por succión la N⁴-acetil-sulfanilamida excedente y se ajusta el filtrado a pH~3 con ácido clorhídrico. El precipitado, al principio lardoso, cristaliza al cabo de breve tiempo y, después de recristalización en etanol, funde a 240-241°.

15. b) Se hierven en reflujo durante una hora 0,357 g de la 2-(N⁴-acetil-sulfanilamido)-4-cloro-6-metoxi-pirimidina así obtenida, en 5 cc de metanol y 0,5 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se origina entonces una solución clara, que es evaporada en vacío hasta sequedad. se disuelve el residuo en agua y se ajusta a 4-5 el pH de la solución acuosa por medio de solución concentrada de carbonato sódico.

20. Se precipita, en forma de precipitado cristalino, la 4-cloro-6-metoxi-2-sulfanilamido-pirimidina (véase el Ejemplo 1), que es recristalizada en etanol.

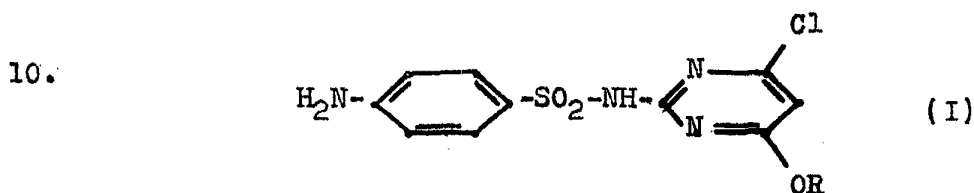


282004

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza Nº 12 588/61 del 31 de octubre de 1.961.

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



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

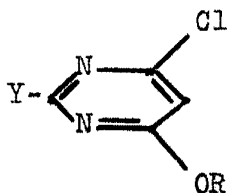


- 25. en la que X significa el grupo amino o un grupo nitrogenado



transformable en éste,
con un derivado pirimidínico de la fórmula general III o
IV

5.

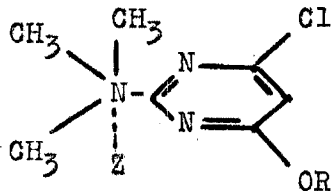


(III)

10.

o bien

15.



(IV)

20.

donde

Y significa un radical alkilsulfonilo inferior
o un átomo de halógeno, y

Z significa un anión monovalente o un equivalente
normal de un anión polivalente,

25.

y si es preciso se transforma en el grupo amino libre el
producto de la reacción.

2. Procedimiento para preparar nuevos derivados de

30 OCT



282004

sulfanilamida.

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

5.

Madrid, a 30 de Octubre de 1962

J.R. GEIGY, A.G.

p.a.

JAIWE ISEEN MIRALLES

P.P.

Handwritten signature of Jaime Iseem Miralles.