

RAN 4440/73



2 8 2 2 8 2

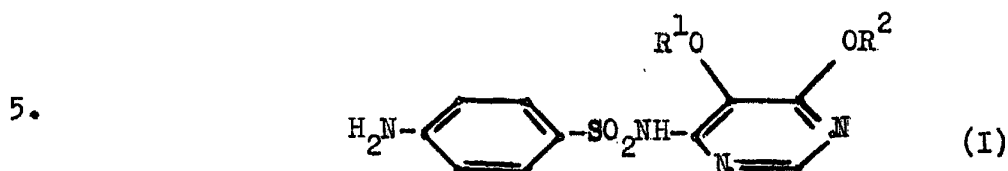
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SULFONAMIDAS",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.,
domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la fabricación de sulfonamidas de la fórmula general

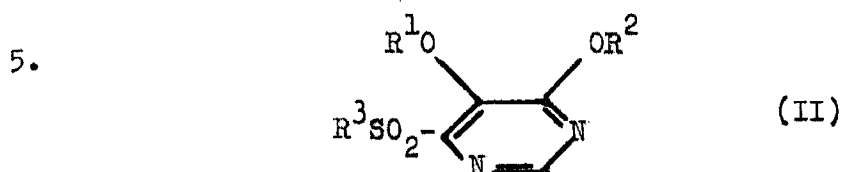


10. en la que R¹ y R² representan cada uno un grupo de
alquilo inferior, por ejemplo metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo, butilo,
hexilo, etc.



2 8 2 2 8 2

Este procedimiento se lleva a cabo haciendo reaccionar una pirimidinsulfona de la fórmula general



10. en la que R³ es o bien un grupo alquilo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, hexilo, etc.; o bien un grupo arilo, de preferencia fenilo; o bien un grupo aralquilo, por ejemplo bencilo o fenetilo;
15. o bien un grupo acilaminoarilo, por ejemplo p-acetaminofenilo; y

R¹ y R² tienen el significado expuesto antes,

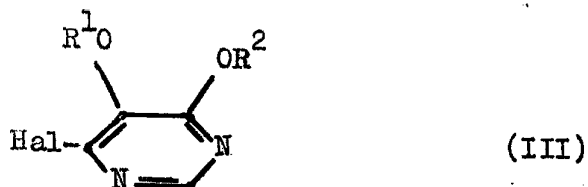
20. con una sal alcalinometálica de sulfanilamida, de preferencia sulfanilamida sódica.

- Este procedimiento se lleva a cabo con ventaja calentando en seco una mezcla de los componentes de reacción anteriores a una temperatura entre unos 100° y unos 150°C. La reacción puede efectuarse también en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo acetamida, dimetilformamida, etc. El componente sulfanilamido se emplea convenientemente en exceso.
- 25.

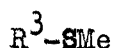
- Las pirimidinsulfonas de la fórmula II empleadas como material de partida en el procedimiento anterior,
30. pueden prepararse a partir de las correspondientes 4-halo-pirimidinas de la fórmula



2 8 2 2 8 2



10. en la que Hal es un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro, y R¹ y R² tienen el significado expuesto antes, con un compuesto tío de la fórmula



15. en la que Me es un átomo de metal alcalino, por ejemplo sodio, y R³ tiene el significado expuesto antes,

20. de preferencia en presencia de un disolvente tal como el alcohol etílico, a elevada temperatura, y el tioéter resultante se oxida, de preferencia con ácido peracético.

La 4-halo-pirimidina de la fórmula III puede a su vez prepararse de la manera siguiente:

25. Por medio de carbonato de dimetilo se convierte un éster metílico de ácido alcoxialcético en el correspondiente éster dimetílico de ácido alcoximalónico, y el éster dimetílico de ácido alcoximalónico se convierte luego en la diamida correspondiente. Esta diamida se cicliza convirtiéndola en 4,6-dihidroxi-5-alcóxido-pirimidina, por ejemplo mediante formamida, y de ella, por halogenación con oxihaluro fosfórico, se obtienen la correspondiente 4,6-dihalo-30. -5-alcóxido-pirimidina. El átomo 6-halo se convierte luego



282282

en un grupo alcoxi por acción de un alcoholato de metal alcalino, para formar un compuesto pirimidínico de la fórmula III.

- Las sulfonamidas de la fórmula I obtenidas por
5. el procedimiento de este invento pueden convertirse en sus sales de adición de ácido con ácidos fuertes, por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, y en sus sales de adición de bases por medio de bases, por ejemplo hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metal
10. alcalino. Los productos de este invento manifiestan gran actividad contra las infecciones bacterianas, tales como las de *Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *E. coli* y *Salmonella*, y son útiles como agentes antibacterianos. Se caracterizan por una actividad de gran duración.
- 15.

EJEMPLO 1.

- Se muelen finamente y se calientan durante 4 horas en un baño de aceite a temperatura de 110 a 120°C, 0,7 g de 4-fenilsulfonil-5,6-dimetoxi-pirimidina y 1,5 g de
20. sulfanilamida sódica (ambas secadas sobre hidróxido potásico). Después del enfriamiento, se disuelve el producto en 10 cc de agua y se regula la solución hasta una reacción alcalina al carbonato sódico. Se recuperan así 0,8 g de sulfanilamida. El filtrado se acidifica a reacción congo
25. con ácido clorhídrico (1:1) y se extrae por dos veces con acetato de etilo. La solución acuosa de ácido clorhídrico se neutraliza con hidróxido amónico y se obtienen así cristales de 4-sulfanilamido-5,6-dimetoxi-pirimidina, que, después de recristalización en alcohol diluido, funden a
30. 190-195°C.



282282

La 4-fenilsulfonil-5,6-dimetoxi-pirimidina empleada como material de partida en la reacción anterior, puede obtenerse a partir de la 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina de la manera siguiente:

5. En una solución de metilato sódico preparada a base de 0,46 g de sodio y 20 cc de metanol, se introducen 3,58 g de 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina. Después de 12 horas a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y a 20°C. El residuo blanco, puro, se recoge en agua y se extrae con éter. Se obtienen 3,25 g (93% de la teoría) de 4-cloro-5,6-dimetoxi-pirimidina, de punto de fusión 53-55°C.
Este compuesto se hace reaccionar luego de la manera siguiente:
15. Se disuelven en 20 cc de alcohol absoluto 0,69 g de sodio y se añaden a la solución 3,3 g de tiofenol. Luego se añaden 5,23 g de 4-cloro-5,6-dimetoxi-pirimidina y se calienta la mezcla en reflujo durante 40 minutos. Se separa el alcohol por destilación en vacío y se distribuye el residuo entre agua y éter. La solución etérea se extrae por dos veces con 30 cc de solución 1-n de hidróxido sódico, se lava hasta neutralidad y se seca. Después de destilar el éter, quedan 6,0 g de aceite. El aceite se destila en alto vacío, con lo que se obtienen 4,7 g de aceite con punto de ebullición de 160 a 170°C/0,001 mm.
25. 2,5 g de la 4-feniltio-5,6-dimetoxi-pirimidina obtenida se añaden a 20 cc de ácido peracético al 10% en ácido acético glacial. Una vez terminada la reacción exotérmica, se calienta la mezcla en baño maría durante 40 minutos. A continuación se separa el ácido acético glacial por destilación en vacío y se tritura el residuo
- 30.



282282

con agua. Se obtienen así 2,7 g de 4-fenilsulfonil-5,6-dimetoxi-pirimidina, de punto de fusión 90° a 100°C. Después de recristalizar en alcohol al 50%, el compuesto funde a 96-100°C.

5.

EJEMPLO 2.

Se muelen finamente y se calienta durante 2 1/2 horas en un baño de aceite a 120°C, 1 g de 4-etilsulfonil-5,6-dimetoxi-pirimidina y 2 g de sulfanilamida sódica. Después de enfriar, se disuelve el producto en 20 cc de agua y se ajusta la solución a reacción alcalina al carbonato sódico. Se recuperan 1,26 g de sulfanilamida bruta. El filtrado se acidifica con ácido acético glacial. Se obtienen así 4-sulfanilamido-5,6-dimetoxi-pirimidina (0,55 g), de punto de fusión 192-195°C (de etanol al 30%).

15.

La 4-etilsulfonil-5,6-dimetoxi-pirimidina empleada como material de partida en la reacción anterior, puede obtenerse así:

A una solución de 0,7 g de sodio en 20 cc de metanol anhidro se agregan 2,4 cc de etilmercaptano. A ello se añade luego una solución de 5,22 g de 4-cloro-5,6-dimetoxi-pirimidina. Una vez se ha extinguido la reacción exotérmica, se calienta la mezcla en reflujo durante 1 hora y se la filtra para eliminar el cloruro sódico precipitado. Después de destilar el filtrado en vacío, se disuelve el residuo en 20 cc de agua y se le extrae con éter por dos veces. Se obtienen así 5,3 g de 4-etiltio-5,6-dimetoxi-pirimidina bruta. Después de destilación (punto de ebullición, 84°C/0,05 mm) el rendimiento es de 4,8 g.

30.



282282

- 2 g de la 4-etiltio-5,6-dimetoxi-pirimidina obtenida se añaden a 25 cc de ácido peracético al 7,9% en ácido acético glacial. Una vez terminada la reacción exotérmica, se calienta la mezcla en baño maría durante 15 minutos.
5. A continuación se destila el disolvente en vacío y se tritura con agua el residuo. Se obtienen así 1,5 g de 4-etilsulfonil-5,6-dimetoxi-pirimidina, de punto de fusión 87-88°C (de alcohol al 30%).

= . =



282282

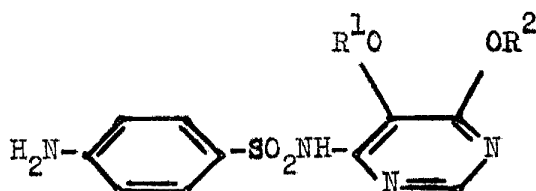
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 12991/61 del 9 de noviembre de 1.961.

5.

1. Un procedimiento para la fabricación de sulfonamidas, de la fórmula general

10.



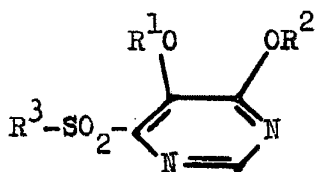
15.

en la que R¹ y R² representan cada uno un grupo de alquilo inferior,

20.

caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar una pirimidinsulfona de la fórmula general

25.





282282

en la que R^3 representa un grupo alquilo, arilo, aralquilo o acilaminoarilo y R^1 y R^2 tienen el significado expuesto antes,

5. con una sal alcalinometálica de sulfanilamida.
2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa calentando en seco una mezcla de los reactivos, a temperatura del orden de unos 100° a unos 150°C .
- 10.
3. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que R^1 y R^2 representan cada uno un grupo metilo.
- 15.
4. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que R^3 es fenilo o etilo.
- 20.
5. Un procedimiento para la fabricación de sulfonamidas.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 8 de noviembre de 1.962.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

F. P.

