



RAN 4440/72

282457

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

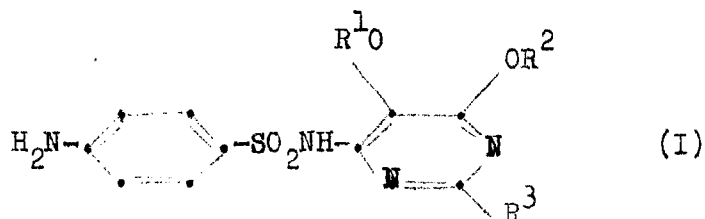
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SULFONAMIDAS",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. S.A.,
domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas sulfonamidas del grupo pirimidínico y a un procedimiento para fabricarlas.

Las nuevas sulfonamidas que proporciona este invento son compuestos de la formula general





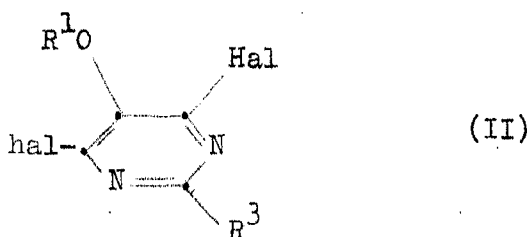
- 2 -

282457

5. en la que R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno un grupo de alquilo inferior, de preferencia con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, hexilo, etc., y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según el procedimiento que proporciona este invento, las nuevas sulfonamidas antes mencionadas se fabrican:

10. a) condensando una halo-pirimidina de la fórmula



15.

en la que hal es un átomo de halógeno, por ejemplo bromo, yodo o, de preferencia, cloro; y R^1 y R^3 tienen el significado expuesto antes,

20.

con una sal alcalinometálica, por ejemplo la sal sódica o potásica, de una bencensulfonamida que contenga en la posición para, un grupo amino libre o un grupo amino precursor, tal como un grupo acilamino (de preferencia



acetilamino), carbalocoxiamino (por ejemplo carbetoxiamino) o nitro, y haciendo reaccionar el producto resultante de la condensación con un alcoholato de la fórmula

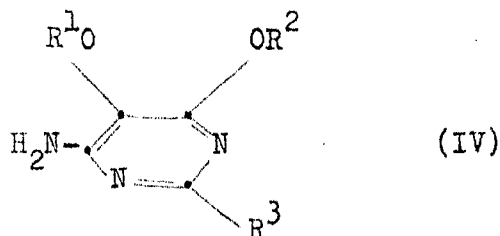


5. en la que Me es un átomo de metal, de preferencia un átomo de metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, y R^2 tiene el significado expuesto antes,

10. y cuando el producto de la reacción contiene un grupo amino precursor en la posición para, convirtiendo dicho precursor en un grupo amino libre, o bien

b) condensando una aminopirimidina de la fórmula

15.



20. en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado expuesto antes, con un haluro de bencensulfonilo que tenga un grupo amino precursor en la posición para, por ejemplo nitro; acilamino,



2874

de preferencia acetilamino; carbalcoxi-amino; por ejemplo carbetoxi-amino; etc.; y convirtiendo el substituyente para del producto resultante de la condensación en un grupo amino libre y, si se desea, convirtiendo la sulfonamida así obtenida en una sal de ella farmacéuticamente aceptable.

Según una modalidad preferida para realizar la variante (a) del procedimiento de este invento; la halo-pirimidina de la fórmula II se condensa con una cantidad de unos 2 equivalentes molares del componente sulfanilamido, en presencia de un disolvente o diluyente tal como la dimetilformamida, a temperatura entre unos 80 y 120°, y de preferencia entre unos 90 y unos 100°C. La 2-metil-4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina y la sulfanilamida sódica o N₄-acetil-sulfanilamida sódica son los materiales de partida preferidos, que dan la 4-sulfanilamido-2-metil-5-metoxi-6-cloro-pirimidina o su derivado N₄-acetilo. El átomo 6-halógeno del producto de condensación anterior se sustituye en una segunda etapa por un grupo R²O. Para realizar esta sustitución, el producto de condensación anterior se calienta con un alcoholato de la fórmula III, por ejemplo con una solución de hidróxido sódico en metanol absoluto o con una solución de hidróxido sódico en metanol. Esta etapa puede efectuarse calentando la mezcla reaccional al punto de ebullición en reflujo o, de preferencia, bajo presión a temperaturas mayores, por ejemplo de unos 110 a unos 150°C.



12457

- Cualquier grupo amino precursor que esté presente en el producto de la reacción puede convertirse en un grupo amino libre tanto antes como después de la etapa de alcoholisis, según métodos ya de sí conocidos, por ejemplo por reducción o hidrólisis. El grupo N_4 -acilo, por ejemplo, puede hidrolizarse fácilmente calentando el compuesto N_4 -acilo con ácido diluido o con álcali, por ejemplo con solución diluida de hidróxido sódico. Si la alcoholisis se efectúa bajo presión y a temperatura elevada, este paso ocasiona una extensa disociación del grupo protector N_4 .
- 5.
10. El material de partida para esta variante del procedimiento, o sea la 2-metil-4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina, puede prepararse de la manera siguiente:
- Se hace reaccionar éster dimétflico del ácido metoximalónico con acetamida, para formar la 2-metil-4,6--dihidroxi-5-metoxi-pirimidina. Los grupos hidroxil de este último compuesto se convierten luego en átomos de cloro por medio de oxicloriguro fosfórico. Valiéndose de este procedimiento pueden obtenerse también compuestos con grupos alquilo o alcoxi superiores en las posiciones 2 o 5.
- 15.
20. Según una modalidad preferida para realizar la variante (b) del procedimiento de este invento, la aminopirimidina de la fórmula IV, de preferencia la 2-metil-4--amino-5,6-dimetoxi-pirimidina, se condensa con un cloriguro de p-nitro- o p-acilamino-bencen-sulfónilo. Esto puede llevarse a cabo con los agentes de condensación usuales,



- 6 -

22457

5. por ejemplo la piridina anhidra o una solución bencénica de trimetilamina. La reacción condensadora puede efectuarse tanto a temperaturas bajas como a temperaturas elevadas. El sustituyente para del producto de condensación puede convertirse en un grupo amino libre por métodos conocidos, por ejemplo hidrolizando un grupo acilamino; reduciendo el grupo nitro; etc.

10. La 2-metil-4-amino-5,6-dimetoxi-piridina, que es el material de partida preferido para la segunda variante (b) del procedimiento, puede obtenerse a partir de la 2-metil-4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina anterior substituyendo un átomo de cloro por un grupo amino (mediante amoníaco gaseoso a temperatura elevada, o mediante amoníaco líquido alrededor de la temperatura ambiente, en un recipiente cerrado), seguido por sustitución del otro átomo de cloro por un grupo metoxi (mediante metanólisis según el procedimiento que se ha explicado antes).

15. Los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sus sales de adición de ácido por medio de ácidos fuertes, por ejemplo el clorhídrico o el sulfúrico; o en sus sales de adición de base con bases, por ejemplo hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos o bicarbonatos alcalinos.
20. Los compuestos de la fórmula I, en particular la 4-sulfanilamido-2-metil-5,6-dimetoxi-pirimidina, y sus sales de adición manifiestan actividad intensa y sostenida contra diversas bacterias, tales como el Staphylococcus, el



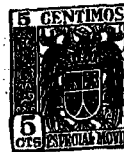
2457

- Pneumococcus y el E. coli, y son útiles como agentes antibacterianos. Las nuevas sulfonamidas y sus sales pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas en mezcla con excipientes farmacéuticos inertes conocidos, orgánicos o inorgánicos, por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polietilenglicol, jalea de petróleo, etc., para administración entérica o parentérica. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de comprimidos, grageas, supositorios, píldoras o cápsulas; o forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden estar esterilizadas y pueden contener cuadyuvantes tales como preservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para modificar la presión osmótica, amortiguadores, etc. También pueden contener otras materias de actividad terapéutica.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 1.

4-(N₄-acetil-sulfanilamido)-2-metil-5-metoxi-6-cloro-
-pirimidina

20. Se agitan con 175 cc de dimetilformamida absoluta 70 g (0,296 moles) de N₄-acetil-sulfanilamida sódica y 28,5 g (0,148 moles) de 2-metil-4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina hasta formar una pasta homogénea, y luego se calienta esta en baño maria durante 3 horas con exclusión



282457

- de la humedad. Durante este tiempo entra en solución la mayor parte del material sólido. Se destilan en vacío 150 cc de la dimetilformamida y queda un residuo resinoso, de color pardo claro, que se recoge en 140 cc de agua. Se
5. enfria la solución acuosa durante 1 hora en un refrigerador, se separa por filtración el exceso precipitado de N₄-acetil-sulfanilamida y se acidifica despacio el filtrado con ácido acético glacial. El producto de la reacción se precipita en forma de una resina, que puede cristalizarse fácilmente por trituración. Después de enfriar durante la
10. noche, se filtra la mezcla, se la lava con agua hasta eximirla de ácido y se la seca. El rendimiento de 4-(N₄-acetil-sulfanilamido)-2-metil-5-metoxi-6-cloro-pirimidina es de 54 g (98% de la teoría). El producto bruto se usa sin purificación para el paso de metanólisis.
15. La 2-metil-4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina utilizada como material de partida puede prepararse a partir del correspondiente compuesto 4,6-dihidroxi, de la manera siguiente:
20. A 125 cc de oxiclорuro fosfórico se añaden 25 g de 2-metil-4,6-dihidroxi-5-metoxi-pirimidina finamente pulverizada (obtenida a partir de clorhidrato de acetamida y éster dimetílico del ácido metoximalónico, en presencia de metilato sódico) y, después de agregar 12 cc de dimetil-anilina, se calienta durante media hora en reflujo. Después de destilar el exceso de oxiclорuro fosfórico a unos 15 mm,



82457

- queda un residuo, que se añade a hielo finamente picado. La 2-metil-4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina que se precipita en agujas finas, de color amarillo claro, se recoge en éter y la solución etérea se lava hasta neutralidad con solución de bicarbonato, se seca y se evapora. El residuo oleoso se solidifica repentinamente con el calentamiento, formando una substancia cristalina de punto de fusión 64 a 68°. El rendimiento es de 28,5 g (92% de la teoría).
- 5.

4-sulfanilamido-2-metil-5,6-dimetoxi-pirimidina

10. A 9,2 g (0,4 moles) de sodio en 100 cc de metanol absoluto se añaden 30 g (0,081 moles) de 4-N₄-acetil-sulfanilamido)-2-metil-5-metoxi-6-cloro-pirimidina bruta y el conjunto se calienta en una autoclave a 120-140°C, durante 4 horas. Se elimina el disolvente en vacío y se disuelve el residuo en 175 cc de agua. La solución alcalina resultante se calienta durante 30 minutos en un baño de agua hirviente, para saponificar el grupo acetilo.
15. Luego se añaden 3 g de carbón animal y se calienta la mezcla durante 10 minutos en baño maría, se la filtra y el filtrado se acidifica con ácido acético glacial. La sulfonamida resinosa se precipita y es cristalizada por trituración. Después de enfriar durante la noche, se filtra la mezcla, se suspende el precipitado en 200 cc de etanol puro al 96%, se le hace disolver por adición de 100 cc de solución 1-n de hidróxido sódico, se agregan
- 20.



282457

- 3 g de carbón animal y se calienta la mezcla durante 10 minutos en baño de agua hirviente. Después de 1 hora de reposo a temperatura ambiente, se filtra la mezcla, se calienta el filtrado hasta 50° y se le acidifica con 16 cc de ácido acético glacial/etanol (1:1). La 4-sulfanilamido-2-metil-5,6-dimetoxi-pirimidina precipita despacio en copos brillantes. Se enfria la mezcla durante la noche en un baño de hielo, para completar la precipitación, y luego se la filtra y se lava la sulfonamida con agua hasta eximirla de ácido. El rendimiento es de 15,5 g (65% de la teoría). Punto de fusión: 228 a 230° (en ácido acético glacial/agua, 1:1).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- EJEMPLO 2.
- La 4-sulfanilamido-2-metil-5,6-dimetoxi-pirimidina anterior puede obtenerse también según la segunda variante, (b), del procedimiento, condensando 2-metil-4-amino-5,6-dimetoxi-pirimidina con cloruro de p-acetilamino-bencensulfonilo en piridina anhidra e hidrolizando el grupo acetilamino de la 4- $\overline{\text{N}}_4$ -acetil-sulfanilamido-2-metil-5,6-dimetoxi-pirimidina resultante con solución diluida de hidróxido sódico.
- Las nuevas sulfonamidas proporcionadas por este invento pueden combinarse en preparaciones farmacéuticas.



282457

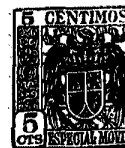
Los comprimidos que contengan 4-sulfanilamido-2-metil-5,6-dimetoxi-pirimidina como materia activa pueden tener la composición siguiente:

	materia activa	500 mg
5.	gelatina	3 mg
	almidón de maiz	25 mg
	lactosa	50 mg
	talco	20 mg
	estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
10.	Peso total	600 mg.

E J E M P L O 3

4-(N₄-acetil-sulfanilamido)-2-etil-5-metoxi-6-cloro-pirimidina

Se calienta en baño maría, durante 3 horas, una mezcla de 5 g (0,024 moles) de 2-etil-4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina, 11,4 g (0,048 moles) de N₄-acetil-sulfanilamida sódica y 31 cc de dimetilformamida absoluta. Después de someter la mezcla reaccional al tratamiento final descrito en el ejemplo 1, a), se obtienen 8 g (86% de la teoría) de 4-(N₄-acetil-sulfanilamido)-2-etil-5-metoxi-6-cloropirimi-



- 12 -

157

dina bruta, que puede usarse para la metanólisis sin ulterior purificación.

- La 2-etil-4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina empleada como material de partida puede prepararse por reacción de 2-etil-4,6-dihidroxi-5-metoxi-pirimidina con oxloruro fosfórico, con un rendimiento del 95%. Dicha 2-etil-4,6-dihidroxi-5-metoxi-pirimidina puede obtenerse por reacción de cloruro de propionamida con éster dimetílico del ácido metoxi-malónico, en presencia de metilato sódico.
10. Rendimiento, 70% de la teoría.

4-sulfanilamido-2-etil-5,6-dimetoxi-pirimidina

- A 2,4 g (0,104 moles) de sodio en 30 cc de metanol absoluto se añaden 8 g (0,0208 moles) de 4-(N₄-acetil-sulfanilamido)-2-etil-5-metoxi-6-cloro-pirimidina bruta y
15. el conjunto se calienta en una autoclave a 120-130°C durante cuatro horas. Después de enfriar la mezcla reaccional, se elimina el disolvente en vacío. El residuo se disuelve en 45 cc de agua; La solución alcalina resultante se calienta durante 30 minutos en un baño de agua hirviente, para
20. saponificar el grupo acetilo. Se acidifica la mezcla con



32457

ácido acético glacial (pH 4-5). Se obtienen así 6,1 g (86,5% de la teoría) de 4-sulfanilamido-2-etil-5,6-dimetoxi-pirimidina. Punto de fusión, 190-192°C (a partir del metanol).

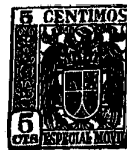
La sulfonamida es algo soluble en una solución de hidrocar-

5. bonato sódico y soluble en una solución de carbonato sódico y en ácido clorhídrico 2-n.

E J E M P L O 4

4-(N₄-acetil-sulfanilamido)-2-etil-5,6-dimetoxi-pirimidina

- Se enfría a 0°C una solución de 2 g (0,011 moles) de 2-etil-4-amino-5,6-dimetoxi-pirimidina en 6 cc de piridina absoluta. Luego se añaden 3,1 g (0,0122 moles) de cloruro de para-acetamino-bencensulfonilo. Se mantiene la solución a 0°C durante 16 horas y luego se añade hielo, mientras se enfría con hielo. A continuación se elimina en vacío a 40°C (temperatura del baño) la mezcla de piridina y agua. Después de añadir agua, se somete el residuo a destilación en vacío para eliminar toda la piridina posible. El residuo cristalino se lava con agua y se recristaliza a partir de ácido acético glacial/agua (1:2). Se obtienen así 3,2 g



- 14 -

28247

(77% de la teoría) de 4-(N₄-acetil-sulfanilamido)-2-etil-5,6-dimetoxi-pirimidina, de punto de fusión 197-200°C.

La 2-etil-4-amino-5,6-dimetoxi-pirimidina empleada como material de partida puede obtenerse de la manera

5. siguiente:

- En una autoclave oscilante se colocan 5 g de 2-etil-4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina y 17 g de amoníaco líquido y se introducen 20 atmósferas de nitrógeno. Se sacude la mezcla durante la noche a unos 20°C. Luego se separa el amoníaco por destilación y el residuo sólido se convierte con agua en una pasta, se filtra por succión y se disuelve en ácido clorhídrico 2-n. Se filtra la solución y el filtrado se neutraliza con solución de carbonato sódico. Se obtienen así 4,04 g (89,5% de la teoría) de 2-etil-4-amino-5-metoxi-6-cloro-pirimidina blanca pura, de punto de fusión 193-194°C (a partir del benceno).
- 10.
- 15.

- En una solución de 0,59 g (0,026 moles) de sodio en 15 cc de metanol absoluto se introducen 3,2 g (0,017 moles) de 2-etil-4-amino-5-metoxi-6-cloro-pirimidina. La mezcla se calienta a 120-130°C durante 4 horas en una autoclave. Luego se separa el metanol por destilación y se trata con éter el residuo. El cloruro sódico se disuelve
- 20.



- 15 -

282457

- en agua y la solución acuosa se extrae por dos veces con éter. Se secan las soluciones etéreas y luego se elimina el éter por destilación. Se obtienen 3 g (95,5% de la teoría) de 2-etil-4-amino-5,6-dimetoxi-pirimidina blanca pura, de punto de fusión 98-100°C (a partir de éter/éter de petróleo).
- 5.

4-sulfanilamido-2-etil-5,6-dimetoxi-pirimidina

- 34 g de 4-(N₄-acetil-sulfanilamido)-2-etil-5,6-dimetoxi-pirimidina se disuelven en 300 cc de hidróxido
10. sódico 2-n y se calientan a 83-85°C durante 3 horas. Después de filtrar, se ajusta el filtrado a pH 8-9 con ácido clorhídrico 2-n y luego se acidifica a pH alrededor de 6 con ácido acético glacial. Se obtienen 27,6 g (79% de la teoría) de 4-sulfanilamido-2-etil-5,6-dimetoxi-pirimidina
15. cristalina, blanca y pura. Punto de fusión, 189-191°C (a partir del metanol).

= . =

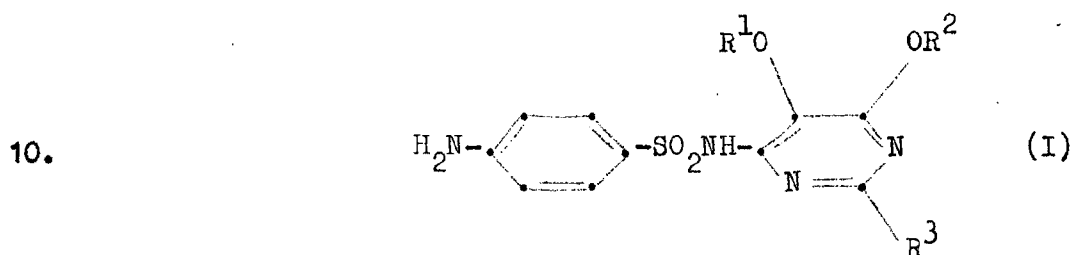


- 16 -

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza nº 12892/61, depositada el 7 de Noviembre de 1.961:

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

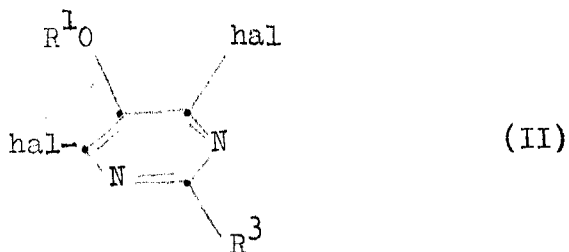


15. en la que R^1 , R^2 , y R^3 representan cada uno un grupo de alquilo inferior, y sus sales aceptables farmacéuticamente, el cual procedimiento se caracteriza porque comprende:



282457

o bien condensar una halo-pirimidina de la fórmula



en la que hal es un átomo de halógeno y

R^1 y R^3 tienen el significado expuesto antes,

10.

con una sal alcalinometálica de una bencensulfonamida que contenga, en la posición para, un grupo amino libre o un grupo amino precursor, hacer reaccionar el producto resultante de la condensación con un alcoholato de la fórmula

15.



en la que Me es un átomo de metal y

R^2 tiene el significado expuesto antes,

20.

y, cuando el producto de la reacción contenga un grupo amino precursor en la posición para, convertir dicho

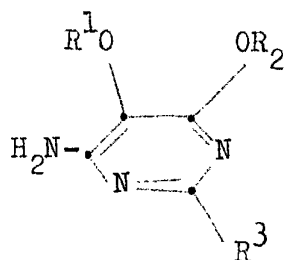


- 18 -

282457

precursor en un grupo amino libre, o bien condensar una aminopirimidina de la fórmula

5.



(IV)

10. en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado expuesto antes,
con un haluro de bencensulfonilo que tenga un grupo amino precursor en la posición para y convertir el sustituyente para del producto resultante de la condensación en un grupo amino libre y, si se desea, convertir la sulfonamida
15. así obtenida en una sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que como materiales de partida se usan la 2-metil-4,6-dicloro-5-
20. -metoxi-pirimidina o la 2-metil-4-amino-5,6-dimetoxi-pirimidina.



282457

3. Un procedimiento para la fabricación de sulfonamidas.

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

5.

Barcelona, para Madrid, a 6 de Noviembre 1962

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. S.A.

p.a.

JAIME ISERN

p. p.