



CASE 1635

283736

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

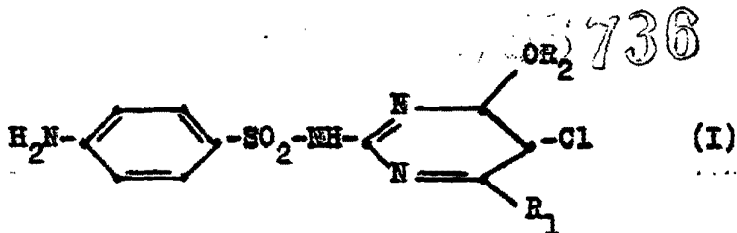
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE SULFANILAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida, así como los compuestos obtenibles según este procedimiento, con propiedades quimioterapéuticas.

5. Se ha observado, que poseen una propiedad antibacterica, compuestos de la fórmula general



5.

en la que

R_1 significa un átomo de cloro o un radical alcoxi inferior y

10.

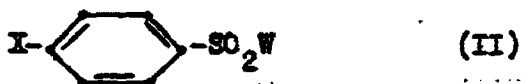
R_2 significa un radical alquilo inferior.

En los compuestos de la fórmula general se materializa R_1 preferentemente mediante cloro o el radical metoxi y R_2 mediante el radical metilo. Además pueden ser R_1 y OR_2 independientes entre sí, por ejemplo radicales etoxi, n-propoxi o isopropoxi.

15.

Al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



25.

en la que

W significa NH_2 , OH , o un derivado funcional capaz de reaccionar especialmente cloruro o bromuro de este ácido sulfónico.

30.

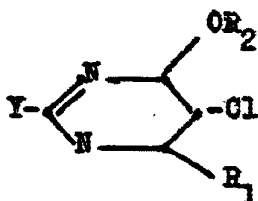
X significa el grupo amino o un grupo conteniendo nitrógeno transformable en el grupo amino eventualmente un grupo acilamino o nitro,

283736



con un derivado de pirimidina de la fórmula general

5.



(III)

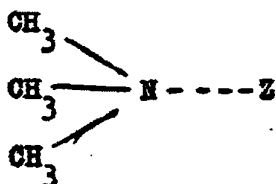
10.

en la que

Y significa un radical alquilsulfonilo inferior, especialmente el radical metilsulfonilo, un átomo de cloro o un radical alquilmercapto inferior, especialmente el radical metilmercapto, NH₂ o el radical

15.

20.



en el que

25.

Z significa un anión monovalente especialmente un ión de cloro o un equivalente normal de un anión polivalente y

R₁ y R₂ tienen la significación indicada anteriormente.

30.

En el medio de condensación adecuado y en cualquier sucesión después se somete en caso necesario al producto de



283736

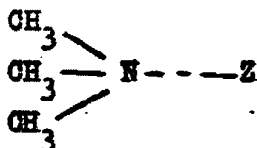
reacción a una hidrólisis o reducción para la transformación del grupo X en el grupo amino libre y en caso deseado se sustituye un átomo de cloro R_1 , mediante un radical alcoxi inferior.

5. Constituyen limitaciones específicas del procedimiento las siguientes alternativas:

1° Cuando en el compuesto II W significa NH_2 solamente puede reaccionar con el compuesto III si Y significa un radical alquil sulfonilo inferior, especialmente el radical metilsulfonilo, un átomo de cloro, un radical alquilmercapto inferior, especialmente el radical metilmercapto o el radical

10.

15.



en el que

20.

Z significa un anión monovalente, especialmente un ión de cloro o un equivalente normal de un anión polivalente.

En este caso las reacciones de los compuestos de la fórmula general II con compuestos de la fórmula general III se efectúa bajo calentamiento, por ejemplo en un disolvente orgánico adecuado por ejemplo en dimetilformamida, acetamida, N,N-dimetilacetamida o sulfóxido de dimetilo.

25.

Como radicales conteniendo nitrógeno, transformables en el grupo amino libre pueden entrar en consideración radicales,

30.



283736

transformables mediante hidrólisis en el grupo amino por ejemplo radicales acilamino, como el radical acetamino, o radicales carbalcoxi-amino inferiores, o grupos amino sustituidos, como el radical bencilidenamino o el radical p-dimetilamino-bencilidenamino, o mediante reducción de radicales transformables en el grupo amino como por ejemplo el radical fenilazo o p-dimetilamino-fenilazo, y además por ejemplo el radical carbobenciloxiamino o el radical bencilidenamino.

5. En todo caso el reemplazo de un átomo de cloro R_1 se efectúa mediante un radical R_1 alcoxi inferior, por ejemplo mediante reacción del compuesto correspondiente de la fórmula general I con un alcanolato alcalinometálico.

10. Materias de partida de la fórmula general III con un átomo de cloro como R_1 se obtiene, por ejemplo mediante reacción de 2,4,5,6-tetracloropirimidina con un mol de un alcanolato alcalinometálico (Y = cloro) y seguidamente en caso deseado con un mol de una alquilmereaptida alcalinometálica (Y = grupo alquilmereapto) y eventualmente subsiguiente oxidación para llegar al compuesto alquilsulfonilo (Y = grupo alquilsulfonilo).

15. Para la preparación de materias de partida de la fórmula general IV se hace reaccionar, por ejemplo una 2,4,5-tricloro-6-alcoxi-pirimidina, o 2,5-dicloro-4,6-dialcoxi-pirimidina con la dosis equimolecular de trimetilamina en un disolvente orgánico inerte.

20.

25. Cuando en la fórmula general II, W significa OH o un derivado funcional capaz de reaccionar, especialmente el cloruro o bromuro, del ácido sulfónico correspondiente, en la fórmula III, Y necesariamente deberá significar $-NH_2$.

30.



283736

- La reacción de estos derivados funcionales aptos para reaccionar se efectúa por ejemplo en disolventes orgánicos inertes adecuados, como acetona, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, etc., para lo cual se adiciona como agente que fija ácido, por ejemplo N,N-isopropil-etilamina, trietilamina, piridina o colidina. Asimismo, la reacción se puede realizar, por ejemplo bajo utilización de lejía de sosa, como agente que fija ácido, en un sistema monofásico, como acetona acuosa o en un sistema de dos fases como agua-éter. La hidrólisis subsiguiente para la puesta en libertad del grupo amino de constante p se realiza convenientemente en forma ácida, por ejemplo, mediante ácido clorhídrico diluido bajo calentamiento moderado. La reducción de los grupos reducibles o bien dissociables reductivamente arriba citados puede realizarse en general por vía catalítica, por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney en un disolvente orgánico inerte, sin embargo, también entre en consideración el procedimiento químico, como la reducción de grupo nitro, así como grupos azo mediante hielo en ácido acético o ácido clorhídrico. Es, asimismo, un radical reducible al grupo amino, el radical de nitrilo $N \equiv$ enlazado en el anillo de benceno con una de sus tres valencias. Las aminopirimidinas requeridas como materias de partida, de la fórmula general VI son obtenibles, por ejemplo mediante reacción de 2,4,5,6-tetracloro-pirimidina con un mol de un alcanolato alcalinometálico, seguido de la acción de un mol de amoníaco y en caso deseado seguido de la reacción con un mol ulterior de alcanolato alcalinometálico.

- Los nuevos derivados de sulfanilamida correspondientes de la fórmula general I son adecuados para la preparación de medicamentos de uso interior o externo. Se combinan para este



283736

- objeto con vehículos adecuados, por ejemplo para formar tabletas, grageas, supositorios, o jarabes, o bien por ejemplo para formar polvos, o se envasan en cápsulas en dosis aisladas. También puede utilizarse, por ejemplo como soluciones acuosas
5. para inyectar, en forma de sus sales, por ejemplo como sales sódicas, potásicas, líticas, magnésicas o cálcicas, o como sales con bases orgánicas como etilamina, dimetilamina, dietilamina, morfina, etilenodiamina, aminoetanol, dietilaminoetanol, dietanolamina o trietanolamina, que reaccionan
10. desde neutro hasta débilmente alcalino y son solubles parcialmente en agua.

Los ejemplos siguientes explican más detalladamente la preparación de los nuevos compuestos. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

15.

EJEMPLO 1.

- a) 19,2 g de 6-metoxi-2,4,5-tricloro-pirimidina se disuelven en 50 cc de éter absoluto y con refrigeración de hielo se trata
20. en forma de gotas con una solución de 7 g de trimetilamina en 70 cc de benceno absoluto. Luego se deja la mezcla de reacción durante una hora en la nevera, se filtra del precipitado fuertemente higroscópico y se seca sobre anhídrido fosfórico. El cloruro N-(4,5-dicloro-6-metoxi-2-pirimidil)-N,N,N-trimeti-
25. lamónico obtenido puede recristalizarse, en caso, deseado, en isopropanol-éter.
- b) A una suspensión de 29,85 g de sulfanilamida-sodio en 54 cc de dimetilacetamida se adicionan en forma de porciones bajo
- 30.



233738

- agitación y refrigeración en hielo, 21 g de la sal cuaternaria obtenida según a). Luego se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras dilución con agua, enfriado con hielo y acilado a un pH de 3 se separa un precipitado, que se filtra y extrae con solución de carbonato sódico.
5. El extracto se acila a un pH de 4-5 con ácido clorhídrico o ácido acético glacial, la sustancia separada se filtra y recristaliza en acetona acuosa, con lo cual se obtiene la
10. 2-sulfanilamido-4,5-dicloro-6-metoxi-pirimidina de punto de fusión 230-231° (descomposición).

EJEMPLO 2.

- 4,83 g de 2-sulfanilamido-4,5-dicloro-6-metoxi-pirimidina (ejemplo 1) se hierven durante 15 minutos a
15. reflujo con una solución de 1,26 g de sodio en 100 cc de metanol absoluto. Seguidamente destila el disolvente en vacío, se trata el residuo con agua y se acila la solución acuosa a un pH de 5 con ácido acético glacial, con lo cual se separa un precipitado. Se filtra este precipitado, cristaliza en
20. etanol acuoso y se obtiene la 2-sulfanilamido-4,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina de punto de fusión 227-228° (descomposición).

EJEMPLO 3.

- 34,9 g de sulfanilamida-sodio y 32,5 g de acetamida
25. se mezclan, la mezcla funde a 160° y se deja enfriar a 90°. Luego se añaden 16 g de cloruro N-(4,6-dimetoxi-5-cloro-2-pirimidil)-N,N,N-trimetil-amónico (obtenido en forma análoga al ejemplo 1a de 4,6-dimetoxi-2,5-dicloro-pirimidina y trimetilamina), se agita durante 10 minutos a 100°, se deja
- 30.



153736

enfriar la mezcla y se deslía con agua y se acila. El precipitado se filtra, se extrae con solución de carbonato sódico, el extracto se acila a un pH de 5 mediante ácido acético glacial, la 2-sulfanilamido-4,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina precipitada se filtra y recristaliza en isopropanol.

= . =



283736

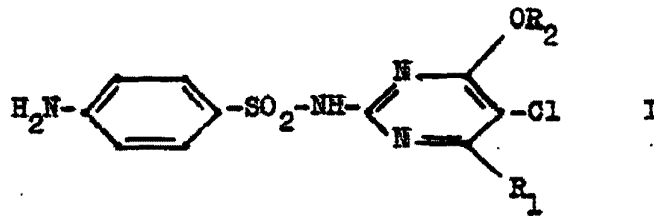
NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 15121/61 del 28 de diciembre de 1.961.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida, caracterizado, porque se preparan compuestos de la fórmula general

10.



15.

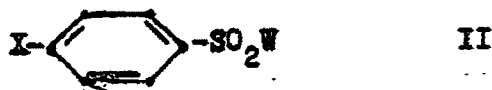
en la que

R₁ significa un átomo de cloro o un radical alcoxi inferior,

20.

R₂ significa un radical alquilo inferior, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

25.



en la que

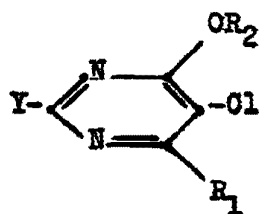


283736

W significa NH_2 , OH o un derivado funcional capaz de reaccionar especialmente cloruro o bromuro de este ácido sulfónico,

5. X significa el grupo amino o un grupo conteniendo nitrógeno transformable en el grupo amino eventualmente un grupo acilamino o nitro con un derivado de pirimidina de la fórmula general

10.



III

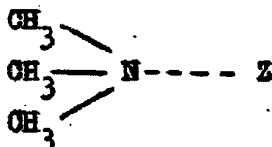
15.

en la que

Y significa un radical alquilsulfonilo inferior, especialmente el radical metilsulfonilo, un átomo cloro o un radical alquilmercapto inferior, especialmente el radical metilmercapto, NH_2 o el radical

20.

25.



en el que

Z significa un anión monovalente especialmente un ión de cloro o un equivalente normal de un anión polivalente y

30.

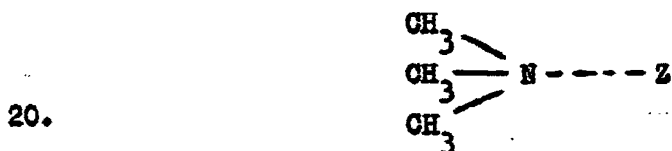


283736

R_1 y R_2 tienen la significación indicada anteriormente,

en el medio de condensación adecuado y en cualquier sucesión después se somete en caso necesario al producto de reacción a
5. una hidrólisis o reducción para la transformación del grupo X en el grupo amino libre y en caso deseado se sustituye un átomo de cloro R_1 , mediante un radical alcoxi inferior.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el compuesto de la fórmula general II W significa NH_2 solamente pueda reaccionar con el compuesto de la fórmula general III si Y significa un radical alquilsulfonilo inferior, especialmente el radical metilsulfonilo un átomo
10. de cloro, un radical alquilmercapto inferior especialmente el radical metilmercapto o el radical
15.



en el que Z tiene el significado indicado anteriormente verificándose la reacción bajo calentamiento y en un disolvente orgánico adecuado.
25.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando en la fórmula general II W significa OH o un derivado funcional capaz de reaccionar, especialmente el
30. cloruro o bromuro, del ácido sulfónico correspondiente, en la

283736



fórmula general III Y necesariamente deberá significar NH_2 , verificándose la reacción en disolvente orgánico inerte apto y fijándose el ácido con agente fijador adecuado.

5. 4. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 27 de diciembre de 1962.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JANKE ISERN MIRALLES

JP