

283769



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 BALE (Suiza).

= . =

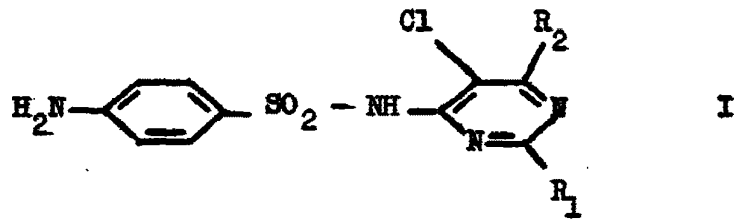
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de sulfanilamida, así como a los compuestos obtenibles por este procedimiento, que están dotados de valiosas propiedades quimioterapéuticas.

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



283769

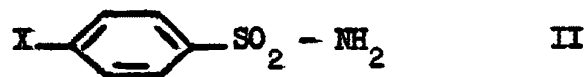


en Ia que

$R_1$  y  $R_2$  significan, independientemente uno de otro, átomos de cloro o radicales de alcoxi inferior,

5. poseen destacada actividad antibacteriana. En los compuestos de la fórmula general I,  $R_1$  y  $R_2$  están materializados de preferencia por átomos de cloro o grupos metoxi, n-propoxi o isopropoxi y en general por radicales etoxi, por ejemplo.

10. El procedimiento de preparación para estos nuevos compuestos se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar una sal, en particular una sal alcalinometálica, de un compuesto de la fórmula general



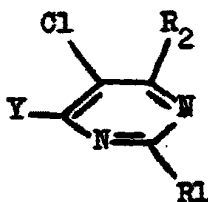
en la que X significa el grupo amino o un radical nitrogena-

283769



do, convertible en grupo amino libre,

con un derivado de pirimidina de la fórmula general



III

en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado ya expuesto e

5. Y significa un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro; o un radical alquilsulfonilo o alquilmercapto inferior,

10. y, en el orden de sucesión que se quiera, se somete si es preciso el producto de la reacción a una hidrólisis o reducción para convertir el grupo X en grupo amino libre y, si se desea, se reemplaza un átomo de cloro R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> por un radical alcoxi inferior. Las reacciones se efectúan por ejemplo en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo en dimetilformamida, acetamida, N,N-dimetilacetamida o sulfóxido de dimetilo, con calentamiento.

15.

Como radicales nitrogenados convertibles en grupo amino libre están indicados los radicales convertibles



759 282

- por hidrólisis en grupo amino, por ejemplo los radicales acilamino como el radical acetamino o los radicales de carbocoxiamino inferior, o bien grupos imino substituidos, como el radical bencilidenamino o el radical p-dimetilamino-bencilidenamino, o los radicales convertibles por reducción en grupo amino, como por ejemplo el radical fenilazo o p-dimetilamino-fenilazo, además del radical carbobenciloxiamino o del radical bencilidenamino, por ejemplo, la hidrólisis para liberar el grupo amino situado en para se efectúa de preferencia por vía ácida, por ejemplo mediante ácido clorhídrico diluido, con calentamiento moderado. La reducción de los grupos reducibles, o desdoblables por vía reductiva que antes se han mencionado puede efectuarse en general por vía catalítica, por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney, en un disolvente orgánico inerte, pero también son aplicables 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 o grupo amino es también el radical nitrilo  $N\equiv$ .
5. La substitución ocasional de un átomo de cloro  $R_1$  y/o  $R_2$  por un radical de alcoxi inferior se efectúa, por ejemplo, mediante reacción del compuesto correspondiente de la fórmula general I con la cantidad equimolar, o respectivamente el doble por lo menos de la cantidad equimolar, de un alcóxido alcalinometálico. De preferencia se reemplazan dos átomos de cloro  $R_1$  y  $R_2$  por dos radicales de alcoxi inferior, o bien, si existe un radical de alcoxi inferior  $R_1$ , un átomo de cloro  $R_2$  por un radical de alcoxi inferior.
10. Se conocen ya materiales de partida de la fórmula general III, y otros pueden prepararse de manera ya de si co-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



283759

280

nocida.

- Los nuevos derivados de sulfanilamida correspondientes a la fórmula general I se prestan para preparar medicamentos de aplicación interna o externa. Con tal fin, se combinan con materias excipientes apropiadas, para formar, por ejemplo, pastillas, grageas, supositorios o jarabes, así como por ejemplo polvos, o bien se envasan en cápsulas en cantidades para dosis individual. Eventualmente pueden emplearse también (por ejemplo como soluciones acuosas para inyecciones) en forma de sus sales, verbigracia de sales sódicas, potásicas, líticas, magnésicas o cálcicas, o de sales con bases orgánicas como la etilamina, la dimetilamina, la dietilamina, la morfolina, la etilendiamina, el aminoetanol, el dietilaminoetanol, la dietanolamina, o la trietanolamina, que tienen reacción neutra hasta débilmente alcalina y son en parte solubles en agua.
- 5.
- 10.
- 15.

Los ejemplos que siguen explican con mayor detalle la preparación de los nuevos compuestos. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

20. EJEMPLO I

- Se disuelven 10,9 g de 2,4,5,6-tetracloro-pirimidina en 50 cc de dimetilformamida y se instilan, agitando y a temperatura ambiente, en una suspensión de 19,4 g de sulfanilamida sódica en 15 cc de dimetilformamida. La reacción es débilmente exotérmica. Si es preciso, se mantiene la temperatura por debajo de 30° mediante refrigeración temporal. Al cabo de unos 30 minutos, se concentra la mezcla reaccional en alto vacío, a una temperatura de baño de 30° como máximo.
- 25.

283769

28



Se acidifica el residuo con un poco de ácido acético glacial y luego se le deslie por agitación en solución al 10% de carbonato sódico, se le separa por aspiración de la materia no disuelta y se extrae el filtrado una vez con éter. Se ajusta la solución acuosa a pH 3 y se obtiene así un precipitado al principio oleoso, más tarde cristalizante, al que se recrystaliza de acetato de etilo, con lo que se obtiene la 4-sulfanilamido-2,5,6-tricloro-pirimidina, de punto de fusión 210-211° (descomposición).

10. De manera análoga se obtienen;

- con empleo de N<sup>4</sup>-acetil-sulfanilamida sódica, la 4-(N<sup>4</sup>-acetil-sulfanilamido)-2,5,6-tricloro-pirimidina, que, después de cristalización en alcohol acuoso, funde a unos 245° C, con descomposición;

15. - y con empleo de la 4-nitro-bencensulfonamida sódica, la 4-(4'-nitro-bencensulfonamido)-2,5,6-tricloro-pirimidina, que, después de cristalización en éster etílico de ácido acético (hexano, funde a 199-200°).

E J E M P L O 2.

20. Se hierven en reflujo durante 18 horas 2,4 g de 4-sulfanilamido-2,5,6-tricloro-pirimidina con una solución de 1 g de sodio en 70 cc de metanol absoluto. Se separa por destilación el disolvente, se disuelve el residuo en agua y se ajusta a pH 5 la solución acuosa con ácido acético glacial

283769 28



Se separa por filtración el precipitado y se le recristaliza del isopropanol, con lo que se obtiene la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, de punto de fusión 202 - 203°.

5. De manera análoga se obtiene, a partir de la 4-sulfanilamido-2-metoxi-5,6-dicloropirimidina, la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloropirimidina, que, después de cristalización en isopropanol, muestra el punto de fusión de 202 - 203° y es idéntica al producto anterior.

De manera correspondiente se llega:

10. - a la 4-(N<sup>4</sup>-acetilsulfanilamido)-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, que, después de cristalización en dimetilformamida/agua, funde a 229 - 230° con descomposición.
- y la 4-(4<sup>1</sup>-nitro-bencensulfonamido)-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, que, después de cristalización en acetona, funde a 212 - 214°.
- 15.

Empleando n-propanol, se llega de manera análoga a la 4-sulfanilamido-2,6-di-n-propoxi-5-cloro-pirimidina, que, después de cristalización en metanol, funde a 205-207°.

### EJEMPLO 3.

20. Se agitan a 100°, durante 12 horas, 2,1 g de 4,5-dicloro-2,6-dimetoxi-pirimidina y 5,8 g de sulfonalinamida sódica con 6 g de acetamida. Luego se deja enfriar la mezcla reaccional, se la combina con un poco de agua y se la acidifica con ácido clorhídrico 2-n. Se aspira el precipitado y se le agita durante 1 - 2 horas con solución de carbonato só-



283769

dico al 10%. Se separa por succión de la sustancia no disuelta y se ajusta el filtrado a pH 3 con ácido clorhídrico. Se recristaliza del isopropanol la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina bruta precipitada y ésta funde entonces a 202 - 203°.

5.

EJEMPLO 4.

3,86 g de la 4-(N<sup>4</sup>-acetilsulfanilamido)-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina obtenida según el ejemplo 2 se hierven durante una hora en una mezcla de 30 cc de metanol y 5 cc de ácido clorhídrico concentrado y luego se concentra en vacío. Se añade al residuo solución de sosa 2-n hasta que el pH se halla entre 4 y 5. Se separa por filtración el precipitado y se le recristaliza de isopropanol, con lo que se obtiene la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, de punto de fusión 202 - 203°.

10.

15.

EJEMPLO 5.

Se hidrogenan a temperatura ambiente y presión normal 2,55 g de la 4-(4'-nitro-bencensulfonamido)-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina obtenida según el ejemplo 2, en 100 cc de metanol y con 1 g de níquel Raney como catalizador. Se separa por filtración el catalizador y se concentra el filtrado en vacío. Se disuelve el residuo en 30 cc de ácido clorhídrico 2-n, con lo que al cabo de breve tiempo se precipita el clorhidrato cristalino de la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, que, después de cristaliza-

20.

25.

283769 28 DIC



ción en metanol/isopropanol, funde a 194 - 195°, con descomposición.

5. Se disuelve el clorhidrato en solución 2-n de sosa y con ácido acético, a pH 5, se precipita la base libre. Después de cristalizar del isopropanol, se obtiene la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina pura (idéntica a la del ejemplo 4).

E J E M P L O 6.

10. Se hierven en reflujo durante 14 horas, 9,91 g de 4-amino-2,5,6-tricloro-pirimidina con una solución de 4,6 g de sodio en 150 cc de metanol absoluto. Se separa el disolvente por destilación en vacío, se recoge el residuo en agua y se ajusta la solución a pH 6 con ácido acético. Se aspira el precipitado, se le disuelve en 15. cloruro de metileno y se seca la solución sobre sulfato sódico. De una mezcla 1:1 de hexano y cloruro de metileno, cristaliza la 4-amino-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, de punto de fusión 163 - 165°.

E J E M P L O 7.

20. a) A una solución de 0,57 g de sodio en 20 cc de metanol se añaden 2,3 g de 4-metiltio-2,5,6-tricloro-pirimidina y se calienta el conjunto en reflujo durante 3 horas. Después de separar el disolvente por destilación, se



3769

malaxar el residuo con 20 cc de agua, se le separa por aspiración y, después de secar, se cristaliza en hexano, la 4-metil-tio-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina funde a 92-94°.

5. b) 1,5 g del tioéter anterior se dispersan en porciones en 11,5 cc de ácido peracético al 13%, enfriado con hielo. Al cabo de 10 minutos se calienta la solución durante 3 minutos a 80° y a continuación se destila en vacío hasta sequedad. Se malaxa el residuo con 10 cc de agua, se le separa por aspiración, se le seca y se le recrystaliza en benceno. La 4-metil-sulfonil-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina obtenida funde a 180 - 182°.

15. c) 1,35 g de la sulfona anterior se disuelven en 12 cc de dimetilformamida. Luego se añaden 2,08 g de sulfanilamida sódica y, agitando, se mantiene el conjunto durante 1 hora a temperatura ambiente, durante 2 horas a 40° y durante 15 horas a 80° de temperatura del baño. A continuación se concentra en vacío y se recoge en agua el residuo. Se ajusta a 8 el pH de la solución, con anhídrido carbónico, se enfría con hielo durante 2 horas y se separa por aspiración la sulfanilamida excedente. Se acidifica el filtrado a pH 4-5 con ácido clorhídrico diluido 1:1, se le enfría y se separa por aspiración el precipitado. Después de cristalizar del metanol, la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina funde a 202 - 203° (véase el ejemplo 4).

25. EJEMPLO 8.

A una solución de 7 cc de dimetilnilina y 14 cc de oxiclорuro fosfórico se añaden en porciones 5,0 g de 5-

28578928



- cloro-4,6-dihidroxi-2-metoxi-pirimidina. Se calienta a una temperatura de baño de 105° durante una hora, luego a 125° durante 1½ horas más, con agitación constante, y a continuación se destila en vacío el oxiclórico fosfórico excedente.
5. Se vierte el residuo en hielo, se le extrae por tres veces con éter y el extracto etéreo se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Después de separar por destilación el éter, se recristaliza del hexano la 2-metoxi-4,5,6-tricloro-pirimidina, que muestra entonces un punto de fusión de 74 - 76°.
10. b) 11,0 g del compuesto tricloro anterior se disuelven en 100 cc de dimetilformamida. Se añaden 20,0 g de sulfanilamida sódica y se agita durante 15 horas a una temperatura de baño de 50°. Se separa el disolvente por destilación en alto vacío, se disuelve el residuo en 100 cc de agua y se
15. ajusta la solución a pH 7-8 con anhídrido carbónico sólido. Se separa por succión la sulfanilamida excedente que se ha precipitado y se ajusta el filtrado a pH 4 con ácido clorhídrico diluido 1:1. Se precipita entonces la 4-sulfanilamido-2-metoxi-5,6-dicloro-pirimidina, que, después de cristalización en dimetilformamida/alcohol, funde a 182-183°, con desprendimiento de gas.
- 20.

= . =



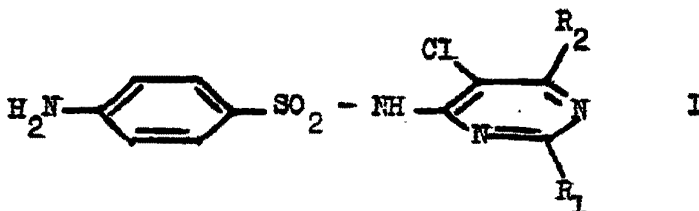
28

285739

NOTA

Descrito el objeto del invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza n.º 15.122/61 del 29 de Diciembre de 1.961.

5. 1. Procedimiento para preparar nuevos derivados de sulfanilamida, caracterizado por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula general



en la que

10.

$R_1$  y  $R_2$  significan, independientemente uno de otro, átomos de cloro o radicales de alcoxi inferior,

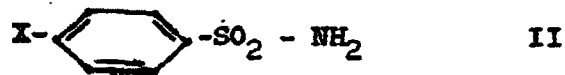
283769



283739

haciendo reaccionar una sal, en particular una sal alcali-  
nometálica, de un compuesto de la fórmula general

5.



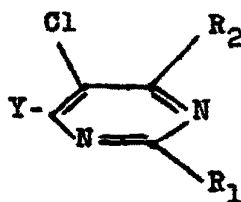
10.

en la que X significa el grupo amino o un grupo nitrogena-  
do transformable en éste, en particular un grupo acilamino  
o un grupo nitro,

15.

con un derivado pirimidínico de la fórmula general

20.



25.

en la que

Y significa un átomo de halógeno, en particular  
un átomo de cloro; un radical alquilmercapto in-  
ferior o un radical alquilsulfonilo inferior;



283769

28 DIC

y, por el orden de sucesión que se quiera, sometiendo si es preciso el producto de la reacción a una hidrólisis o reducción para transformar el grupo X en el grupo amino libre y, si se desea, reemplazando un átomo de cloro  $R_1$  y/o  $R_2$  por un radical alcoxi inferior.

2. Procedimiento para preparar nuevos derivados de sulfanilamida".

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

Madrid, a 28 de Diciembre de 1.962.

J.R. GEIGY, A.G.

p.a.

JAIME ISERN