

283770

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., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

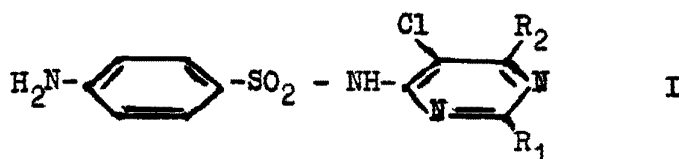
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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



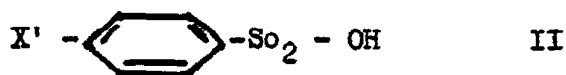
283770



5. en la que R₁ y R₂ significan, independientemente uno de otro, átomos de cloro o radicales de alcoxi inferior, poseen destacada actividad antibacteriana. En los compuestos de la fórmula general I, R₁ y R₂ están representados de preferencia por átomos de cloro o grupos metoxi, n-propoxi o isopropoxi y en general por radicales etoxi, por ejemplo.
- 10.

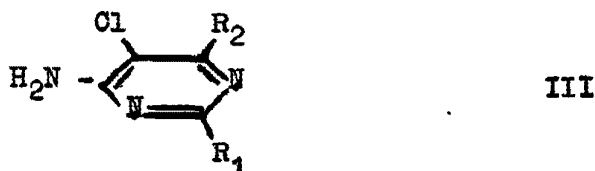
El procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general I consiste en hacer reaccionar un derivado funcional reactivo, en particular el cloruro o bromuro, de un ácido sulfónico de la fórmula general

15.



20. en la que X' significa un grupo nitrogenado (en particular un grupo acilamino o nitro) convertible en grupo amino, con una aminopirimidina substituída de la fórmula general

25.



en la que R₁ y R₂ tienen el significado ya expuesto,



20071028 DIC 52

- eventualmente en presencia de un agente ligador de ácido; y, en cualquier orden de sucesión, en someter el producto de la reacción a una hidrólisis o reducción para convertir el grupo X en grupo amino libre y, si se desea en reemplazar un átomo de cloro R_1 y/o R_2 por un radical de alcoxi inferior haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula general I con la cantidad equimolar, o por lo menos el doble de la cantidad equimolar, de un alcanolato alcalinometálico inferior.
- 5.
10. La reacción de los derivados funcionales reactivos de ácido sulfónicos de la fórmula general II con aminopirimidinas substituídas de la fórmula general III se efectúa, por ejemplo, en disolventes orgánicos inertes apropiados, como cloruro de metileno, acetona o tetrahidrofurano, en cuyo caso se añaden como agente ligador de ácido, por ejemplo, N,N-diisopropil-etilamina, trietilamina, piridina o colidina.
- 15.
20. Siempre que R_1 y/o R_2 estén materializados por un radical de alcoxi inferior, la reacción puede efectuarse también, por ejemplo, empleando lejía sódica como agente ligador de ácido, en un sistema monofásico como la acetona acuosa o en un sistema bifásico como agua/éter. Como radicales nitrogenados convertibles en grupo amino libre están indicados los radicales convertibles por hidrólisis en grupo amino, por ejemplo los radicales acilamino como el radical acetamino o los radicales de carbalcoxi-amino inferior,
- 25.
30. o bien grupos imino substituídos como el radical bencilidenamino o el radical p-dimetilamino-bencilidenamino, a 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. Un radical reducible a grupo amino



205770

- es también el radical nitrilo $N\equiv$, unido por una de sus tres valencias al anillo bencénico. La hidrólisis para liberar el grupo amino situado en para se efectúa de preferencia por vía ácida, por ejemplo lo 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. Las aminopirimidinas de la fórmula general III requeridas como materiales de partida pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de 2,4,5,6-tetracloropirimidinas con un mol de amoníaco y eventualmente ulterior reacción de la 4-amino-2,5,6-tricloropirimidina originada con uno o dos moles de un alcanclato alcalinometálico.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los nuevos derivados de sulfanilemida correspondientes a la fórmula general I se prestan para preparar medicamentos de aplicación interna o externa. Con tal fin se combinan con materias excipientes apropiados para formar, por ejemplo, pastillas, grageas, supositorios o jarabes, así como por ejemplo polvos, o 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, por ejemplo 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.
- 20.
- 25.
- 30.



283770

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

E J E M P L O 1.

5. 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.
10. Se separa por filtración el precipitado y se le reprecipita del isopropanol, con lo que se obtiene la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, de punto de fusión 202-203°.
- 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 a partir del isopropanol, muestra el punto de fusión 202-203° y es idéntica al producto anterior.
15. De manera correspondiente se llega:
- a la 4-(N⁴-acetilsulfanilamido)-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, que, después de cristalización a partir de dimetilformamida/agua, funde a 229-230° con descomposición;
 - y a la 4-(4'-nitro-bencensulfonamido)-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, que, después de cristalización a partir de acetona, funde a 212-214°.
- 20.
25. Empleando n-propanol, se llega de manera análoga a la 4-sulfanilamido-2,6-di-n-propoxi-5-cloro-pirimidina, que, después de cristalización a partir del metanol, funde a 205-207°.



EJEMPLO 2.

283770

- 3,86 g de la 4-(N⁴-acetilsulfanilamido)-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina obtenida según el ejemplo 1 se hierven durante una hora en una mezcla de 30 cc de metanol y 5 cc de ácido clorhídrico concentrado y luego se concentran en vacío.
5. Se añade solución 2-n de sosa al residuo hasta que el pH se halla entre 4 y 5. Se separa por filtración el precipitado y se recristaliza del isopropanol, con lo que se obtiene la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, de punto de fusión 202-203^o.
- 10.

EJEMPLO 3.

- A temperatura ambiente y con presión normal, se hidrogenan en 100 cc de metanol, con un g de níquel Raney como catalizador, 2,55 g de la 4-(4'-nitro-bencensulfonamido)-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina obtenida según el ejemplo 1. Se separa el catalizador por filtración 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-sulfanilamida-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina, que, después de cristalización a partir de metanol/isopropanol, funde a 194-195^o, con descomposición.
- 15.
- 20.

- Se disuelve el clorhidrato en solución 2-n de sosa y se precipita con ácido acético, a pH 5, la base libre. Después de cristalizar del isopropanol, se obtiene la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina para (idéntica a la del ejemplo 2).
- 25.



EJEMPLO 4.

283770

5. a) 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 por destilación en vacío el disolvente, se recoge el residuo en agua y se ajusta la solución a pH 6 con ácido acético. Se separa por aspiración el precipitado, se le disuelve en 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 pura, de punto de fusión 163-165°.
10. b) A 1,90 g de 4-amino-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina en 5 cc de piridina se añaden por pequeñas porciones, enfriando con hielo y agitando, 2,4 g de cloruro de N⁴-acetoniil-sulfanililo. Después de tres días de reposo a temperatura ambiente, se concentra la suspensión en vacío y se malaxa el residuo con 15 cc de lejía sódica 2-n. Se filtra y se calienta el filtrado en baño de María durante 2 horas. La solución obtenida se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico diluído 1:1. El producto es idéntico a la 4-sulfanilamido-2,6-dimetoxi-5-cloro-pirimidina (véase el ejemplo 2).
15. 20.

= . =

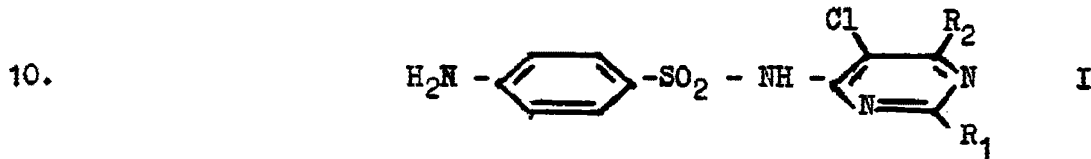


283770

N O T A

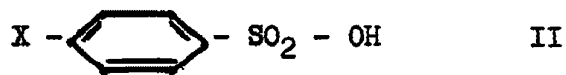
Hecha la descripción del presente invento, lo que se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza núm. 15.122/61, depositada el 29 de Diciembre de 1.961:

- 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 R₁ y R₂ significan, independientemente uno de otro, átomos de cloro o radicales de alcoxi inferior,

- 15. haciendo reaccionar un derivado funcional reactivo (en particular el cloruro) de ácido sulfónico, de la fórmula general

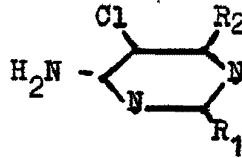


- 20. en la que X significa un grupo nitrogenado (en particular un grupo acilamino o un grupo nitro) convertible en grupo amino, con una aminopirimidina substituída de la fórmula general



28 D

283770



III

5. en la que R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes, eventualmente en presencia de un agente ligador de ácido; y, en el orden de sucesión que se quiera, sometiendo el producto de la reacción a una hidrólisis o reducción para convertir el grupo X en grupo amino libre y, si se desea, reemplazando un átomo de cloro R_1 y/o R_2 por un radical de alcoxi inferior.

10. 2. Procedimiento para preparar nuevos derivados de sulfanilamida.

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

15. Madrid, a 28 de Diciembre de 1.962

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIMÉ IZERN BARRALLEN

P P