

289042

18 SEP. 1963



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 14 de Junio de 1963, con el número 289.042

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SPOFA SDRUZENI PODNIKU PRO ZDRAVOTNICKOU

VYROBU, entidad checoslovaca, establecida en Husinecká

ta, Praga-Zizkov, Checoslovaquia, por:

"METODO PARA PREPARAR 2-SULFANILAMIDO-5-METOXI PIRIMIDINA"

El invento se refiere a un método para la prepara-
ción de 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina, que es un nue-
vo agente quimioterapéutico, dotado de propiedades venta-
5 josas, particularmente la de una eficacia muy duradera a
dosificación baja (Experientia 17,129,1961; Arzneimit.
Forschung 11, 681 y 682, 1961).

Dicha sustancia puede prepararse de varias mane-
ras, por ejemplo, por condensación de 2-amino-5-metoxipi-
rimidina con sulfocloruro de benceno sustituido en la po-
10 sición para por un grupo amina o un grupo convertible en

289042

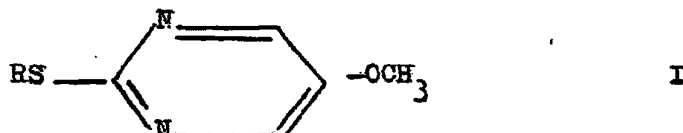


el grupo amino; condensación de 2-amino-5-metoxipirimidina con cloruro de p-nitrobenceno sulfeno o cloruro de p-acetaminobenceno sulfina con oxidación y reducción adicionales, o hidrólisis, respectivamente, del producto intermedio; condensación de la sal sódica de sulfanilamida con yoduro de 5-alcoxipirimidil-(2)-trimetilamonio (patente alemana nº 1.101.428).

Todos estos métodos presentan inconvenientes porque la preparación de los productos de partida es difícil y lleva mucho tiempo y, por tanto, no convienen para operaciones en gran escala.

Se ha encontrado ahora que puede obtenerse la 2-sulfenilamido-5-metoxipirimidina por medio de un nuevo método preferible, que constituye el objeto del presente invento.

La esencia del invento consiste en que un compuesto de fórmula general

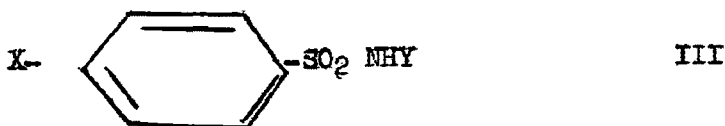


donde R representa un alcohol o aralcohol con 1-4 átomos de carbono, se convierte primero por oxidación en un compuesto de fórmula general,



donde R tiene la misma significación que en la fórmula I, que se condensa luego con un compuesto de fórmula general

289042



5 donde X representa el grupo -NH₂ o un residuo convertible en el grupo -NH₂, tal como CH₃CONH-, C₂H₅OCONH-, o -NO₂, e Y representa un átomo de hidrógeno o metal alcalino.

10 La condensación puede realizarse en presencia de agentes de reacción alcalina, tal como carbonatos anhidros de metal alcalino, o en presencia de exceso de sal de metal alcalino de la sustancia de fórmula general III, p. ej: sal sódica de sulfanilamida.

15 Al poner en práctica el método de acuerdo con el invento, puede realizarse la oxidación de compuestos de la fórmula I a compuestos de la fórmula general II con ayuda varios agentes de oxidación adecuados, tal como peróxido de hidrógeno, hipoclorito sódico, permanganato potásico, ácido nítrico, etc, como regla general en medio acuoso o acuoso-ácido.

20 La reacción de condensación del compuesto de fórmula general II con el compuesto de fórmula general III se efectúa sencillamente por mera fusión de la mezcla de ambos componentes a una temperatura de 80-100°C. o calentándolos en un disolvente adecuado o con un auxiliar para la fusión, tal como dimetilformamida, sulfoxido de dimetiló, éteres dialcohólicos de etilenglicol, urea, etc. Como la 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina que así se forma
25 tiene una mayor acidez que el componente de fórmula general III, es decir, la bencenosulfonamida p-sustituida
30 empleada, conviene realizar la reacción en presencia de



agentes de reacción alcalinos o con exceso de sal de metal alcalino de la correspondiente bencenosulfonemida p-sustituída. La condensación transcurre con rapidez considerable, sin que se formen productos secundarios.

5 En comparación con los métodos anteriormente mencionados, el procedimiento de acuerdo con el invento presenta muchas ventajas. Particularmente, pueden citarse la fácil disponibilidad de las materias primas de partida, las propiedades físicoquímicas ventajosas de los productos intermedios, la facilidad de su aislamiento, y la
10 marcha uniforme de la reacción empleando un aparato sencillo, y sobre todo, los elevados rendimientos.

Ejemplos

15 1. Sobre una mezcla de 10 ml. de ácido acético glacial y 5 ml. de peróxido de hidrógeno al 30 % se añaden, agitando, 3,4 gr. de 2-etilmercapto-5-metoxipirimidina. Una vez que ha cesado la reacción exotérmica, se calienta la mezcla de reacción durante 1 hora más a 80°C., y luego se
20 concentra para cristalización. El producto separado se aspira a la trompa, se lava y se seca. P.f. 75-76°C.

 Se mezclan íntimamente 2,2 gr. de la 2-etilsulfonil-5-metoxipirimidina así obtenida con 4 gr. de sal sódica de sulfanilamida, y se calienta a 80-100°C., con lo
25 que la mezcla de reacción se licua y la temperatura sube hasta 130-150°C. Después de enfriar, el fundido solidificado se muele con 20 ml. de agua, se aspira a la trompa la porción insoluble y se lava con agua. Se ajusta el filtrado, mientras está todavía caliente, a pH 5-7 por adición
30 de ácido clorhídrico. La 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina

289042



na separada se aspira a la trompa, y se lava con agua.
Después de recristalización de etanol de 50 % tiene p.f.
211-212°C.

2. Sobre una suspensión de 15,6 gr. de 2-metilmercapto-5-
5 metoxipirimidina en 25 ml. de agua, se añade gota a gota,
agitando, 350 ml. de una solución de hipoclorito sódico
conteniendo 14,9 gr. de NaCl, con lo cual, mediante la
ayuda de enfriamiento externo, con agua de hielo, se man-
tiene la temperatura a 0-10°C. Después de que se ha di-
10 suelto temporalmente la sustancia de partida, se elimina
la 2-metilsulfonil-5-metoxipirimidina formada. Una vez que
ha cesado la reacción, se aspira el producto a la trompa,
se lava con agua y se seca. El rendimiento es de 15,0 gr.,
es decir, 80 %. Concentrando las aguas madres pueden ex-
15 traerse 2,4 gr. más de sustancia, lo cual hace un total
de rendimiento de 17,4 gr (92,5%); p.f. 113-115°C.

Se calientan 3,76 gr. de la 2-metilsulfonil-5-me-
toxipirimidina así obtenida con 8,55 gr. de sal sódica de
sulfanilamida en 10 ml. de dimetilformamida durante 1,5
20 horas a la temperatura de 100-105°C. Después de enfriar la
mezcla de reacción, se diluye con 20 ml. de agua y se neu-
traliza con ácido clorhídrico diluido. La mezcla de sulfa-
nilamida con 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina así sepa-
rada se aspira a la trompa, se hierve con 20 ml. de agua,
25 se aspira otra vez a la trompa y se lava bien con agua.
Rendimiento, 4,2 gr. es decir, 75 %. De las aguas madres
se extrae por cristalización sulfanilamida.

3. Se suspenden 5,1 gr. de 2-etilmercapto-5-metoxipirimidi-
na (p.f. 33,5 -34,5°C.) en 145 ml. de agua, y luego se
30 añaden gota a gota, agitando, durante 10 minutos, a una

289042



temperatura de 5-10°C., 55 ml. de solución de hipoclorito sódico que contienen 0,06 moles de NaOCl. Después se deja que la temperatura suba hasta 20°C. y se agita la mezcla durante 2 horas. La solución así formada se evapora en vacío para cristalización. Se obtienen 5,5 gr. de 2-etilsulfonil-5-metoxipirimidina con p.f. 74-75°C.; por recristalización de agua, el p.f. es 75-76,5°C.

Una mezcla de 1,0 gr. de 2-etilsulfonil-5-metoxipirimidina y 2,18 gr. de sal sódica de sulfenilamida se calienta agitando primeramente durante 15 minutos hasta la temperatura de 110-120°C. y luego durante una hora hasta la temperatura de 155-165°C. Después de enfriamiento parcial, se disuelve el fundido en 6 ml. de agua caliente. Después de enfriar por completo, el precipitado (sulfenilamida que no ha reaccionado) se aspira a la trompa y se lava con agua. Los filtrados reunidos se acidifican con ácido clorhídrico diluido hasta pH 5. El precipitado que se separa de este modo se aspira a la trompa, se lava con agua y luego se hierve con 25 ml. de agua. La 2-sulfenilamido-5-metoxipirimidina obtenida se purifica por precipitación con ácido clorhídrico de una solución amoniacal. El rendimiento es 0,56 gr., p.f. 210-212°C.

4. Se suspenden 5,6 gr. de 2-benceilmercapto-5-metoxipirimidina (p.f. 47-49°C.) en 210 ml. de agua y se añaden lentamente, a una temperatura de 0 a -5°C., 42 ml. de solución de hipoclorito sódico conteniendo 0,048 moles de NaOCl. Después se deja que la temperatura suba a 20°C. y se agita la mezcla durante 10-20 horas a temperatura ambiente. El producto que se separa se aspira a la trompa, se lava con agua y se seca al aire. El rendimiento de

289042



2-bencilsulfonil-5-metoxipirimidina es 5,2 gr.; por recris-
talización de etanol de 80 %, el p.f. es 110-112° C.

Una mezcla de 1,32 gr. de 2-bencilsulfonil-5-meto-
xipirimidina y 4,4 gr. de sal sódica de sulfanilamida se
5 calienta durante 30 minutos, agitando, a la temperatura
de 155-165° C. y se mantiene a la misma temperatura duran-
te una hora más. El fundido se deja después enfriar hasta
120° C. y se disuelve por adición de 6 ml. de agua calien-
te. La solución obtenida se ajusta a pH 9 y el precipita-
do que así se separa (sulfanilamida que no ha reaccionado)
10 se aspira a la trompa. El filtrado se calienta a una tem-
peratura de 50-100° C. y se acidifica con ácido clorhídri-
co diluido hasta pH 5. La 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidi-
na bruta separada se aspira a la trompa y se hierve con
15 30 ml. de agua, purificándose después por reprecipitación
de solución amoniaca por ácido clorhídrico. El rendimien-
to es 0,35 gr.; p.f. 209,5-212° C.

5. Una mezcla de 8,5 gr. de N₄-acetilsulfanilamida, 7,5
gr. de 2-metilsulfonil-5-metoxipirimidina y 5,5 gr. de po-
20 tasa recién calcinada se calienta lentamente, agitando
hasta la temperatura de 130° C. y se continúa la agita-
ción durante 1,5 horas a 130-140° C. Luego se deja en-
friar un poco la mezcla de reacción y se disuelve en agua
caliente neutralizándose después con ácido clorhídrico.
25 El producto separado se aspira a la trompa, se calienta
a ebullición con 100 ml. de agua, se aspira a la trompa
otra vez mientras está caliente y se lava con agua. Des-
pués de que los filtrados reunidos se han enfriado, cris-
taliza la N₄-acetilsulfanilamida que no ha reaccionado.
30 La porción insoluble en agua caliente se saponifica median

289042



te ebullición durante una hora con 80 ml. de NaOH 2N. La solución todavía caliente se neutraliza con ácido clorhídrico diluido y la 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina que así se separa se aspira a la trompa, se lava y se seca.

5 El rendimiento es 5,2 gr.; p.f. 211-212° C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, el 15 de Junio de 1962, bajo el número P.V. 3683-62, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

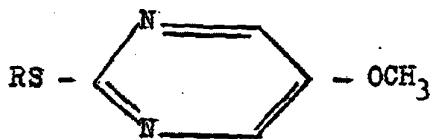
N O T A

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

1.- Un método para preparar 2-sulfenilamido-5-metoxi pirimidina, caracterizado por que un compuesto con la fórmula general

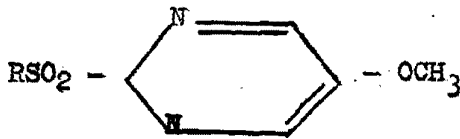


25

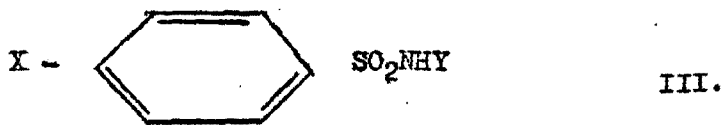
I.

en donde R representa un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono o un aralcoholo, se convierte primero por oxidación en un compuesto con la fórmula general

289042



5 en donde R tiene la misma definición que en la fórmula I, dicho compuesto se condensa luego con un compuesto de la fórmula general



en donde X representa el grupo $-\text{NH}_2$ o un resto convertible en el grupo $-\text{NH}_2$ tal como CH_3CONH , $-\text{C}_2\text{H}_5\text{OCONH}$ ó NO_2 , e Y representa un átomo de hidrógeno o metal alcalino.

15 2.- Un método de acuerdo con el punto 1 caracterizado por que la condensación se efectúa en presencia de agentes de reacción alcalina, tales como carbonatos de metales alcalinos anhidros.

20 3.- Un método de acuerdo con el punto 1 caracterizado porque la condensación se efectúa en presencia de un exceso de sal de metal alcalino del compuesto de la fórmula general III, tal como sal sódica de sulfanilamida.

4.- Método para preparar 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

289042



Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 SEP. 1963

P. A.

Arta

G.D.S.

- 10 -