



338115

Case 4-2363⁺

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., residente en BASILEA (Suiza).

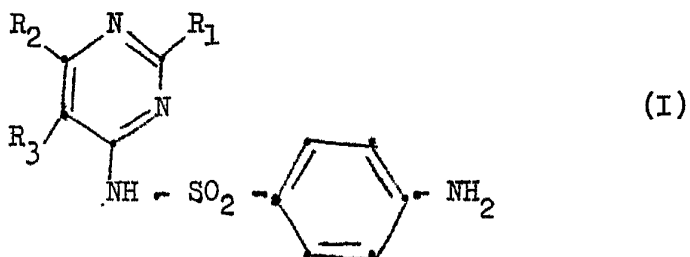
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la sulfanilamida.

Se encontró que los compuestos de la fórmula general I

5.



10. en la que

POOR
QUALITY



338115

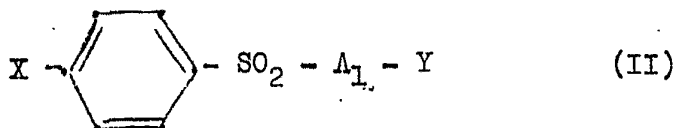
R_1 y R_2 significan, independientemente una de otra, hidrógeno, átomos de cloro, grupos inferiores alquílicos, alcoxi o alquiltio o el grupo ciclopropílico, con lo cual uno de los símbolos R_1 o R_2 es el grupo ciclopropílico, y

5. R_3 significa un grupo alquílico o alcoxi o bien un átomo de cloro,

10. así como sus sales con bases orgánicas o inorgánicas poseen un excelente efecto antibactericida. Esta cualidad caracteriza a los nuevos compuestos como adecuados para tratar enfermedades infecciosas.

15. En los compuestos de la fórmula general I son R_1 , R_2 y R_3 , en calidad de grupos alquílicos, por ejemplo, los grupos metílico, etílico, propílico o el grupo isopropílico y, en calidad de grupos alcoxi, por ejemplo, los grupos metoxi, etoxi, propoxi o el grupo isopropoxi. Además son R_1 y R_2 , en calidad de grupos alquiltio, por ejemplo, el grupo metiltio o el grupo etiltio.

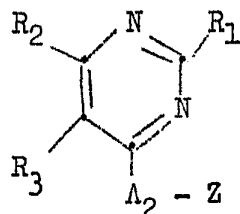
20. Para la obtención de estos nuevos compuestos se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



con un compuesto de la fórmula general III,



338115



(III)

5.

en las que

X significa el grupo amino o un grupo que contiene nitrógeno transformable en aquél,

10.

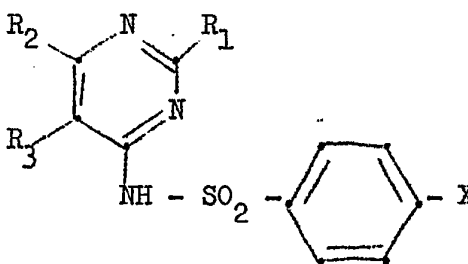
uno de los dos símbolos A₁ y A₂ significa el grupo imino -NH- y el otro significa el enlace directo,

Y y Z significan, en común, radicales que se desdoblan, aptos para reaccionar, y

R₁, R₂ y R₃ tienen la significación arriba señalada,

15.

en presencia, eventualmente, de un agente que enlaza el ácido, resultando un compuesto de la fórmula general IV



(IV)

20.

en la que R₁, R₂, R₃ y X tienen la significación arriba señalada, y en caso necesario se transfiere el grupo X del producto reaccional de arriba al grupo amino libre y/o se hace reac-

25.

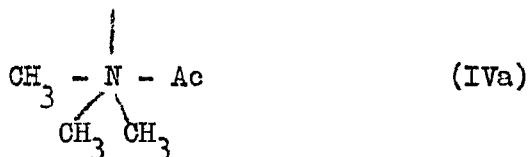


338115

cionar, en caso deseado, un producto reaccional que contiene un átomo de cloro como radical R_1 o R_2 con un compuesto metálico de un alcohol inferior o de un alcantiol o bien se reduce hasta la eliminación del átomo de cloro.

5. En el caso de que A_1 signifique el grupo imino y A_2 el enlace directo, Y es, por ejemplo, un catión monovalente, en especial un ion de metal alcalino, y Z es entonces, por ejemplo, un átomo de cloro o un grupo de la fórmula IVa,

10.



en la cual

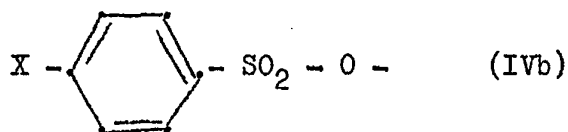
15. Ac significa un anión monovalente, especialmente un ion de cloro.

Además Z puede significar por ejemplo los grupos cianamino o nitroamino, o bien, con tal de que R_1 o R_2 no sean ningún grupo alquiltio, puede significar un grupo alquilsulfonílico inferior.

20.

Si, por otra parte, A_1 significa el enlace directo y A_2 el grupo imino, es Y, por ejemplo, un átomo de cloro o un radical aciloxi, por ejemplo un radical de la fórmula general IVb,

25.





338115

y Z es un átomo de hidrógeno, mientras que, en este caso, X no es, preferentemente, ningún grupo amino libre. Además ácidos sulfónicos libres (A_1 el enlace directo e $Y = OH$) se pueden transformar con derivados de la 4-acetamido-piridina ($A_2 = NH$

5. y $Z = CH_3-CO$), por ejemplo en un alcohol inferior, bajo parcial destilación del último.

Las reacciones de los compuestos de la fórmula general II con los de la fórmula general III se realizan, en caliente, por ejemplo, en un disolvente orgánico, como dimetilformamida,

10. acetamida, N,N-dimetilacetamida o sulfoxido dimetílico. Si surgiera, como compuesto Y-Z liberado, un ácido, la reacción se efectúa en presencia de un agente que enlaza el ácido, como por ejemplo, piridina o trimetilamina en cloruro metilénico.

15. La posterior transformación en caso necesario, del grupo X del producto reaccional de la fórmula general IV en grupo amino libre, es, según la clase de dicho grupo, una hidrólisis o una reducción.

Mediante la hidrólisis en el grupo amino los radicales transformables X son, por ejemplo, radicales acilamino, con el radical acetamido, o radicales alcóxicarbonilaminos inferiores, tales como el radical metoxicarbonilamino, además los radicales benciloxi o el fenoxi-carbonilamino, al igual que grupos metilenaminos substituidos, como el radical bencilidenamino o

25. el p-dimetilaminobencilidenamino. Esta hidrólisis para la liberación del grupo amino puede emprenderse, por ejemplo, en



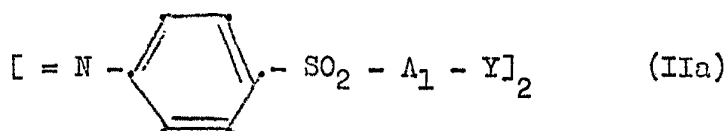
338115

medio ácido, como en ácido clorhídrico concentrado o mediante calentamiento en ácido clorhídrico metanólico diluido. También puede tener lugar, empero, en condiciones alcalinas, por ejemplo mediante hidróxido potásico diluido, a temperaturas

5. entre 20° y 100°.

Como radicales transformables mediante reducción, en grupo amino, entran en consideración, por ejemplo, los radicales nitro, benciloxi-carbonilamino o el bencilidenamino o bien radicales azo substituidos, el radical fenilazo o el p-trimetilaminofenilazo o el radical azo del compuesto de la fórmula general IIa

10.



15. en la que A₁ e Y tienen la significación indicada en la fórmula II. La reducción de estos grupos reducibles o que se desdoblan reductivamente puede tener lugar, en general, por medios catalíticos, por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de níquel Raney en un disolvente orgánico inerte, pero también

20. entran en consideración procedimientos no catalíticos.

La reducción del grupo nitro formando el grupo amino puede emprenderse, por ejemplo, con auxilio de hierro en ácido acético o clorhídrico. Un agente reductivo adecuado para el grupo benciloxicarbonilamino lo es, por ejemplo, el sodio en amoníaco líquido. El desdoblamiento reductivo del grupo azo pue-

25.



338115

de emprenderse, por ejemplo, mediante ditionito sódico en etanol o agua, además también con ayuda de cinc en ácido acético o clorhídrico o también por medio de cloruro estannoso en ácido clorhídrico.

5. Las reacciones de los compuestos de la fórmula general IV, en la que R_1 y R_2 significan átomos de cloro, con compuestos metálicos, sobre todo con compuestos alcalinometálicos, como por ejemplo compuestos sódicos de alcoholes inferiores, tienen lugar, en la forma más sencilla, en los alcoholes considerados utilizándolos como disolventes y calentando, por ejemplo a la temperatura de ebullición, o a temperaturas superiores, en recipiente cerrado. Además, como disolventes, entran en consideración por ejemplo también el sulfóxido dimetílico o la dimetilformamida. Los mismos disolventes se adaptan también
10. para las reacciones en caliente de los compuestos de la fórmula general IV, en los que R_1 y R_2 significan átomos de cloro, con mercaptidos alquílicos, especialmente mercaptidos alquílicos alcalino-metálicos. La eliminación reductiva de un átomo de cloro R_1 o R_2 tiene lugar, por ejemplo, por hidrogenación catalítica en presencia de una base, por ejemplo, empleando paladio sobre sulfato de bario como catalizador y, como medio reaccional, hidróxido sódico acuoso. Los compuestos de la fórmula general IV utilizados en las reacciones citadas anteriormente pueden ser productos directos de la reacción principal o pueden obtenerse de aquellos por transformación del grupo
15. X en grupo amino libre. La substitución de un átomo de
- 20.
- 25.



338115

halógeno R_1 o R_2 por hidrógeno puede tener lugar, eventualmente, en el mismo proceso que la reducción de un grupo X adecuado para ello, por ejemplo, el grupo nitro.

- Para la obtención de sustancias de partida de la fórmula general III, en las que Λ_2 es el enlace directo, Z un átomo de cloro, un ion trimetilamónico o un grupo alquil-sulfonílico inferior, R_2 es el grupo ciclopropílico, R_3 un grupo alquílico o alcoxi inferior y R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, se parte por ejemplo de derivados
5. alfa-alquílicos inferiores o de derivados alfa-alcoxi de los ésteres alquílicos del ácido beta-oxo-ciclopropanpropiónico especialmente de los ésteres metílico o etílico y estos ésteres se condensan con tiurca, o-alquil-isoureas inferiores, S-alquil-isotiourcas o con amidinas de ácidos de alcanos inferiores, como formamidina o acetamidina, formando derivados
 10. 5-alquílicos o 5-alcoxi del 2-mercapto-ciclopropil-4-pirimidinol, del 2-alcoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol, del 2-alquiltio-6-ciclopropil-4-pirimidinol, del 6-ciclopropil-4-pirimidinol o del 2-metil-6-ciclopropil-4-pirimidinol. Los derivados inferiores citados 5-alquílicos o bien 5-alcoxi del 6-ciclopropil-2-tiouracilo (6-ciclopropil-2-mercapto-4-pirimidinol) se pueden reducir, por ejemplo, con níquel Raney en presencia de amoníaco formando 5-alquil-6-ciclopropil-4-pirimidinol o 5-alcoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol o, por ejemplo, alcoholar con
 15. sulfatos dialquílicos o halogenuros alquílicos inferiores en presencia de carbonato potásico formando 5-alquil-2-alquiltio-
 - 20.
 - 25.



338115

6-ciclopropil-4-pirimidinol o 5-alcoxi-2-alquiltio-6-ciclopropil-4-pirimidinol o, por ejemplo, transformar por ebullición con ácido cloroacético al 10% (porcentaje en peso) en 5-alquil-6-ciclopropiluracilo o en 5-alcoxi-6-ciclopropiluracilo.

5. Por tratamiento con oxícloruro de fósforo del 5-alquil-6-ciclopropil-4-pirimidinol o del 5-alcoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol recién citados en presencia, por ejemplo, de dietilaminilina, se obtiene la correspondiente 5-alquil-4-cloro-6-ciclopropilpirimidina o la 5-alcoxi-4-cloro-6-ciclopropilpirimidina abarcadas bajo la fórmula general III, y por análogo tratamiento del 5-alquil-6-ciclopropil-uracilo o del 5-alcoxi-6-ciclopropil-uracilo se obtiene la 5-alquil-2,4-dicloro-6-ciclopropilpirimidina o la 5-alcoxi-2,4-dicloro-6-ciclopropilpirimidina igualmente abarcadas bajo dicha fórmula.
10. Mediante reacción de los citados compuestos 4-monoclorados con trimetilamina se obtienen, en calidad de ulteriores sustancias de partida de la fórmula general III, los cloruros amónicos de N-(6-ciclopropil-4-pirimidinol)-N,N,N-trimetílicos substituidos en posición 2 por R_1 - excepción hecha del radical ciclopropílico - y en posición 5 por grupos alquílicos o alcoxi. La obtención de las correspondientes sustancias de partida con un radical alquilsulfonílico inferior en calidad de radical Z que se desdobra tiene lugar, por ejemplo, por reacción de la 5-alquil-4-cloro-6-ciclopropilpirimidina o de la 5-alcoxi-4-cloro-6-ciclopropilpirimidina, de la 5-alquil-2,4-dicloro-6-ciclopropilpirimidina o de la 5-alcoxi-2,4-
- 15.
- 20.
- 25.



338115

- dicloro-6-ciclopropilpirimidina o bien de la 2,5-dialcoxi-4-cloro-6-ciclopropilpirimidina o de la 2,5-dialquil-4-cloro-6-ciclopropilpirimidina con sales alcalino-metálicas de alcan-tioles inferiores y oxidación de los compuestos 4-alquiltio
5. obtenidos por ejemplo mediante ácido peracético.
- Los ésteres alquílicos del ácido alfa-alquil-beta-oxo-ciclopropanpropiónico citados como componentes de condensa-ción para la reacción del cierre del anillo de la piridina pueden obtenerse, por ejemplo, de ésteres alquílicos del ácido
10. beta-oxo-ciclopropanpropiónico y de yoduros alquílicos en pre-sencia de un alcoholato sódico inferior y los correspondientes ésteres alquílicos del ácido alfa-alcoxi-beta-oxo-ciclopropan-propiónico se obtienen de ésteres alquílicos del ácido alfa-dia-zo-beta-oxo-ciclopropanpropiónico y de un alcohol inferior en
15. presencia de cobre y eterato de trifluoruro de boro.
- Substancias de partida de la fórmula general III, en las que A_2 significa el enlace directo, Z un átomo de cloro, R_2 el grupo ciclopropílico, R_3 un átomo de cloro y R_1 tiene la sig-nificación señalada bajo la fórmula I, se obtienen, por ejem-
20. plo, haciendo actuar sobre el 6-ciclopropil-4-pirimidinol la N-cloro-succinimida y tratando el 5-cloro-6-ciclopropil-4-pi-rimidinol así obtenido con una mezcla de oxiclорuro de fósforo y dimetilformamida, con lo que se obtiene la 6-ciclopropil-4,5-dicloro-pirimidiná.
25. Para la obtención de un segundo grupo de sustancias de partida de la fórmula general III, en la que A_2 es el enlace



338115

- directo, Z un átomo de cloro, un grupo iónico de trimetilamonio, un grupo alquilsulfonílico inferior, R₃ un grupo alquílico inferior o un grupo alcoxi, R₁ significa el grupo ciclopropílico y R₂ tiene la significación señalada bajo la fórmula I, se
5. condensa primero la ciclopropancarboxamida con derivados inferiores alfa-alquílicos o alfa-alcoxi de ésteres alquílicos inferiores del ácido alcanoilacético o con ésteres alquílicos inferiores del ácido alfa-alquilmalónico formando 5-alquil-2-ciclopropil-4-pirimidinoles o 5-alcoxi-2-ciclopropil-4-pirimidinoles,
 10. 2-ciclopropil-5,6-dialquil-4-pirimidinoles, 2-ciclopropil-5-alcoxi-6-alquil-4-pirimidinoles o bien formando 2-ciclopropil-5-alquil-4,6-pirimidindioles. Por reacción de estos compuestos hidroxilados con cloruros ácidos inorgánicos, como oxiclорuros de fósforo o cloruro tionílico, se obtienen
 15. compuestos abarcados bajo la fórmula general III con cloro como radical Z, a saber 5-alquil-2-ciclopropil-4-cloropirimidinas o 5-alcoxi-2-ciclopropil-4-cloropirimidinas, 2-ciclopropil-5,6-dialquil-4-cloropirimidinas, 2-ciclopropil-5-alcoxi-6-alquil-4-cloro-pirimidinas o bien 2-ciclopropil-5-alquil-
 20. -4,6-dicloro-pirimidinas. Los compuestos citados en último lugar se pueden transformar, por ejemplo, con cantidades equimoleculares de compuestos alcalino-metálicos de alcoholes o alcantioles inferiores formando 2-ciclopropil-5-alquil-6-alcoxi-4-cloropirimidinas o bien 2-ciclopropil-5-alquil-6-al-
 25. quiltio-4-cloropirimidinas. Substancias de partida de la fórmula general III con otros radicales Z aptos para reaccionar se



338115

obtienen de los compuestos 4-monoclorados anteriormente citados, por ejemplo, por reacción con trimetilamina formando compuestos 4-trietilamónicos, o por reacción con sales alcalino-metálicas de alcantioles inferiores y oxidación de los compuestos 4-alquiltio obtenidos formando compuestos 4-alquilsulfonílicos, por ejemplo, con ácido peracético.

5. Los derivados alfa-alcoxi-beta-oxo inferiores de los ésteres alquílicos alifáticos inferiores del ácido carboxílico utilizados como componentes de condensación para la reacción del cierre del anillo de la pirimidina, y, en especial, los ésteres metílico y etílico, se pueden obtener de los correspondientes ésteres alquílicos del ácido alfa-diazo-beta-oxo-carboxílico en un alcohol inferior en presencia de cobre y eterrato de trifluoruro de boro.

10. Un tercer grupo de sustancias de partida de la fórmula general III, en la que A_2 es el grupo imino, Z es hidrógeno y R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, es decir derivados de 5-alquilos, 5-alcoxi o 5-clorados de las 4-amino-6-ciclopropilpirimidinas o de las 4-amino-2-ciclopropilpirimidinas que están substituidas en posición 2 o en posición 6, según la definición, por R_1 o R_2 , se obtienen de aquellos compuestos ya citados de la fórmula general III que muestran en posición 4 un átomo de cloro o un grupo alquilsulfonílico inferior, haciendo reaccionar estos compuestos con amoníaco.

15. Se puede también utilizar en algunas de las reacciones



338115

- citadas de cierre del anillo alfa-cianocetonas en vez de ésteres alquílicos del ácido alfa-arilacético o bien ésteres alquílicos del ácido cianoacético en vez de ésteres dialquílicos del ácido malónico y llegar a 4-amino-pirimidinas substituidas
5. abarcadas bajo la fórmula general III, o bien llegar a 4-amino-6-pirimidinolos substituidos. De estos últimos se obtienen sustancias de partida de la fórmula general III por transformación en 4-amino-6-cloropirimidinas substituidas y eventual ulterior transformación en 4-amino-6-alcoxipirimidinas substituidas o 4-amino-6-alquiltiopirimidinas, en lo que la transformación de grupos hidroxílicos en átomos de cloro y la transformación de átomos de cloro en grupos alcoxi o alquiltio se realiza análogamente como en la obtención del primero de los dos grupos de sustancias de partida de la fórmula general III.
- 10.
15. Los derivados de la 4-aminopirimidina obtenidos pueden transformarse, por ejemplo, con ácido nítrico, en 4-nitroaminopirimidinas que representan un cuarto grupo de sustancias de partida de la fórmula general III.

- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento acorde con la invención se transforman finalmente, en caso deseado, en sus sales, con bases orgánicas o inorgánicas. La obtención de estas sales tiene lugar, por ejemplo, por transformación de los compuestos de la fórmula general I con la cantidad equivalente de una base en un disolvente orgánico o inorgánico acuoso adecuado, como por ejemplo
- 20.
25. metanol, etanol, éter, cloroformo o cloruro metilénico.



338115

Para el empleo como medicamentos pueden utilizarse en vez de los compuestos libres de la fórmula general I, sus sales con bases. Sales adecuadas lo son aquellas cuyos cationes, en la dosificación considerada, no muestran efectos psicológicos.

5. Además es ventajoso si las sales que han de utilizarse como medicamentos son bien cristalizables y nada o poco higroscópicas. Sales adecuadas son, por ejemplo, sales sódicas, potásicas, magnésicas, cálcicas y amónicas, así como sales con etilamina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, colina, bencilamina, dibencilamina, piridina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, aminoetanol, dietilaminoetanol, dietanolamina, trietanolamina y 1-(2-hidroxietil)-piperidina.
- 10.

- Los nuevos derivados de la sulfanilamida que corresponden a la fórmula general I se adaptan para la preparación de medicamentos para uso interno y externo, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones debidas a bacterias grampositivas, como estafilococos, estreptococos, pneumococos, así como debidas a bacterias gramnegativas, como salmonella typhi, escherichia coli y klebsiella pneumoniae.
- 15.
- 20.

- Los ejemplos que siguen aclaran la obtención de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de aquí, además, productos intermedios no descritos, pero de ninguna forma, con todo, la extensión del descubrimiento. Las temperaturas están indicadas en grados celcius.
- 25.



338115

EJEMPLO 1

5. a) 17,6 g de éster etílico del ácido alfa-diazo-beta-oxociclopropanpropiónico (véase L.J. Smith & S. McKenzie, J. Org. Chem. 15, 74 (1950)) se disuelven en 135 cc de metanol seco. Esta solución se calienta a una temperatura de baño de 60-70° habiendo adicionado 1 g de polvo de cobre y 4 gotas de eterato de trifluoruro de boro. Se presenta un inicialmente fuerte desarrollo de nitrógeno, que finaliza después de 2 ho-
10. ras. Finalmente se filtra la mezcla reaccional y, lo filtrado, se evapora a sequedad. El aceite residual se fracciona, con lo que se obtiene el éster etílico puro del ácido alfa-metoxi-beta-oxo-ciclopropanpropiónico con el punto de ebullición 60-61°/0,1 Torr.
15. b) 2,25 g de sodio se introducen en 45 cc de etanol seco y se adicionan, sucesivamente, 8,75 g de tiourca y 12,25 g del éster obtenido según el ejemplo 1a). Luego se hierve la mezcla, a reflujo, durante 7 horas. El etanol se destila al vacío, el residuo se disuelve en 25 cc de agua caliente y la
20. solución se descolora con 1 g de carbón activo. El carbón activo se filtra y el filtrado se ajusta, con ácido clorhídrico 5n, a un pH de 6. Luego se deja estar la suspensión obtenida una hora a 0° y se absorbe el 2-mercapto-5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto. Se lava con agua y se seca al vacío,
25. con lo que, a 208-210°, funde descomponiéndose. La recristalización del producto en bruto con etanol proporciona el compues



338115

to puro que se descompone con el punto de fusión 211-213°.

5. c) 8 g del compuesto mercapto obtenido en bruto según el ejemplo 1 b) se añaden a 100 cc de agua destilada y 10 cc de amoníaco acuoso al 25% (porcentaje en peso). La mezcla obtenida se calienta, agitando, a 70-80°, se introducen, a porciones, 24 g de níquel Raney como pasta húmeda y se calienta finalmente la suspensión, en continua agitación, en un baño a 110-120° durante 1 1/2 horas. El precipitado se filtra y se lava dos veces con agua caliente. Los filtrados se evaporan a sequedad al vacío y el residuo se seca sobre pentaóxido de fósforo. El 5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol obtenido en bruto funde a 113-116°. La sublimación del producto en bruto a 90-100°/0,1 Torr proporciona el compuesto puro; funde a 120-122°.
- 10.
15. d) 5,7 g del 5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol en bruto se introducen en 36 cc de oxiclорuro de fósforo enfriado con hielo y entonces se añaden 2,6 cc de N,N-dimetilanilina. La mezcla obtenida se agita 1 1/2 horas a una temperatura de baño de 90-100°, luego se destila al vacío el oxiclорuro de fósforo excedente y el residuo se vierte sobre hielo. La suspensión obtenida se extrae tres veces con cada vez 50 cc de éter, el extracto etéreo se lava sucesivamente con agua, solución de bicarbonato sódico al 5% (porcentaje en peso) y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Para la siguiente reacción se utiliza el residuo, directamente, la 4-cloro-5-metoxi-6-ciclopropil-pirimidina oleosa en bruto.
- 20.
- 25.



338115

- e) Se calienta a una temperatura de baño de 60-70°, durante 48 horas agitando una mezcla de 10,7 g de sulfanilamida sódica, 40 cc de sulfóxido dimetílico, 4,61 g del compuesto de cloro en bruto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1d) y 0,6 g de trimetilamina, todo ello disuelto en 6 cc de dimetilformamida. La solución obtenida se evapora al alto vacío y el residuo se agita con agua y éter. La fase acuosa, con bioxido de carbono sólido, se ajusta a un pH de 8-9 y se filtra la sulfanilamida precipitada que estaba en exceso. Del filtrado se obtiene, después de acidificar con ácido clorhídrico 5 n a un pH de 5-6, la N¹-(5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida en bruto. Se recristaliza una vez con etanol acuoso y otra vez con éster etílico del ácido acético y hexano, con lo que funde a 201-203°. La cromatografía de capa delgada muestra el valor de R_f de 0,65 (gel silíceo Merck; agente diluyente: cloroformo : metanol 4 : 1).
- 5.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 2

20. 34,9 g de sulfanilamida sódica y 32,5 g de acetamida se mezclan, la mezcla se funde a 160° y se deja enfriar a 90°. Entonces se añaden 14,6 g de cloruro amónico del N-(6-ciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinil)-N,N,N-trimetílico (obtenido de la 6-ciclopropil-5-metoxi-4-cloro-pirimidina y de trimetilamina), se agita durante 10 minutos a 100°, se deja enfriar la mezcla y se remueve con agua. Con bioxido de carbono sólido se ajusta la solución a un pH de 8-9 y se filtra la sulfanilamida
- 25.



338115

precipitada. Al filtrado se añade ácido clorhídrico 6 n hasta un pH de 5-6 y se absorbe la N¹-(5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida en bruto. Es idéntica al producto obtenido según el ejemplo 1.

5.

E J E M P L O 3

10. a) 4,6 g de sodio se hacen reaccionar con 120 cc de etanol seco. A la solución obtenida se añaden, a gotas - a 55° - 31,2 g de éster etílico del ácido beta-oxo-ciclopropanpropiónico. Dos minutos después de ello se adicionan, en porciones, 31,2 g de yoduro metílico y se hierve la mezcla durante una hora al reflujo hasta la presentación de reacción exotérmica. Finalmente se enfría a 30° y se evapora al vacío, el residuo se mezcla con 10 cc de agua y la suspensión obtenida se extrae
15. con éter tres veces. Se lava una vez el extracto etéreo con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El aceite amarillo restante se destila y se obtiene el éster etílico del ácido alfa-metil-beta-oxo-ciclopropanpropiónico puro, con
20. el punto de ebullición 90-95°/12 Torr.

25. b) De forma análoga al ejemplo 1b) se obtiene de 5,8 g de sodio en 115 cc de etanol seco, 28,6 g del éster preparado según el ejemplo 3a) y de 21,4 g de tiourea el 2-mercapto-5-metil-6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto con el punto de fusión 220-222° (descomponiéndose). La recristalización del producto en bruto con etanol acuoso proporciona el compuesto puro con



338115

el punto de fusión 232-234° (descomponiéndose).

5. c) 18,8 g del compuesto mercapto obtenido según el ejemplo 3b) se desulfuran en 268 cc de agua y 26,8 cc de amoníaco acuoso al 25% (porcentaje en peso) con 61,5 g de níquel Raney según el método del ejemplo 1c). El 5-metil-6-ciclopropil-4-pirimidinol obtenido en bruto funde a 180-182°. La sublimación del producto en bruto da el compuesto puro con el punto de fusión 184-186°.
10. d) Análogamente al ejemplo 1d) se hacen reaccionar 13,3 g del 5-metil-6-ciclopropil-4-pirimidinol en bruto, 93 cc de oxiclорuro de fósforo y 7 cc de dimetilánilina formando 4-cloro-6-ciclopropil-5-metilpirimidina. Después de evaporar el éter permanece el compuesto de cloro como masa cristalina
15. ligeramente grasosa; funde a 80-82°.
20. e) 5 g del compuesto en bruto obtenido según el ejemplo 3d) se añaden a una suspensión de 14,6 g de sulfanilamida sódica en 30 cc de sulfóxido dimetílico y 0,36 g de trimetilamina, disuelta en 4 cc de dimetilformamida. La mezcla se agita a una temperatura de baño de 60° y pasa poco a poco a una solución parduzca. Después de 90 horas ésta se evapora al vacío y el residuo se elabora según 1e). La N¹-5-metil-6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida obtenida en bruto funde a 229-232°.
25. La recristalización del producto en bruto con etanol acuoso y poca dimetilformamida proporciona el compuesto puro con el punto de fusión 237-239°. La cromatografía en capa delgada



338115

(gel siliceo Merck; agente diluyente : cloroformo : metanol
4 : 1) muestra el valor R_f de 0,6.

E J E M P L O 4

5. a) 5,95 g (0,063 moles) de hidrocloreuro de acetamidina se añaden a una mezcla de 10,7 g (0,063 moles) de éster etílico del ácido alfa-metil-beta-oxo-ciclopropanpropiónico (obtenido según ejemplo 3a)) y de 3 cc de etanol absoluto y se agita bien. A ello se añaden 2,52 g (0,063 moles) de hidróxido sódico pulverizado y 2,5 cc de etanol seco y se agita de tanto en cuanto hasta que el hidróxido sódico se ha disuelto. La
10. mezcla se deja estar en la bomba de vacío a 12 Torr en un cristizador sobre ácido sulfúrico concentrado. El ácido sulfúrico se renueva cada día. Después de aproximadamente una semana
15. la mezcla reaccional está secada, después de lo cual se pulveriza minuciosamente con 2,5 g de carbonato sódico y 2,5 g de bicarbonato sódico y se mezcla. Esta mezcla se extrae con benceno, en forma continua, durante aproximadamente 18 horas
20. y se evapora el extracto bencénico. El 6-ciclopropil-2,5-dimetil-4-pirimidinol cristalino, en bruto, tiene el punto de fusión 218-220°.
25. b) 7,0 g del compuesto hidroxil en bruto citado arriba se agitan, a una temperatura de baño de 90°. y durante 45 minutos, con 54 cc de oxiclورو de fósforo y 6,37 cc de N,N-dietil-anilina. La correspondiente solución parda se evapora has-



338115

ta sequedad a 12 Torr. El residuo se disgrega con hielo y se extrae tres veces con éter. El extracto etéreo se lava sucesivamente con solución diluida de bicarbonato sódico enfriada con hielo, después con agua y se seca sobre sulfato sódico.

5. Después de la destilación del éter queda la 4-cloro-6-ciclopropil-2,5-dimetil-pirimidina oleaginoso, que se emplea directamente para la siguiente reacción.

10. c) Se calienta una mezcla de 14,8 g (0,076 moles) de sulfanilamida sódica, 44 cc de sulfóxido dimetílico, 4,65 g del compuesto de cloro obtenido en bruto según 4b) y 0,53 g de trimetilamina en 5 cc de dimetilformamida a una temperatura del baño de 50-60° durante 14 horas y a 60-70° durante 60 horas. La elaboración tiene lugar según el ejemplo 1e). Después de la cristalización con etanol acuoso se obtiene la N¹-(6-ciclopropil-2,5-dimetil-4-pirimidinil)-sulfanilamida con el punto de fusión de 185-187°.
- 15.

E J E M P L O 5

20. a) Una solución de 15,5 g de hidrocloreuro de O-metil-isourea en 50 cc de metanol seco se junta con una solución de 6,45 g de sodio en 70 cc de metanol seco, a gotas, y con un baño frío se cuida de que la temperatura no sobrepase los -5°. Después se añaden 17,0 g de éster etílico del ácido alfa-metil-
25. -beta-oxo-ciclopropanpropiónico y la mezcla reaccional se agita durante 2 hasta 3 días a 20-25° y finalmente a una temperatura



338115

de 70-80° se calienta durante 3 horas. Luego se evapora al vacío, el residuo se pulveriza con 100 cc de agua y se acidifica con ácido clorhídrico 2n a un pH de 4. El 6-ciclopropil-2-metoxi-5-metil-4-pirimidinol precipitado se emplea directamente en las próximas reacciones. En bruto funde a 205-207°.

5. b) De acuerdo con el ejemplo 1d) se hacen reaccionar 8 g del producto en bruto de arriba con 56 cc de oxiclورو de fósforo y 6,6 g de N,N-dietilanilina a una temperatura del baño de 90° durante 30 minutos. Una muestra del producto en bruto obtenido se recristaliza con hexano y la 4-cloro-6-ciclopropil-2-metoxi-5-metilpiridina pura muestra el punto de fusión de 61-62°.

10. c) 8,3 g del compuesto de cloro bruto arriba citado se hacen reaccionar según el ejemplo 1o) con 17,2 g de sulfanilamida sódica en 72 cc de sulfóxido dimetílico con adición de 0,88 g de trimetilamina en 8 cc de dimetilformamida a una temperatura del baño de 40° durante 16 horas, luego, durante 40 horas, a una temperatura del baño de 60°. La N¹-(6-ciclopropil-2-metoxi-5-metil-4-pirimidinil)-sulfanilamida pura, obtenida con etanol acuoso, funde a 213-214°.

EJEMPLO 6

25. a) 6,8 g de 6-ciclopropil-4-pirimidinol (obtenido análogamente al ejemplo 3b) y c)) se suspenden en 15 cc de ácido acético y 0,3 cc de anhídrido acético. Mediante calentamiento



338115

- a 80° durante algunos minutos se obtiene una solución clara. Después se deja enfriar la solución a 50-55° y se añaden, en porciones, 8,3 g de N-cloro-succinimida. Luego se agita a una temperatura del baño de 60° durante 3 horas y después de enfriar a aproximadamente 20° se filtra y el precipitado se lava con agua. El 5-cloro-6-ciclopropil-4-pirimidinol en bruto muestra el punto de fusión de 218-220°.
- 5.
- b) 6 g del compuesto en bruto arriba citado se añaden a una mezcla enfriada con hielo de 3 cc de oxícloruro de fósforo y 0,6 cc de dimetilformamida. Se agita durante 45 minutos a una temperatura del baño de 110°. Surge una solución roja, que se evapora a 12 Torr. El residuo se vierte sobre hielo y se extrae varias veces con cada vez 50 cc de hexano. Después de destilar el disolvente queda la 6-ciclopropil-4,5-dicloropirimidina oleosa.
- 10.
- 15.
- c) Una mezcla de 5,6 g de 6-ciclopropil-4,5-dicloropirimidina, 14,3 g de sulfanilamida sódica, 30 cc de dimetilformamida y 0,3 g de trimetilamina, disueltos en 3 cc de dimetilformamida, se agita durante 2 horas a una temperatura de baño de 60°. Luego se añaden todavía 0,3 g de trimetilamina en 3 cc de dimetilformamida y la mezcla se agita otras 13-14 horas a una temperatura de baño de 70°. La suspensión de color pardo obscuro que surge se evapora a una presión de 0,1 Torr hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua, la solución se ajusta con bioxido de carbono a un pH de 9,0 y se agita 2
- 20.
- 25.



338115

horas. Después se filtra la sulfanilamida que no se ha consumido, lo filtrado se lava una vez con éter y el pH de lo filtrado, con ácido clorhídrico 5 n, se lleva a un valor de 6,0. Después de una hora se filtra el producto en bruto precipitado y se recristaliza con 2-metoxi-etanol/agua. Se obtiene la N¹-(5-cloro-6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida con el punto de fusión de 202-203°.

EJEMPLO 7

10.

a) 20,85 g de hidrocloreuro de ciclopropilcarboxamida se disuelven en 60 cc de metanol seco y se enfría a -5°. Después de añadir una solución de 8,04 g de sodio en 81 cc de metanol seco se mezclan, agitando continuamente, 30,6 g de éster dietílico del ácido metil-malónico. Se hace subir la temperatura durante cosa de 2 horas a 20° y se agita entonces durante 2 días. Luego se deja estar 4 días a 20°, se calienta durante 1 1/2 horas a una temperatura de baño de 50-60° y se destila el disolvente al vacío. Al residuo se le añaden 100 cc de agua y el pH se ajusta, con ácido clorhídrico 2 n, a 4-5. Se absorbe el precipitado, se lava dos veces con agua y se seca, en la bomba de vacío, sobre pentaóxido de fósforo. El 2-ciclopropil-5-metil-4,6-pirimidindiol en bruto no funde hasta 300°.

15.

20.

b) 15 g de la pirimidina obtenida en a) se añaden a una mezcla de 145 cc de oxicleuro de fósforo y 16 cc de piridina y se calienta durante 2 horas a una temperatura de baño de 100°.

25.



338115

- Después, a 12 Torr y a una temperatura del baño de 60°, se destila el oxiclорuro de fósforo en exceso y el residuo se descompone con agua. La reacción es exotérmica; mediante adición de hielo se mantiene la temperatura por debajo de los
5. 20°. Se extrae la mezcla con hexano, se lava el extracto de hexano una vez con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de alejar el disolvente queda, en bruto, la 2-ciclopropil-4,6-dicloro-5-metil-pirimidina cristalina.
10. c) 74 cc de etanol seco se saturan, enfriando con hielo, con mercaptano metílico y en la solución fría se disuelven 7,45 g del producto en bruto arriba citado. Agitando se instila gota a gota durante 20 minutos una solución de 0,99 g de metilato sódico en 17 cc de etanol seco y luego se agita la mezcla durante 18 horas a 20°. La suspensión se evapora al vacío a
15. 30° y el residuo obtenido se extrae con hexano calentado a cosa de 40°. Después de evaporar el extracto queda el producto cristalino en bruto. Recristalizada con poco éter de petróleo la 2-ciclopropil-4-cloro-5-metil-6-metiltio-pirimidina muestra el punto de fusión de 49-51°.
20. d) Una mezcla de 6,67 g de sulfanilamida sódica, 30 cc de sulfóxido dimetílico, 0,1 g de trimetilamina disuelta en 6 cc de dimetilformamida y 3,35 g del compuesto de piridina obtenido en c) se calienta durante 62 horas a una temperatura
25. del baño de 60°. La mezcla reaccional se elabora según el ejemplo lc). Mediante cristalización del producto en bruto



338115

con metoxietanol-agua se obtiene la N¹-(2-ciclopropil-5-metil-
-6-metiltio-4-pirimidinil)-sulfanilamida pura con el punto
de fusión de 229-230°.



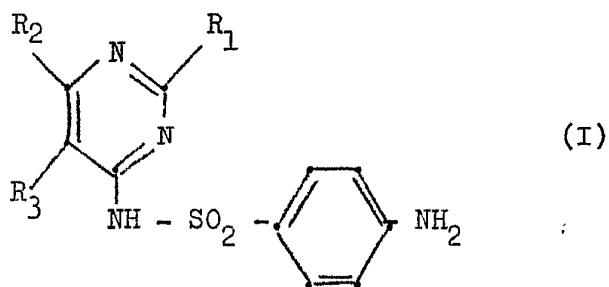
338115

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente nº 3990/66 del 17.3.66.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida de la fórmula general I,

10.



15. en la que

R_1 y R_2 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, átomos de cloro, grupos alquílicos, alcoxi o alquiltio inferiores o el grupo ciclopropílico, en donde uno de los símbolos R_1 y R_2 es el grupo ciclopropílico, y

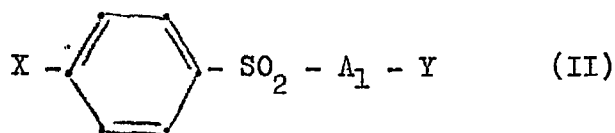
20.



338115

R_3 significa un grupo alquílico o alcoxi inferior o un átomo de cloro, así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado, porque un compuesto de la fórmula gene-

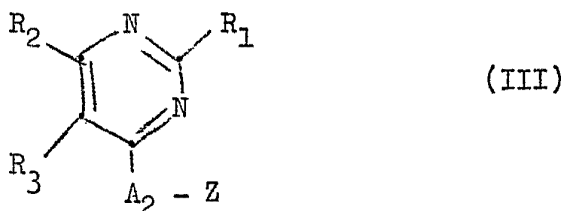
5. ral II



10.

se hace reaccionar, eventualmente em presencia de un agente ligador de ácido, con un compuesto de la fórmula generall III,

15.



en la que

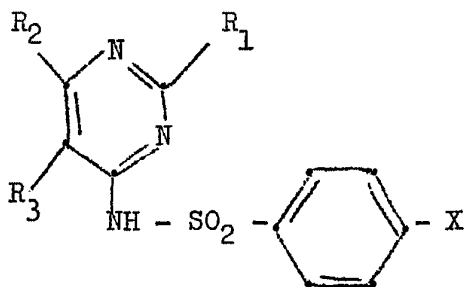
20.

X significa el grupo amino o un grupo conteniendo nitrógeno, transformable en este, uno de los dos símbolos A_1 y A_2 significa el grupo imino y el otro el enlace directo,



Y y Z significan radicales aptos para reacción,
deditables en común, y
R₁, R₂ y R₃ tienen la significación arriba indicada,
para formar un compuesto de la fórmula general IV,

5.



10.

en la que

R₁, R₂, R₃ y X tienen la significación arriba
indicada,

en caso necesario el grupo X del producto reaccional se
15. transforma en el grupo amino libre y o bien o en caso deseado,
un producto reaccional, que contiene como radicales R₁ o
R₂, un átomo de cloro, se hace reaccionar con un compuesto
metálico de un alcohol o alcantiol inferior o se reduce hasta
la eliminación del átomo de cloro R₁ o R₂.

20.

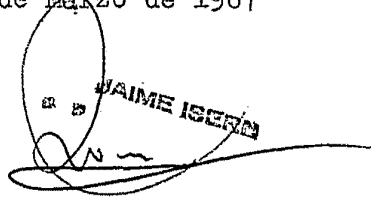
2. Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de sulfanilamida.



338115

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Marzo de 1967


JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ