

338264

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 BASILIA (Suiza).

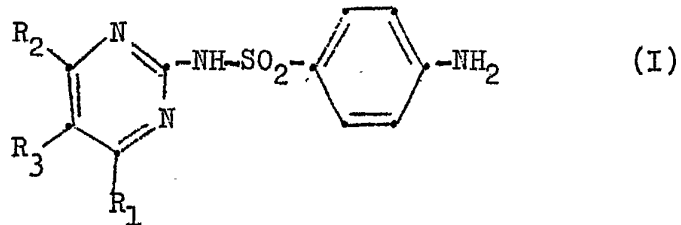
=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Se descubrió que los compuestos de la fórmula general

5.



10. en la que



338264

- R_1 significa hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo alquilo inferior, alcoxi o alquiltío.
- R_2 significa, hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo inferior alquilo, alcoxi o alquiltío o un grupo ciclopropilo y
5. R_3 significa hidrógeno, un grupo inferior alquilo o alcoxi o el grupo ciclopropilo, siendo uno de los símbolos R_2 y R_3 dicho grupo ciclopropilo, así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, por
10. seen una excelente eficacia anti-bacteriana. Esta propiedad caracteriza a los nuevos compuestos como aptos para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

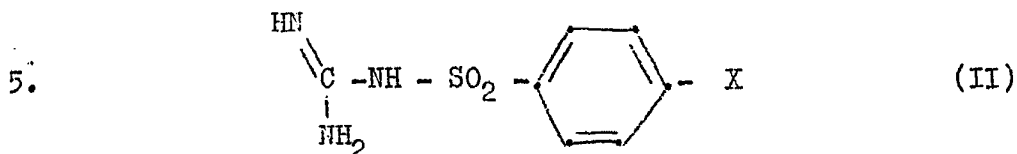
En los compuestos de la fórmula general I, R_1 , R_2 y R_3 son grupos alquilo inferiores, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, propilo e isopropilo y, como grupos alcoxi inferiores, por ejemplo, los grupos metoxi o etoxi. Además R_1 y R_2 son como grupos alquiltío inferiores, por ejemplo, los radicales metiltío o etiltío.

15.

338264

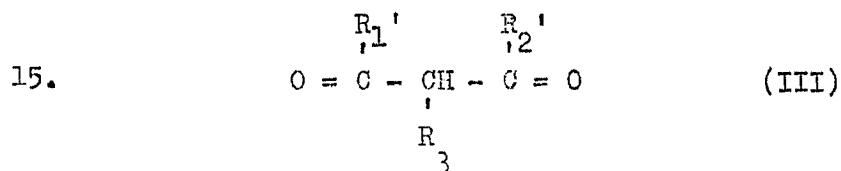


Según el procedimiento, de acuerdo con la invención, se prepara un compuesto de la fórmula general I, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II



en la que

10. X significa el grupo amino o un grupo conteniendo nitrógeno transformable en esto, con un compuesto de la fórmula general III



on la que

20. R₁' significa nitrógeno o un grupo alquilo inferior,

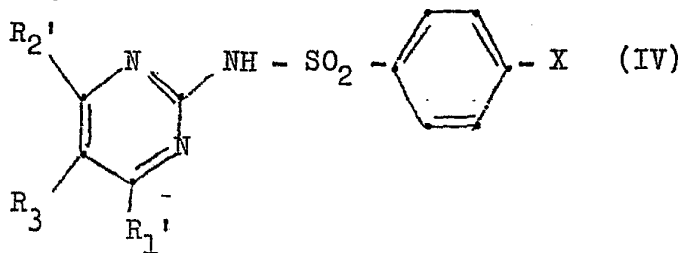
R₂' significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior o el grupo ciclopropilo, y

R₃ tiene la significación indicada bajo la



338264

fórmula I, en donde uno de los símbolos R_2'
y R_3 es el grupo ciclopropilo,
o con un acetal, éter enólico, enamona o bien acetal de
uno de tales compuestos en presencia de un agente de conden-
sación alcalino o ácido para llegar a un compuesto de
5. la fórmula general IV,



en la que

15. R_1' significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
 R_2' significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior o el grupo isopropilo,
 R_3 tiene la significación indicada bajo la fórmula I y X la indicada bajo la fórmula II,
20. en donde uno de los símbolos R_2' y R_3 es el grupo ciclopropílico,



338264

en caso necesario, el sustituyente X en el producto reaccional de la fórmula general IV se transforma en el grupo amino inferior y en caso deseado en el producto reaccional se transforma con una base inorgánica y orgánica en una sal.

5.

La condensación de los compuestos beta-dioxo de la fórmula general III o bien sus derivados con compuestos de la fórmula general II se efectúa por ejemplo con ayuda de alcoholatos alcalinometálicos,

10.

por ejemplo metilato sódico o etilato sódico, en los alcoholes inferiores correspondientes como disolvente, en caliente, por ejemplo a la temperatura de ebullición de los alcoholes. Con ello se producen los intermediarios, los compuestos alcalinometálicos de

15.

los compuestos beta-dioxo-. Las condensaciones con dicetonas pueden efectuarse por ejemplo asimismo con ácido acético glacial o en ácido clorhídrico alcohólico.

20.

Como materiales de partida de la fórmula general III pueden tomarse en consideración los derivados del beta-oxo- α -propionaldehído, por ejemplo en aminas como la 1-ciclopropil-3-metilamino-2-propen-1-ona y beta dicetonas, como la 1-ciclopropil-1,3-



338264

- butandiona, la 1-ciclopropil-1,3-pentandiona o la 1-ciclopropil-1,3-hexandiona. Estas beta-dicetonas pueden prepararse por ejemplo a partir de isopropilmetilcetona con ésteres alquílicos de ácido alcan-
5. carboxílico inferiores en presencia de un agente de condensación como hidruro sódico. Además son obtenibles en un procedimiento de dos fases, en el cual se condensa compuestos sódicos o magnésicos de ésteres alquílicos de ácido alcanoil acético correspondientes con cloruro ciclopropan carbonílico para
10. llegar a ésteres alquílicos de ácido diacilacético y los compuestos obtenidos se hidrolizan y descarboxilan en un medio acuoso o acuoso-orgánico. La enamina citada la 1-ciclopropil-3-dimetilamino-
15. 2-propen-1-ona se prepara a partir de ciclopropilmetilcetona y bis-dimetilamino-metoxi-metano en metanol.

- Como materias de partida de la fórmula general II son apropiadas en especial la sulfaguanidina
20. libre (N^1 -guanil-sulfanilamida), pero también pueden hallar utilización compuestos, que contienen como radical X uno de los demás grupos arriba citados transformables mediante hidrólisis o hidrogenólisis en el grupo amino, en especial aquellos compuestos, que se
25. presentan como productos intermedio en la preparación de la sulfaguanidina.



338264

- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos por el procedimiento según la invención, se transforman en sus sales, si se desea, con bases orgánicas o inorgánicas. La preparación de estas sales se efectúa, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos de la fórmula general I con cantidad equivalente de una base en un disolvente acuoso apropiado, orgánico o inorgánico, como por ejemplo, metanol, etanol, éter, cloroformo o cloruro de metileno.
- 5.
10. Para el empleo como medicamentos, los compuestos libres de la fórmula general I se sustituyen por sus sales, con bases. Son apropiadas aquellas sales cuyos cationes, en las dosificaciones consideradas, no poseen acción propia fisiológica alguna. Además, es una ventaja que las sales utilizadas como fármacos sean bien cristalizables y poco o nada higroscópicas. Como sales apropiadas son, por ejemplo, las de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, así como sales con etilamina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, colina, bencilamina, dibencilamina, piridina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, aminoetanol, dietilaminoetanol, dietanolamina, trietanolamina y 1-(2-hidroxi-etil)-piperidina.
- 15.
- 20.

Los nuevos derivados de la sulfanilamina corres-

= 8 =

338264



- pondientes a la fórmula I, son apropiados para preparar productos medicinales para uso interno o externo, por ejemplo, para tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas como estafilococos, estreptococos, neumococos
5. así como por bacterias gramnegativas como *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

- El Ejemplo siguiente aclara la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios afines, hasta ahora no descritos, los cuales no limitan, en modo alguno, el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 10.



338264

EJEMPLO

- a) Se agitan 9,6 g de hidruro sódico con 35,2 g de éster etílico del ácido acético y se adiciona 2 gotas de etanol seco. Tras algunos minutos es visible un desarrollo de hidrógeno, después de lo cual se adiciona en forma de gotas a 25-30° una solución de 16,8 g del isopropil-metil-cetona en 50 cc de éter seco. Se deslie la mezcla reaccional, que se forma poco a poco a modo de pasta, con 200 cc de éter seco, la suspensión se agita durante 14 horas a una temperatura de baño de 40-50° y se le enfría a 20°. Luego se adicionan 100 cc de éter y 30 cc de etanol, de acuerdo con la reacción se le enjuaga con nitrógeno y se adiciona en una porción una mezcla de 80 cc de ácido clorhídrico 5-n y 300 g de piczas de hielo. Se forman dos fases; la fase acuosa se separa y se lava con éter reciente. Luego los extractos de éster reunidos se lavan con una solución diluida de bicarbonato sódico, así como con agua, se seca sobre sulfato sódico, se destila y fracciona. La 1-ciclopropil-1,3-butandiona obtenida hierve a 70-73°/14 Torr.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

b) 7,2 g de la dietona obtenida según el ejemplo la) 23 cc de alcohol n-amílico 4,55 cc de ácido acético glacial y 12,25 g de sulfaguanidina se mezclan y se agitan durante 15 horas a una temperatura de baño de 145-150°. Se



338264

- origina una suspensión amarillo pura, que se deslie con 5 cc de alcohol metílico y luego se calienta otras cinco horas. A continuación la mezcla reaccional se concentra en vacío y se deslie el aceite que permanece con 50 cc de lejía de sosa 3-n. El precipitado formado, que consta de sulfaguanidina no reaccionada, se succiona y se extrae dos veces con lejía de sosa 2-n. Se lava los extractos reunidos con éter y se acila en la fase acuosa con ácido clorhídrico 5-n a un pH de 5-6. Con ello precipita el producto bruto, que
5. recristaliza dos veces en éster etílico de ácido acético, después de lo cual las aguas madres purifican con carbón activo. La N^1 -(6-ciclopropil-metil-2-pirimidinil)-sulfanilamida pura, obtenida funde a 146-148°.
- 10.

En forma análoga se obtienen

15. La N^1 -(5-ciclopropil-2-pirimidinil)-sulfanilamina, punto de fusión 225-226°;
- La N^1 -(6-ciclopropil-2-pirimidinil)-sulfanilamina, punto de fusión 241-243° y
- La N^1 -(6-ciclopropil-4-metoxi-2-pirimidinil)-sulfanil-
20. amida, punto de fusión 140-141°.

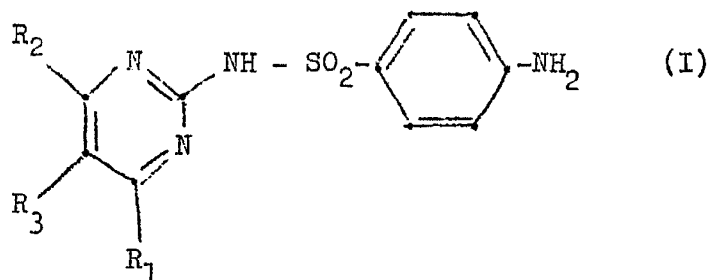


338264
N S T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 4076/66 del 21.3.66.

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

10.



15.

en la que

R₁ significa hidrógeno, un átomo de cloro, un

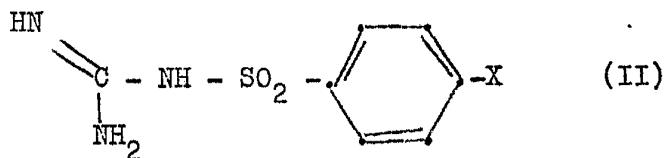
= 12 =



338264

- grupo alquílico, alcoxi o alquiltio inferior,
R₂ significa hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo alquílico, alcoxi o alquiltio inferior o el grupo ciclopropílico, y
5. R₃ significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior o el grupo ciclopropílico, en donde uno de los símbolos R₂ y R₃ es el grupo ciclopropílico,

- así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas,
10. caracterizado porque un compuesto de la fórmula general
II



15.

en la que

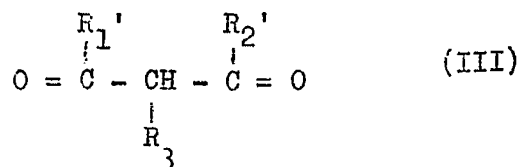
X significa el grupo amino o un grupo conteniendo nitrógeno, transformable en este,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula gene-

20. ral



338264



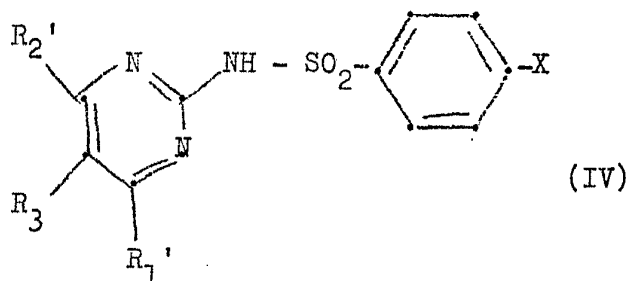
5. en la que

R_1' significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

R_2' significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior o el grupo ciclopropílico, y

10. R_3 tiene la significación arriba indicada bajo la fórmula I, y en donde uno de los símbolos R_2' y R_3 es el grupo ciclopropílico, o con un acetal, éter enólico, enamina o bien cetal de uno de tales compuestos en presencia de un agente de condensación alcalino o ácido, para formar un compuesto de

15. la fórmula general IV,



20.

= 14 =



338264

en la que

- 5. R_1' significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
 R_2' significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior o el grupo ciclopropílico,
 R_3 tiene la significación arriba indicada bajo la fórmula I
X tiene la significación arriba indicada bajo la fórmula II, y en donde uno de los símbolos R_2' y R_3 es el grupo ciclopropílico,
- 10. en caso necesario, el sustituyente X en el producto reaccional de la fórmula general IV se transforma en el grupo amino libre y en caso deseado, el producto reaccional se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.
- 15. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 de Marzo de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ