



338265

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).

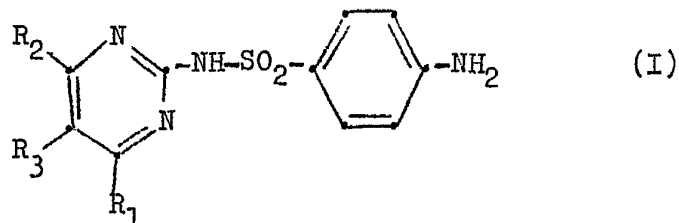
=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Se descubrió que los compuestos de la fórmula general

5.



10. en la que



338265

- 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.

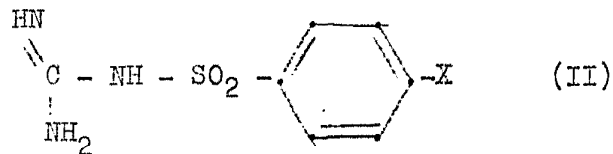
= 3 =



338265

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

5.

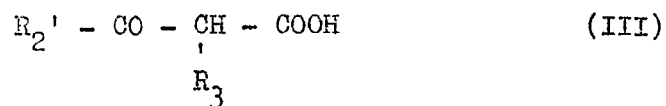


en la que

10.

X significa el grupo amino o un grupo conteniendo nitrógeno, transformable en éste con un éster alquílico inferior del ácido beta-oxocarboxílico de la fórmula general III

15.



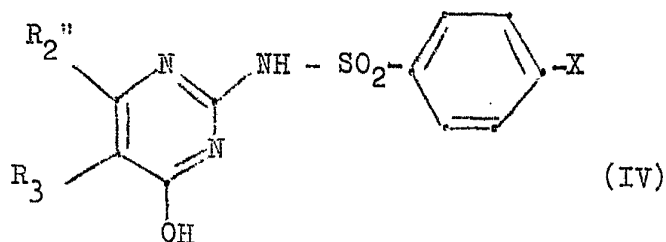
en la que

R_2' significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior o el grupo ciclopropilo,
y

338265



R_3 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, en donde uno de los símbolos R_2' y R_3 significa el grupo ciclopropilo, o con un éster dialquílico inferior del ácido ciclopropilmalónico para llegar a un compuesto de la fórmula general IV,



10.

en la que

- R_2'' significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, el grupo ciclopropilo o el grupo hidroxilo,
15. R_3 tiene la significación indicada bajo la fórmula I y
- X la indicada bajo la fórmula II, en donde uno de los símbolos R_2'' y R_3 es el grupo ciclopropilo,
20. y el producto reaccional de la fórmula general IV, en la que R_2'' significa eventualmente un grupo hidroxílico, se



338265

- trata, para la introducción de uno o dos átomos de cloro en lugar de uno o dos grupos hidroxílicos con un cloruro de ácido inorgánico, en caso deseado el producto reaccional se hace reaccional con un compuesto metálico de un alcohol inferior o alcandiol y para eliminación del o bien de los átomos de cloro se reduce y además, en caso necesario se transforma el grupo X del producto reaccional en el grupo amino libre y en caso deseado el compuesto obtenido se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.
- 5.
10. La condensación según la invención se efectúa por ejemplo con ayuda de alcoholatos alcalinometálicos, por ejemplo en metilato sódico o etilato sódico, en los alcoholes inferiores correspondientes como disolventes en caliente, por ejemplo a la temperatura de ebullición de los alcoholes. Con ello se originan intermediarios, los compuestos alcalino metálicos del beta-oxoéster. En tanto que estos acceden en la preparación de estas materias, por ejemplo en la condensación de la ciclopropil-metil-cetona en presencia de hidruro sódico con carbonato dimetílico para llegar al éster etílico del ácido beta-oxo-isopropanpropiónico, pueden utilizarse directamente en lugar de las materias de partida libres y agentes de condensación alcalinos preparados en la condensación según la invención .
- 15.
- 20.

338265



- Como materias de partida para el procedimiento según la invención pueden entrar en consideración ésteres alquílicos inferiores, en especial ésteres metílico o etílico, de compuestos de la fórmula general III o del
5. ácido isopropilmalónico. Sobre el procedimiento de la preparación de tales compuestos, que no se describen en la literatura, ya se entró en detalles a continuación en el primer procedimiento según la invención. Ejemplos de estos alquílicos inferiores de la fórmula general III
 10. son los ésteres metílico o etílico del ácido beta-oxo-cilopropan-propiónico, así como sus derivados alfa-metílico, alfa-etílico, alfa-propílico, alfa-isopropílico, alfa-metoxi, alfa-etoxi, alfa-oxi o alfa-isopropoxi- y además ésteres alquílicos inferiores correspondientes del ácido alfa-ciclopropil-
 15. beta-oxo-butírico o el ácido alfa-ciclopropil-beta-oxo-valeriano.

- Para la ulterior transformación de los productos reaccionales de la fórmula IV, que contienen uno o dos grupos hidroxílicos en posición 4 o bien 4 y 6 del anillo
20. pirimidinico, pueden transformarse estos compuestos para tratamientos con un cloruro del ácido inorgánico en presencia de un agente ligador de ácido, por ejemplo, oxiclорuro de fósforo y N,N-dietilanilina, en los compuestos 4-cloro- o bien 4,6-cloro correspondientes.



- 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
5. por ejemplo, metanol, etanol, éter, cloroformo o cloruro de metileno.
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
15. 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, norfolina, N-etilpiperidina, aminoetanol, dietilaminoetanol, dietanolamina, trietanolamina y l-(2-hidroxi-etil)-piperidina.
- 20.

Los nuevos derivados de la sulfanilamina corres-

338265



pendientes 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 descri-

10. tos, los cuales no limitan, en modo alguno, el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



338265

EJEMPLO

a) 1,15 g de sodio se disuelven en 50 cc de metanol seco y además se adicionan 10,7 g de sulfaguanidina oxenta de gia. La mezcla se calienta bajo agitación hasta ebullición y luego se adiciona a gotas 7,8 g de éster etílico del ácido beta-oxo-ciclopropan-propiónico. A continuación la mezcla se hierve a reflujo durante 18 horas. La mezcla reaccional se enfría luego durante 3 horas con hielo y después se succiona el producto bruto precipitado. El góncro del filtro se disuelve en 50 cc de agua y la solución se regula con ácido acético glacial a un pH de 4-5. Tras dos horas de enfriado y agitación en baño de hielo se succiona la N¹- (6-ciclopropil-4-hidroxi-2-pirimidinil) -sulfanilamida bruta.

Otra porción del producto reaccional puede obtenerse a partir del filtrado metanólico anterior, al evaporar hasta sequedad este último, el residuo se extrae con lejía de sosa acuosa a un pH de 10 y el producto reaccional a partir del extracto alcalino precipita mediante adición de ácido acético glacial a un pH de 4-5.

Al recriсталizar dos veces en etanol-agua (1:1) se obtiene una substancia pura de punto de fusión 226-228°.



338265

- b) 1 g de N¹-(6-ciclopropil-4-hidroxi-2-pirimidinil)-sulfanilamida se adiciona a una mezcla de 15 cc de oxiclورو de fósforo con 2 cc de N,N-dietil-anilina y se agita durante dos horas a una temperatura de baño de 100°. Luego el oxiclورو de fósforo en exceso se destila a 12 torr y el residuo oleoso se vierte en 150 cc de solución de carbonato sódico 2-n enfriado con hielo. Se agita luego durante 2 horas a 20-25° y a continuación se extrae con éter. La fase acuosa se regula con ácido clorhídrico 15-n a un pH de 3-4 y se deja reposar durante algunas horas a 4°. El precipitado amorfo se succiona, se seca sobre anhídrido fosfórico y se extrae durante 8 horas continuamente con benceno caliente. Del extracto bencónico se obtienen mediante evaporación la N¹-(6-ciclopropil-4-cloro-2-pirimidinil)-sulfanilamida bruta, que muestra el punto de fusión de 160-162°.
- 5.
- 10.
- 15.

Mediante cristalización en benceno o en una mezcla de isopropanol-agua (2:1) se obtiene el producto puro de punto de fusión 167-168°.

20. La sustancia es polimorfa. En una cristalización de isopropanol-agua se observó el punto de fusión 137-139°. Una subsiguientes cristalización de esta sustancia en benceno dio el punto de fusión 167-168°.

En formanáloga se obtienen:



338265

la N¹-(5-ciclopropil-4,6-dicloro-2-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 193-195°, y de esta mediante deshalogenación en presencia del catalizador paladio/sulfato bórico, la N¹-(5-ciclopropil-2-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 225-226°.

5.

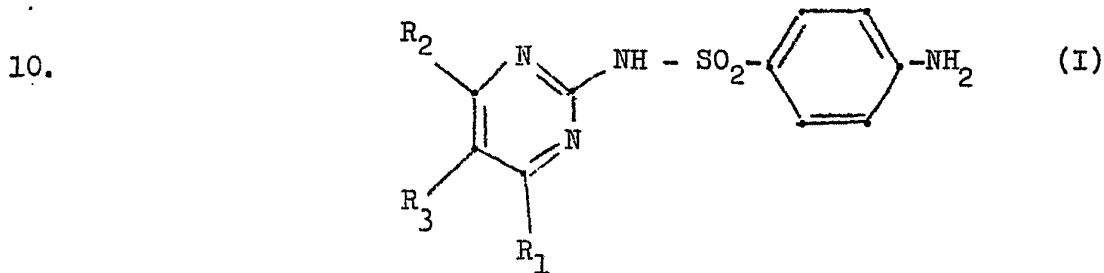
338265



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 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,



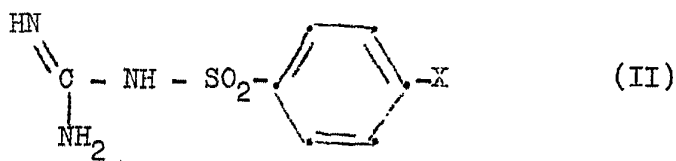
15. en la que

R₁ significa hidrógeno, un átomo de cloro, un

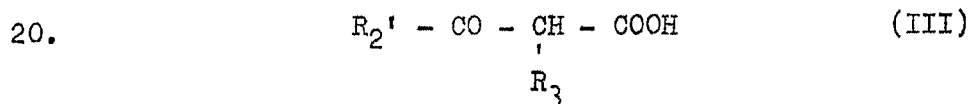
338265



- grupo alquílico, alcoxi o alquiltio inferior,
- R_2 significa hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo alquílico, alcoxi o alquiltio inferior o el grupo ciclopropílico, y
5. R_3 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior o el grupo ciclopropílico, y en donde uno de los símbolos R_2 y R_3 es el grupo ciclopropílico,
- así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,
- 10.



15. en la que
- X significa el grupo imino o un grupo conteniendo nitrógeno, transformable en este,
- se hace reaccionar con un éster alquílico inferior de un ácido beta-oxo-carboxílico de la fórmula general III,





338265

en la que

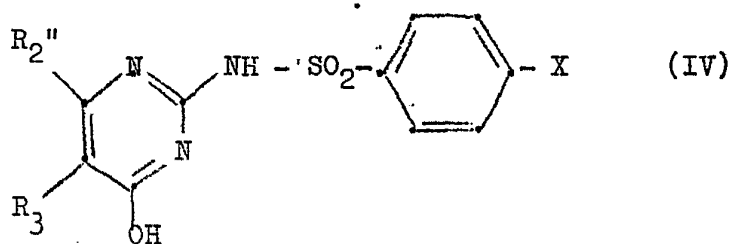
R_2' significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior o el grupo ciclopropílico, y

R_3 tiene la significación arriba indicada bajo la fórmula I,

5. y en donde uno de los símbolos R_2' y R_3 significa el grupo ciclopropílico,

o con un éster dialquílico inferior del ácido ciclopropilmalónico para formar un compuesto de la fórmula general IV,

10.



15. en la que

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

R_3 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y

X tiene la significación indicada bajo la fórmula II,

y en donde uno de los símbolos R_2'' y R_3 es el grupo

20.

ciclopropílico,



338265

- y el producto reaccional de la fórmula general IV, en la que R_2 significa eventualmente un grupo hidroxílico, se trata para introducción de uno o dos átomos de cloro en lugar de uno o dos grupos hidroxílicos con un cloruro de ácido inorgánico, en caso deseado el producto reaccional se hace reaccionar con un compuesto metálico de un alcohol o alcantiol inferior o se reduce para eliminación del o de los átomos de cloro, además en caso necesario el grupo X del producto reaccional se transforma en el grupo amino libre y en caso deseado, el compuesto obtenido se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.
- 5.
- 10.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Marzo de 1967
p.a.

JAIIME ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ