

Case 4-2374⁺



33 92 08

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., residente en BASILEA (Suiza).

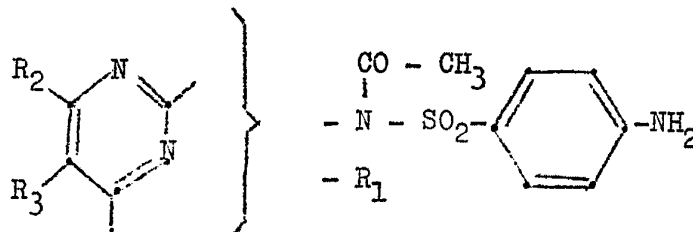
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de sulfanilamida.

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula general I

5.



(I)

10.



339208

en la que

5. R_1 y R_2 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, átomos de halógeno, grupos de alquilo inferior o de alcoxilo inferior o el grupo ciclopropílico, mientras que

R_3 significa hidrógeno, un grupo de alquilo inferior o de alcoxilo inferior o el grupo ciclopropílico, y en que siempre uno solo de los símbolos R_1 , R_2 y R_3 materializa un grupo ciclopropílico,

10. poseen excelente actividad antibacteriana. Esta propiedad caracteriza a los nuevos compuestos de la fórmula general I como aptos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

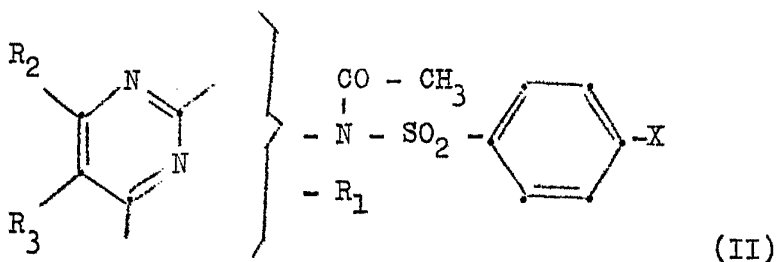
15. En los compuestos de la fórmula general I, R_1 , R_2 y R_3 , en calidad de grupos alquílicos, son, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, propílico o isopropílico y, en calidad de grupos alcoxílicos, son, por ejemplo, el grupo metoxílico, etoxílico, propoxílico o isopropoxílico.

Para la preparación de estos nuevos compuestos se reduce un compuesto de la fórmula general II



339208

5.



en la que

X significa un grupo convertible por reducción en el grupo amínico, mientras que

10. R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la fórmula I, o bien se hidroliza, si se quiere, un compuesto de la fórmula general II en el que X signifique un grupo metilnamínico sustituido, parcialmente, es decir, conservando el grupo N^1 -acetílico. Como grupos convertibles por reducción en el grupo amínico entran en consideración, por ejemplo, el grupo benciloxycarbonilamínico (grupo carbobenciloxiamínico) y el grupo
15. nitro, además, por ejemplo, de los grupos metilnamínicos sustituidos, como el grupo bencilidenamínico, y asimismo los grupos azoicos sustituidos, como el grupo fenilazoico o p-dimetilamino-fenilazoico. En los compuesto azoicos cita-
20. dos, el grupo amínico resulta del radical de nitrilo $N \leq$, li-

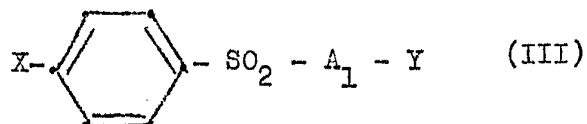


339208

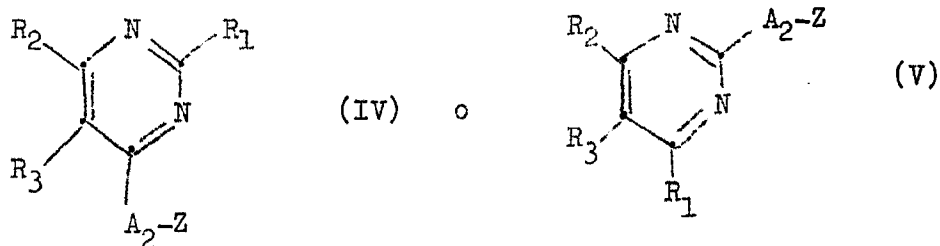
- gado con una de sus tres valencias al anillo bencénico: Un radical de nitrilo correspondiente aparece también en las N,N'-diacetil-azobencen-4,4'-disulfonamidas cuyos dos grupos sulfonamídicos llevan radicales 2-pirimidinílicos o 4-pirimidinílicos iguales, substituidos conforme a la definición para R₁, R₂ y R₃, y en cuya reducción se originan dos moléculas de un compuesto de la fórmula general I. La reducción de los grupos reducibles al grupo amínico o disociables reductivamente puede efectuarse, por ejemplo, por vía catalítica, por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o de níquel Raney, en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo dioxano o etanol; pero también entran en cuenta procedimientos no catalíticos, como la reducción de grupos nitro, así como de grupos azoicos, por medio de hierro en ácido acético o ácido clorhídrico. En concepto de grupo metilenamínico substituido X, disociable por hidrólisis, es particularmente apto el grupo bencilindenamínico. Los compuestos de la fórmula general II que contienen estos grupos pueden hidrolizarse parcialmente en condiciones suaves (por ejemplo, por calentamiento con agua a 40° o más), convirtiéndolos en compuestos de la fórmula general I.
- Las materias de partida de la fórmula general II pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de un derivado de un ácido bencensulfónico p-substituido, correspondiente a la fórmula general III
5.
10.
15.
20.
25.



339208



5. con un compuesto de la fórmula general IV o V



10.

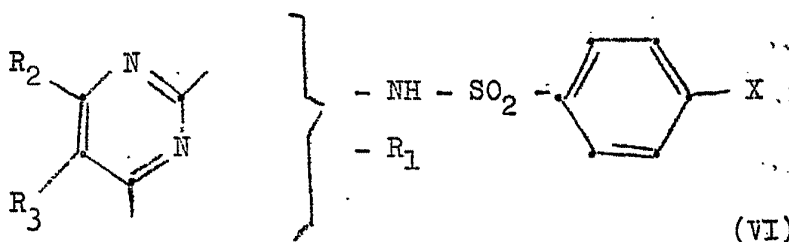
donde

15. uno de los dos símbolos A_1 y A_2 significa el grupo imínico (-NH-) y el otro el enlace directo, mientras que Y y Z, juntos, significan radicales reactivos dissociables y R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado expuesto en las fórmulas I y II,

eventualmente en presencia de un agente aceptor de ácido, para formar un compuesto de la fórmula general VI



339208



5. donde

R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado expuesto en las fórmulas I y II,

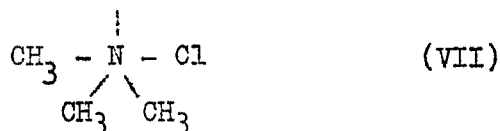
10. y reacción de este último compuesto con anhídrido acético, en presencia de piridina, a la temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada. Por ejemplo, se emplea anhídrido acético en exceso múltiple y sirve, junto con la piridina, al mismo tiempo como medio para la reacción. En caso de que el compuesto de la fórmula general VI obtenido contenga como radicales R_1 y $2 R_2$ átomos de halógeno (en particular, átomos de
15. cloro), se los puede hacer reaccionar si se quiere, antes de la acetilación, con un compuesto metálico de un alcohol inferior, para reemplazar el átomo o los átomos de halógeno correspondientes por uno o respectivamente dos grupos alcoxílicos inferior. Las diversas posibilidades para los símbolos
20. A_1 , A_2 , Y y Z , la realización de la reacción de los correspondientes compuestos de las fórmulas generales III, IV y V y la preparación de los dos últimos grupos de compuestos en



339208

que se trata de nuevas materias se explica con más detalle a continuación.

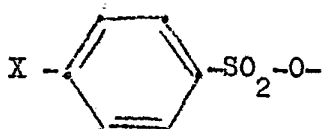
5. En caso de que en el compuesto de la fórmula general III A_1 signifique el grupo imínico y en el de la fórmula general IV o V A_2 signifique el enlace directo, Y es, por ejemplo, un catión monovalente (en particular, un ión de metal alcalino) o el equivalente normal de un catión plurivalente, mientras que Z es un átomo de halógeno (en particular, un átomo de cloro o de bromo), un radical de cianamina o nitroamina o un radical alquilsulfónico inferior. Además, en
10. compuestos de la fórmula general IV Z puede estar materializada también por la agrupación de la fórmula VII



15. Por otra parte, si A_1 significa el enlace directo y A_2 significa el grupo imínico, Y es, por ejemplo, un átomo de halógeno (en particular, un átomo de cloro) o un radical aciloxílico, por ejemplo un radical de la fórmula general VIII



339208



(VIII)

5. donde

X tiene el significado expuesto en la fórmula II y Z significa un átomo de hidrógeno.

10. Las reacciones de los compuestos de la fórmula general III con los compuestos de la fórmula general IV o V se efectúan, por ejemplo, en un disolvente orgánico apropiado, como la dimetilformamida, la acetamida, la N,N-dimetilacetamida o el sulfóxido de dimetilo, con calentamiento. Cuando, como compuesto Y-Z desprendido, se originara un ácido, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente aceptor de ácido, 15. como por ejemplo la piridina o la trimetilamina, en cloruro de metileno.

20. Las reacciones de compuestos de la fórmula general VI en los que R₁ y/o R₂ significan halógeno con compuestos metálicos, en particular compuestos de metal alcalino (como, por ejemplo, compuestos de sodio), de alcoholes inferiores se desarrollan de la manera más sencilla en los respectivos alcoholes como disolventes, con calentamiento, por ejemplo a la temperatura de ebullición o a temperatura más alta,



339208

en recipiente cerrado. Entran además en consideración como disolventes, por ejemplo, el sulfóxido de dimetilo o la dimetilformamida.

- Para preparar compuestos de la fórmula general
5. IV en los que A_2 significa el enlace directo, Z y R_1 tienen el significado expuesto en las fórmulas IV o I, R_2 es un radical ciclopropílico y R_3 es hidrógeno, se puede partir de los conocidos ésteres alquílicos inferiores de ácido beta-oxo-ciclopropanpropiónico, en particular del éster etílico
10. o metílico de dicho ácido. Estos ésteres se condensan con tiourea, O-alkil-iscureas inferiores o amidinas de ácidos alcánicos inferiores, como la formamidina y la acetamidina, para formar 6-ciclopropil-2-tiouracilo (6-ciclopropil-2-mercapto-4-pirimidinol), 2-alcoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol inferior y respectivamente 6-ciclopropil-4-pirimidinol
15. o 2-alkil-6-ciclopropil-4-pirimidinoles. El 6-ciclopropil-2-tiouracilo se puede, si se quiere, reducir a 6-ciclopropil-4-pirimidinol (por ejemplo, con níquel Raney en presencia de amoníaco) o convertir en el 6-ciclopropil-uracilo (por
20. ejemplo, mediante ebullición con ácido cloroacético acuoso al 10 %).

- Por tratamiento de los derivados de 4-pirimidinol citados antes con oxiclорuro de fósforo, por ejemplo en presencia de dietilamilina, se obtienen los correspondientes
25. derivados de 4-cloro-pirimidina, englobados en la fórmula ge-



339208

- neral IV; y por tratamiento análogo del 6-ciclopropil-uracilo, la 2,4-dicloro-6-ciclopropil-pirimidina, englobada también en dicha fórmula. Por reacción de los compuestos monoclorados citados antes con trimetilamina, se obtienen, como otros compuestos de la fórmula general IV, cloruros de N-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-N,N,N-trimetil-amonio substituídos por R₁ (con excepción del radical ciclopropílico). La preparación de compuestos correspondientes con un radical alquilsulfonílico inferior como radical Z dissociable se efectúa, por ejemplo, mediante reacción de 4-cloro-6-ciclopropil-pirimidina, 2,4-dicloro-6-ciclopropil-pirimidina o 2-alcoxi- o 2-alquil-4-cloro-6-ciclopropil-pirimidinas con sales de metal alcalino de alcantioles inferiores y oxidación de los compuestos 4-alquiltio obtenidos, por ejemplo mediante ácido peracético. Si las series de reacción antes expuestas se inician con ésteres alquílicos inferiores de ácido alfa-alquil- o alfa-alcoxi-beta-oxo-ciclopropanpropiónico, en lugar de los respectivos ésteres sin substituyente alfa, se obtienen compuestos de la fórmula general IV completamente análogos, con un grupo adicional alquílico o alcoxílico inferior en la posición 5. Los ésteres alquílicos de ácido alfa-alquil-beta-oxo-ciclopropanpropiónico que se han citado como componentes de condensación se obtienen, por ejemplo, a partir de ésteres alquílicos de ácido beta-oxo-ciclopropanpropiónico y yoduros de alquilo, en presencia de un alcoholato sódico inferior, y los respec-



339208

5. tivos ésteres alquílicos de ácido alfa-aleoxi-beta-oxo-ciclopropanpropiónico, a partir de ésteres alquílicos de ácido alfa-diazo-beta-oxo-ciclopropanpropiónico y un alcohol inferior, en presencia de cobre y de eterato de trifluoruro bórico.

10. Para preparar los compuestos de la fórmula general IV en que A_2 significa el enlace directo, Z y R_2 tienen el significado expuesto en las fórmulas IV y I, R_1 es un radical ciclopropílico y R_3 es hidrógeno, se condensa primeramente ciclopropancarboxamidina con ésteres alquílicos inferiores de ácido alcanoilacético o con ésteres alquílicos inferiores de ácido malónico, para formar 2-ciclopropil-4-pirimidinol o 2-ciclopropil-6-alquil-4-pirimidinoles o, respectivamente, 2-ciclopropil-4,6-pirimidindiol. Por reacción de

15. estos compuestos hidroxílicos con haluros de ácido inorgánico, como el oxiclорuro de fósforo o el cloruro de tionilo, se obtienen los compuestos, englobados en la fórmula general IV, que tienen halógeno (y en particular, cloro) como radical Z, a saber, 2-ciclopropil-4-halogen-pirimidinas, 2-ciclopropil-

20. -6-alquil-4-halogen-pirimidinas o respectivamente 2-ciclopropil-4,6-dihalogen-pirimidinas. Estos últimos compuestos pueden hacerse reaccionar, por ejemplo, con cantidades equimolares de compuestos alcalinometálicos de alcoholes inferiores, para formar 2-ciclopropil-6-alcoxi-4-halogen-pirimidinas. De

25. los compuestos halogenados mencionados antes se obtienen com-



339208

- puestos de la fórmula general IV con otros radicales Z reactivos por reacción, por ejemplo, con trimetilamina o por reacción con sales alcalinometálicas de alcantioles inferiores y oxidación de los compuestos 4-alquiltio obtenidos (por ejemplo, con ácido peracético) para convertirlos en compuestos 4-alquilsulfonílicos. Para preparar derivados pirimidínicos correspondientes con un radical alquílico o alcoxílico inferior como R_3 , se utilizan en las series de reacción expuestas antes, en lugar de ésteres alquílicos inferiores de ácido alcanoilacético, derivados alfa-alquílicos o alfa-alcoxilicos de los mismos, o, en lugar de ésteres dialquílicos inferiores de ácido malónico, ésteres dialquílicos inferiores de ácido alfa-alquilmalónico.

- Los compuestos de la fórmula general IV en que A_2 significa el enlace directo, Z, R_1 y R_2 tienen el significado expuesto en las fórmulas IV y I y R_3 es un radical ciclopropílico, pueden prepararse, por ejemplo, partiendo de ésteres alquílicos inferiores de ácido ciclopropilmalónico o de ésteres alquílicos inferiores de ácido 2-ciclopropilalcanoilcanoilacético, y en particular de ésteres alquílicos de ácido 2-ciclopropilformilacético y ésteres alquílicos de ácido 2-ciclopropilacetoacético. Por condensación de ellos con amidinas de ácidos alcánicos inferiores, como formamidina y acetamidina, con O-alquil-isoureas inferiores se obtienen



339208

- pirimidindioles o respectivamente 5-ciclopropil-4-pirimidinoles o 6-alquil-5-ciclopropil-4-pirimidinoles correspondientemente substituídos en la posición 2. Mediante reacción con haluros de ácido inorgánico, como oxicloriguro de fósforo o cloriguro de tionilo, se reemplazan los grupos hidroxílicos
5. por átomos de halógeno (en particular, átomos de cloro) y se obtienen, por ejemplo, 5-ciclopropil-4,6-dihalogen-pirimidinas y 5-ciclopropil-4-halogen-pirimidinas o 5-ciclopropil-6-alquil-4-halogen-pirimidinas, que pueden estar substituídas
10. en la posición 2 conforme a la definición y que se engloban en la fórmula general IV.

- En lugar de preparar directamente derivados de pirimidina en los que R_1 está materializado por hidrógeno mediante el empleo de formamidina en las reacciones de cierre de anillo apropiadas para ello que se han mencionado
15. antes, puede utilizarse también como componente de reacción la tiourea. En este caso se obtienen como productos de reacción inmediatos 5-ciclopropil-2-mercapto-4,6-pirimidindiol, 5-ciclopropil-2-tiouracilo o, respectivamente, 6-alquil-5-
20. -ciclopropil-2-tiouracilos inferiores. Estos, a continuación, o bien se reducen a compuestos con hidrógeno como R_1 , o bien (por ejemplo, mediante ebullición con ácido cloroacético acuoso al 10 %) se hidrolizan para formar ácido 5-ciclopropil-
25. -barbitúrico, 5-ciclopropil-uracilo o 6-alquil-5-ciclopropil-uracilos inferiores, compuestos hidroxílicos que luego se



339208

transforman de la manera ordinaria en los correspondientes compuestos halogenados, es decir, en 5-ciclopropil-2,4,6-trihalogenpirimidinas, 5-ciclopropil-2,4-dihalogen-pirimidinas o 6-alquil-5-ciclopropil-2,4-dihalogen-pirimidinas inferiores.

- 5.
- Otros compuestos de la fórmula general IV con halógeno como radical Z se obtienen a partir de las 5-ciclopropil-4,6-dihalogen-pirimidinas, eventualmente substituídas en 2, anteriores y mencionadas más arriba por reacción con cantidades equimolares de compuestos alcalinometálicos de alcanoles inferiores. Compuestos de la fórmula general IV con otros radicales reactivos Z se obtienen, por ejemplo, mediante reacción de los compuestos mencionados antes en que Z está materializado por un átomo de halógeno con trimetilamina o con sales alcalinometálicas de alcantioles inferiores y oxidación consecutiva de los compuestos 4-alquiltio obtenidos, que los convierte en compuestos 4-alquilsulfonílicos (por ejemplo, con ácido peracético).
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula general IV en los que A_2 está materializado por el grupo imínico y Z está materializado por hidrógeno, mientras que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la fórmula I, o sea 2-amino-6-ciclopropil-pirimidina, 4-amino-6-ciclopropil-pirimidina, 4-amino-2-ciclopropil-pirimidina, 4-amino-5-ciclopropil-pirimidina y sus derivados substituídos conforme a la definición en las
- 20.
- 25.



339208

- posiciones libres, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de las correspondientes 4-halogen- o 4-alquilsulfo- nil-6-ciclopropil-pirimidinas, -2-ciclopropil-pirimidinas o -5-ciclopropil-pirimidinas, eventualmente substituidas en
5. posición 2 y/o 6, que se han mencionado antes, con amoníaco. Pero también se pueden utilizar, en algunas de las reacciones citadas de cierre de anillo, alfa-cianocetonas en lugar de ésteres alquílicos de ácido alfa-acilacético o bien ésteres alquílicos de ácido cianoacético en lugar de ésteres dialquí-
10. licos de ácido malónico y llegarse de este modo a 4-amino- -pirimidinas substituidas, abarcadas por la fórmula general IV, o respectivamente a 4-amino-6-pirimidinoles substituidos. De estos últimos se obtienen materias de partida de la fórmula general IV por transformación de 4-amino-6-halogen-
15. -pirimidinas substituidas y eventualmente ulterior conversión en 4-amino-6-alcoxi-pirimidinas substituidas,

- Para la preparación de un primer grupo de com-
puestos de la fórmula general V en los que A_2 es el enlace
directo, Z es un grupo alquilsulfonílico inferior o un átomo
de halógeno, R_1 y R_2 son átomos de halógeno o grupos alcoxi-
20. licos y R_3 es el grupo ciclopropílico, se parte, por ejemplo, de ésteres dialquílicos de ácido ciclopropilmalónico, en particular del éster dietílico (véase L.J. Smith y col., J. Org. Chem. 15, 73 -1950-), condensando dichos ésteres con tiourea
25. para formar 2-mercapto-5-ciclopropil-4,6-pirimidindiol, el



339208

- cual se metila (por ejemplo, con sulfato de dimetilo) en presencia de un agente aceptor de ácido, convirtiéndolo en 2-metiltio-5-ciclopropil-4,6-pirimidindiol, que también es obtenible en una etapa por condensación de los citados ésteres malónicos con S-metil-isotiourea. A continuación se reemplazan en el pirimidindiol obtenido: los grupos hidroxílicos por cloro, por tratamiento con un haluro de ácido inorgánico (como el oxiclorigeno de fósforo) en presencia de una base orgánica terciaria (como la N,N-dietilanilina) y si se quiere
5. la 2-metiltio-5-ciclopropil-4,6-dicloro-pirimidina obtenida se hace reaccionar con el compuesto metálico de un alcohol inferior, para formar una 2-metiltio-5-ciclopropil-4,6-dialcoxi-pirimidina. De los compuestos 2-metiltio citados se obtienen con un agente oxidante (por ejemplo, con ácido peracético) las correspondientes 2-metilsulfonil-5-ciclopropil-pirimidinas, o sea las 2-metilsulfonil-5-ciclopropil-4,6-dicloro- y 2-metilsulfonil-5-ciclopropil-4,6-dialcoxi-pirimidinas. De manera análoga se obtienen también, por ejemplo, compuestos correspondientes con otro radical alquilsulfonílico
10. inferior en la posición 2 y/o átomos de bromo en las posiciones 4 y 6.
- 15.

Por otra parte, se puede también transformar el 2-metiltio-5-ciclopropil-4,6-pirimidindiol mencionado antes (por ejemplo, mediante ebullición con ácido cloroacético acuoso al 10 % o con ácido clorhídrico concentrado) en el

25. 5-ciclopropil-2,4,6-pirimidintriol (ácido 5-ciclopropil-bar-



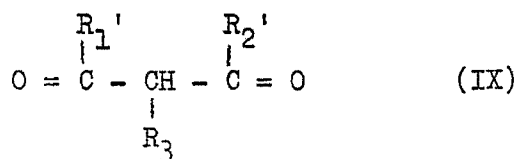
339208

- bitúrico) y convertir este último, por tratamiento con un haluro de ácido inorgánico en presencia de una base orgánica terciaria (por ejemplo, con oxiclóruo de fósforo y N,N-di-etilanilina) en la 2,4,6-tricloro-5-ciclopropil-pirimidina.
5. Este compuesto, que entra ya en la fórmula general V, puede emplearse directamente para la reacción con un compuesto de la fórmula general III, siempre que se admita la formación, que se origina al mismo tiempo, de N¹-(2,6-dicloro-5-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida isómera.
10. Para la preparación de un segundo grupos de compuestos de la fórmula general V en los que A₂ es el enlace directo, Z es un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfonílico inferior, R₁ es un átomo ciclopropílico y R₃ es hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un grupo alcoílico inferior, se parte, por ejemplo, de ésteres conocidos del ácido beta-oxo-ciclopropanpropiónico (en particular, del éstere etílico o metílico) o de los ésteres alquílicos inferiores, ya mencionados anteriormente, de los ácidos alfa-alquil-beta-oxo- o alfa-alcoxi-beta-oxo-ciclopropanpropiónicos, condensando dichos ésteres con tiourea para formar 2-mercapto-6-ciclopropil-, 2-mercapto-5-alquil-6-ciclopropil- o 2-mercapto-5-alcoxi-4-pirimidinoles. Si se emplea como componente de la condensación S-alquiltiourea en lugar de tiourea, se obtienen, en vez de los citados 2-mercapto-pirimidinoles,
20. los correspondientes 2-alquiltio-4-pirimidinoles. Estos pro-
- 25.



339208

- ductos intermediarios pueden convertirse, como se ha expuesto en la preparación del primer grupo de compuestos de la fórmula general V, en 2-alkilsulfonil-pirimidinas o transformarse las 2-alkiltio-pirimidinas, pasando por los 2-pirimidinoles, en 2-halogen-pirimidinas; y asimismo puede reemplazarse de manera análoga el grupo hidroxílico en posición 4 por halógeno o por un grupo alcoílico. Se obtienen, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general V siguientes: 2-metilsulfonil-4-cloro-6-ciclopropil-, 2-metilsulfonil-4-metoxi-
5. -6-ciclopropil-, 2-metilsulfonil-4-bromo-6-ciclopropil-, 2,4-dicloro-6-ciclopropil- y 2,4-dibromo-6-ciclopropil-pirimidinas y sus derivados 5-alkílicos y 5-alcoílicos inferiores, así como otras 2-alkilsulfonil-pirimidinas correspondientes.
- 10.
15. Para la preparación de un tercer grupo de compuestos de la fórmula general V en los que A₂ es el enlace directo, Z es un grupo alkilsulfonílico inferior o un átomo de halógeno, R₁, R₂ y R₃ pueden ser hidrógeno o grupos alkílicos inferiores y uno de los símbolos R₂ y R₃ es el grupo ciclopropílico, se condensa por ejemplo un compuesto dioxo
20. de la fórmula general IX



25.



339208

donde

- R_1' significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior,
- R_2' significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior o el grupo ciclopropílico y
5. R_3 tiene el significado expuesto en la fórmula I, en tanto que uno de los símbolos R_2' y R_3 es el grupo ciclopropílico, o un acetal, éter enólico, enamina o cetal de un compuesto
10. de tal índole, en presencia de un agente de condensación alcalino o ácido, con tiourea o con S-alquil-isotioureas. Las 2-alquiltio-5-ciclopropil- o 2-alquiltio-6-ciclopropil-pirimidinas, eventualmente alquiladas, que se obtienen con las S-alquil-isotioureas pueden oxidarse (por ejemplo, con ácido
15. peracético) directamente, convirtiéndolas en respectivas 2-alquilsulfonil-pirimidinas de la fórmula general V. Los correspondientes productos de la condensación con tiourea, o sea las 2-mercapto-5-ciclopropil- o 2-mercapto-6-ciclopropil-pirimidinas, eventualmente alquiladas, se transforman
20. (por ejemplo, mediante ebullición con ácido cloroacético acuoso al 10 % o con ácido clorhídrico concentrado) en los respectivos 2-pirimidinoles, y estos productos intermedios se hacen reaccionar a continuación con haluros de ácido inorgánico en presencia de bases orgánicas terciarias (por
25. ejemplo, con oxiclорuro de fósforo y N,N-dietil-anilina) para



339208

- formar las correspondientes 2-halogen-pirimidinas, eventualmente alquiladas, abarcadas por la fórmula general V, en particular las 2-cloro-5-ciclopropil- o 2-cloro-6-ciclopropil-pirimidinas. Ejemplos de tales compuestos son la 2-cloro-
5. -5-ciclopropil- y la 2-cloro-6-ciclopropil-pirimidina, así como sus derivados 4- y/o 6- o respectivamente 4- y/o 5-alquílicos o dialquílicos inferiores. Las 2-mercapto-pirimidinas citadas antes pueden también, sin embargo, alquilarse, es decir, hacerse reaccionar en presencia de un agente aceptor
10. de ácido con sulfatos de dialquilo inferior o haluros de alquilo inferior, después de lo cual se oxidan los compuestos 2-alquiltio obtenidos, del modo que se ha indicado antes, convirtiéndolos en compuestos 2-alquilsulfonílicos. Ejemplos de tales compuestos de la fórmula general V son la
15. 2-metilsulfonil-5-ciclopropil- y la 2-metilsulfonil-6-ciclopropil-pirimidina, así como sus derivados 4- y/o 6- o respectivamente 4 y/o 5-alquílicos o dialquílicos inferiores.

- Un cuarto grupo de compuestos de la fórmula general V en que A_2 significa el grupo imínico y Z significa
20. hidrógeno, mientras que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la fórmula I, se obtiene, por ejemplo, a partir de los compuestos 2-alquilsulfonílicos de los tres primeros grupos, haciéndolos reaccionar con amoníaco. Pero también pueden obtenerse de otra manera, haciendo reaccionar guanidina con
25. ésteres alquílicos de ácido ciclopropilmalónico, ácido beta-



339208

oxo-ciclopropil-propiónico, ácidos alfa-alkuil-beta-oxo-ciclopropanpropiónicos o ácidos alfa-alcoxi-beta-oxo-ciclopropilpropiónicos y transformando los productos de la reacción, 2-amino-5-ciclopropil-4,6-pirimidindiol, 2-amino-6-ciclopropil-4-pirimidinol, 2-amino-5-alkuil-6-ciclopropil-4-pirimidinoles o respectivamente 2-amino-5-alcoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinoles, con oxicloruro de fósforo, en 2-amino-5-ciclopropil-4,6-dicloro-pirimidina, 2-amino-4-cloro-6-ciclopropil-pirimidina, 2-amino-4-cloro-5-alkuil-6-ciclopropil-pirimidinas o 2-amino-4-cloro-5-alcoxi-6-ciclopropil-pirimidinas. De estas cloropirimidinas substituidas pueden prepararse a su vez, con sodio y un alcanol inferior, alcoxipirimidinas inferiores correspondientes.

Asimismo, las 2-aminopirimidinas substituidas obtenidas pueden convertirse, con ácido nítrico, en las correspondientes 2-nitroaminopirimidinas, las cuales constituyen un quinto grupo de compuestos de la fórmula general V.

Un representante de un sexto grupo de compuestos de la fórmula general V, una 2-cianamino-pirimidina substituida, se obtiene, por ejemplo, haciendo reaccionar diciandiamida con 1-ciclopropil-1,3-butandiona para formar 2-cianamino-4-metil-6-ciclopropil-pirimidina. Otros compuestos de este tipo pueden prepararse de manera análoga.

Los nuevos derivados de sulfanilamida correspondientes a la fórmula general I sirven para componer medicamen-



339208

tos de uso interno o externo, por ejemplo para el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas, como los estafilococos, los estreptococos y los neumococos, y por bacterias gramnegativas, como Salmonella typhi, Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae.

5.

Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermediarios que no se habían descrito hasta ahora, pero no deben limitar en absoluto la extensión del invento. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

10.

EJEMPLO 1

Se disuelven en 500 cc de dioxano seco 5 g de N⁴-benciloxicarbonil-N¹-acetil-N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida (punto de fusión, 190-192°) y se hidrogena la solución en presencia de 10 g de catalizador de paladio-óxido de aluminio (0,7 % de paladio). Al cabo de 3 horas ya no se aprecia en el cromatograma de capa delgada nada del material de partida. Se filtra la mezcla y se liofiliza el filtrado. Queda como residuo N¹-acetil-N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida en polvo, prácticamente pura. Después de cristalización en tetrahidrofurano-éter, el producto funde a 117-118°.

15.

20.



339208

La N⁴-benciloxycarbonil-N¹-acetil-N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida necesaria como materia de partida puede prepararse así:

- a) A una solución de 10 g de sodio en 220 cc de etanol seco se añaden 23,2 g de tiourca y luego 34 g de éster etílico de ácido beta-oxo-ciclopropanpropiónico. Se agita la mezcla y se la calienta a temperatura de 80-85° del baño de aceite. Al cabo de 10 minutos la mezcla se espesa y entonces se añaden 50 cc más de etanol seco. Se agita a continuación la mezcla 7 horas a 80-85° de temperatura del baño y se concentra la mezcla reaccional a 12 Torr. El residuo da, al ser tratado con agua, una solución turbia. Se extrae ésta tres veces con éter, con lo que se clarifica por completo. Se ajusta entonces la solución acuosa a pH 2-3 con ácido clorhídrico 5-n, se separa el precipitado por succión y se le seca sobre pentóxido de fósforo en el secador de vacío. El 6-ciclopropil-2-tiouracilo (6-ciclopropil-2-mercapto-4-pirimidinol) así obtenido funde a 234-237°, con desprendimiento de gas. Es suficientemente puro para las reacciones siguientes.
- Para obtener substancia analíticamente pura, se le recristaliza en etanol acuoso; entonces funde a 236-238°, con desprendimiento de gas.
- b) 14,5 g del 6-ciclopropil-2-tiouracilo bruto se deslíen por agitación en una mezcla de 230 cc de agua y 23 cc de amoníaco concentrado y se calienta el conjunto a 80°. Se in-



339208

- roducen entonces en porciones 52 g de níquel de Raney húmedo, lo que hace que la mezcla espumee. Después de la adición del metal, se agita la mezcla a una temperatura de baño de 120-130° durante 1 ½ horas y, cuando el níquel se ha depositado,
5. se decanta la solución todo lo posible y se separa la solución restante del catalizador por succión. Se lava el níquel con dos porciones de 100 cc de agua hirviente, se combinan los filtrados y se concentran éstos. El residuo bruto, que es el 6-ciclopropil-4-pirimidinol, pesa 7,7 g y funde a 163-
10. 165°. Al concentrar, una parte de la substancia es arrastrada por el vapor de agua. Se ajusta por tanto el destilado a pH 6-7 y se le extrae continuamente con éter durante 24 horas. Se obtienen así 1,4 g más de 6-ciclopropil-4-pirimidinol.
- c) Se mezclan 36 cc de oxiclورو de fosforo con 7,2
15. cc de N,N-dietil-anilina y se esparcen luego en la mezcla 7,2 g de 6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto. Se calienta la mezcla durante 30 minutos a 90° de temperatura del baño y se concentra en vacío la solución parda obtenida. Se vierte en hielo el residuo oleoso y se extrae la emulsión tres veces
20. con éter. La solución etérea se lava consecutivamente con solución al 5 % de bicarbonato sódico, enfriada con hielo, y con solución saturada de cloruro sódico. Luego se la seca sobre sulfato sódico y se destila el éter, con lo que quedan 6,7 g de 4-cloro-6-ciclopropil-pirimidina bruta. Se destila
25. sobre una corta columna Vigreux; a 12 Torr el destilado pasa



339208

a 97-98° y se obtienen 4,3 g de aceite incoloro, que cristaliza al cabo de breve tiempo.

- d) 3,9 g de la 4-ciclopropil-6-pirimidina se disuelven en 60 cc de una solución obtenida por saturación de etanol anhidro con amoníaco gaseoso, mientras se refrigera con hielo.
5. Se calienta la solución a 90-95° en la autoclave, durante 5 horas, y luego se evapora la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad. Se sacude el residuo con 10 cc de ácido clorhídrico 2-n y 30 cc de éter, se separan las fases y se extrae una vez más la fase etérea con 10 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se combinan los extractos acidoacuosos y se alcalinizan fuertemente con lejía de sosa cáustica 10-n. Se precipita entonces la amina bruta, que es disuelta en éter, y la solución etérea se seca con sulfato sódico. Por cristalización en éter-hexano
10. se obtiene la 4-amino-6-ciclopropil-pirimidina pura, de punto de fusión 151-153°.
- 15.

- e) 3,0 g de la 4-amino-6-ciclopropil-pirimidina se disuelven en 30 cc de piridina seca y se tratan en porciones con 1,8 g de cloruro de N-benciloxicarbonil-sulfanililo (véase H. Gregory, J. Chem. Soc. 1949, 2066). Se agita la mezcla reaccional, primeramente durante 14 horas a la temperatura ambiente y luego durante 2 horas a 60° y a continuación se concentra en vacío hasta sequedad. Se agita el residuo con agua y la mezcla obtenida se acidifica fuertemente por adición de ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtra-
- 20.
- 25.



339208

ción el precipitado, se le disuelve en ácido acético y se hace cristalizar por adición de agua la N^4 -benciloxycarbonil- N^1 -(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida. Se separa ésta por filtración y se la seca en vacío y a 90-100° durante 5. 16 horas. Punto de fusión, 203-204°.

f) Se agita a 40°, durante 40 horas, una mezcla de 50 cc de piridina, 10 cc de anhídrido acético y 10 g de N^4 -benciloxycarbonil- N^1 -(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida y después de la 20ª hora se añaden otros 5 cc de anhídrido acético. Después del enfriamiento se diluye la mezcla reaccional con 50 cc de éter, se sacude la dilución con un poco de carbón activo, se filtra y se trata el filtrado despacio con 500 cc de hexano. Se separa por succión el producto bruto precipitado y se le recrystaliza en tetrahidrofurano y éter. 10. Se obtiene la N^4 -benciloxycarbonil- N^1 -acetil- N^1 -(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida. 15.

Asimismo pueden prepararse de manera análoga, por ejemplo, los compuestos siguientes, si en la etapa d) se introduce la cloropirimidina substituida correspondiente o si 20. en la etapa e) se introduce la aminopirimidina substituida correspondiente:

A) la N^1 -acetil- N^1 -(2-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida (con empleo de 4-cloro-2-ciclopropil-pirimidina);



339208

- B) la N^1 -acetil- N^1 -(6-ciclopropil-2-metil-4-pirimidinil)-sulfanilamida (con empleo de 4-cloro-6-ciclopropil-2-metil-pirimidina, oleosa);
5. C) la N^1 -acetil- N^1 -(2-ciclopropil-6-metil-4-pirimidinil)-sulfanilamida (con empleo de 4-cloro-2-ciclopropil-6-metil-pirimidina, de punto de ebullición 104-107/12 Torr);
10. D) la N^1 -acetil- N^1 -(6-ciclopropil-2-pirimidinil)-sulfanilamida (con empleo de 2-amino-6-ciclopropil-pirimidina, de punto de fusión 135-137°); y
- E) la N^1 -acetil- N^1 -(5-ciclopropil-2-pirimidinil)-sulfanilamida (con empleo de 2-amino-5-ciclopropil-pirimidina).

EJEMPLO 2

15. De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 se obtiene, a partir de N^4 -benciloxycarbonil- N^1 -acetil- N^1 -(6-ciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida, la N^1 -acetil- N^1 -(6-ciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida.
20. La materia de partida necesaria para ello puede prepararse así:



339208

- a) Se disuelven en 135 cc de metanol seco 17,6 g de éster etílico de ácido alfa-diazo-beta-oxo-ciclopropanpropiónico (véase L.J. Smith & S. McKenzie, J. Org. Chem., 15, 74 -1950-). Se calienta esta solución, con adición de 1 g de polvo de cobre y 4 gotas de etorato de trifluoruro hórico, a una temperatura de baño de 60-70°. Se produce un desprendimiento de nitrógeno, al principio intenso, que queda terminado al cabo de 2 horas. Se filtra entonces la mezcla reaccional y se concentra el filtrado hasta sequedad. Fraccionando el aceite que queda, se obtiene el éster etílico puro del ácido alfa-metoxi-beta-oxo-ciclopropanpropiónico, de punto de ebullición 60-61°/0,1 Torr.
- b) Se depositan en 45 cc de etanol seco 2,25 g de sodio y a continuación se añaden 8,75 g de tiourea y 12.25 g del éster obtenido según el Ejemplo 2, a). Se hierve luego la mezcla en reflujo durante 7 horas, se destila el etanol en vacío, se disuelve el residuo en 25 cc de agua caliente y se decolora la solución con 1 g de carbón activo. Se separa el carbón activo por filtración y se ajusta el filtrado a pH 6 con ácido clorhídrico 5-n. Luego se deja reposar a 0° la suspensión obtenida, durante una hora, y se separa por succión el 2-mercapto-5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto. Se lava éste con agua y se le seca en vacío, después de lo cual funde a 208-210°, con descomposición. La recristalización del producto bruto en etanol da el compuesto puro, de punto de



339208

fusión 211-213°, con descomposición.

- c) 8 g del compuesto mercapto bruto preparado según el Ejemplo 1, b), se añaden a 100 cc de agua destilada y 10 cc de amoníaco acuoso al 25 % (en peso). Se calienta a 70-80° y con agitación la mezcla obtenida, se introducen en ella en porciones 24 g de níquel de Raney en forma de pasta húmeda y a continuación se calienta la suspensión en un baño de 110-120°, mientras se prosigue la agitación, durante 1 1/2 horas. Se separa por filtración el precipitado y se le lava dos veces con agua caliente. Se concentran los filtrados en vacío, hasta sequedad, y se seca el residuo sobre pentóxido de fósforo. El 5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto obtenido funde a 113-116°. La sublimación del producto bruto a 90-100° /0,1 Torr da el compuesto puro, que funde a 120-122°.
- 5.
- 10.
15. d) 5,7 g del 5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto se introducen en 36 cc de oxícloruro de fósforo enfriado con hielo y luego se añaden 2,6 cc de N,N-dimetil-anilina. Se agita a temperatura de baño de 90-100° la mezcla obtenida, durante 1 1/2 horas, y luego se destila el oxícloruro de fósforo sobrante, en vacío, y se vierte el residuo en hielo. La suspensión obtenida se extrae tres veces con 50 cc de éter cada vez, y los extractos etéreos se lavan consecutivamente con agua, con solución al 5 % (en peso) de hidrocarbonato sódico y con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se
- 20.
25. obtiene como residuo la 4-cloro-5-metoxi-6-ciclopropil-piri-



- 30 -

339208

midina bruta, oleosa, que, procediendo de manera análoga a la descrita en los apartados d) a f) del Ejemplo 1, se transforma en la N⁴-benciloxicarbonil-N¹-acetil-N¹-(6-ciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida.

- . . -



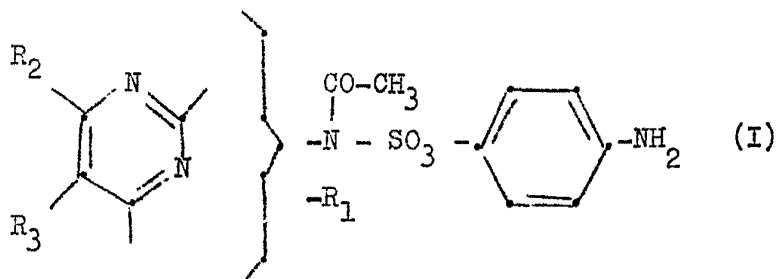
339208

REIVINDICACIONES

Descripto el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 5350/66 del 13 de Abril de 1966.

5. 1. Procedimiento para preparar nuevos derivados de sulfanilamida correspondientes a la fórmula general I

10.



en la que

15. R_1 y R_2 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, átomos de halógeno, grupos de alquilo inferior o de alcoxilo inferior o el grupo ciclopropílico,
- mientras que
20. R_3 significa hidrógeno, un grupo de alquilo inferior



339208

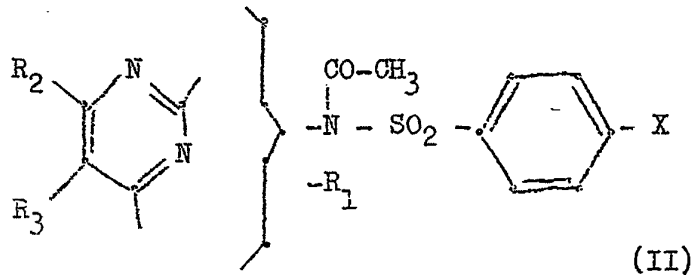
o de alcoxilo inferior o el grupo ciclopropílico,

y en que siempre uno solo de los símbolos

R_1 , R_2 y R_3 materializa un grupo ciclopropílico,

caracterizado por reducirse un compuesto de la fórmula gene-

5. ral II



10. en la que

X significa un grupo convertible por reducción en el grupo amínico,

mientras que

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la fórmula I,

15. o, si se quiere, hidrolizarse parcialmente un compuesto de la fórmula general II en el que X significa un grupo metilnamínico sustituido.

2. Procedimiento para preparar nuevos derivados de sulfanilamida



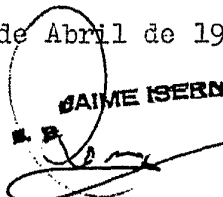
- 33 -

339208

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 33 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 de Abril de 1967

p.a.


Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ