



339209

R_1 y R_2 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, átomos de halógeno, grupos de alquilo inferior o de alcoxilo inferior o el grupo ciclopropílico, mientras que

5. R_3 significa hidrógeno, un grupo 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,

así como sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos,

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

En los compuestos de la fórmula general I, R_1 ,

15. 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.

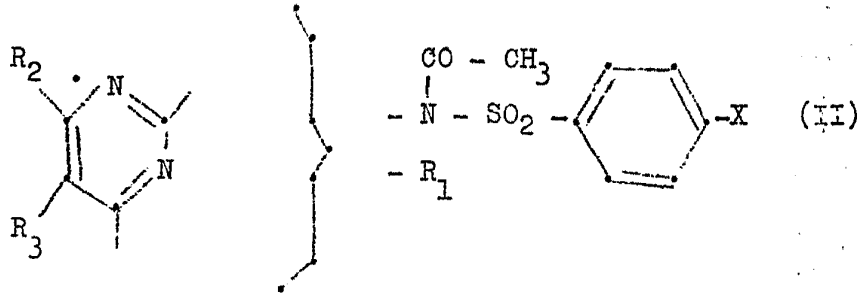
Para la preparación de estos nuevos compuestos

20. se hidroliza parcialmente un compuesto de la fórmula general II

339209



5.



en la que

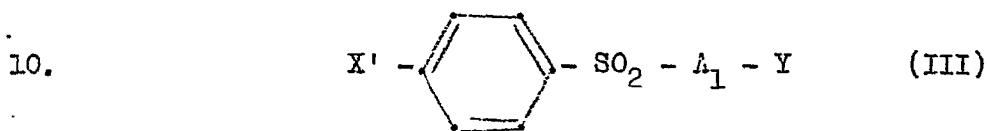
X significa el grupo amínico o un grupo convertible por hidrólisis en el grupo amínico, mientras que

10. R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la fórmula I, es decir, conservando la agrupación sulfonamida. Grupos X transformables mediante hidrólisis, en el grupo amínico, son por ejemplo, grupos acilamino, como el grupo acetamido o grupos alcoxicarbonilamino inferiores, o grupos metilamino sustituidos, como el grupo bencilidenamino o p-dimetilamino-bencilidenamino. La hidrólisis para el desdoblamiento del radical N^1 -acetílico y en todo caso para la transformación de un grupo X, que difiere del grupo amino, en el último grupo, puede efectuarse, por ejemplo bajo condiciones alcalinas, como por ejemplo, mediante tratamiento con lejía de sosa diluida, a temperatura ambiente o temperaturas elevadas hasta de unos 100°. Sin embargo, también se puede

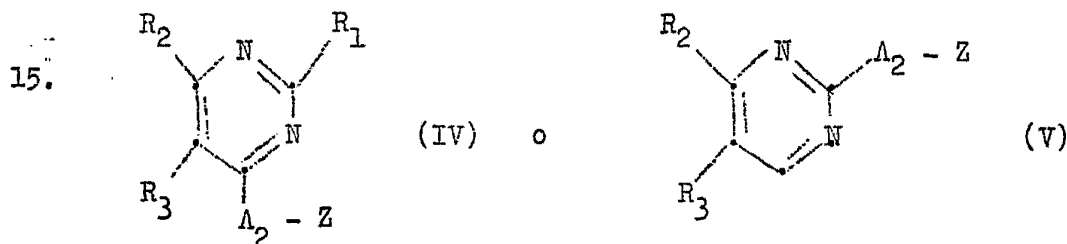
339209

realizar en medio ácido, por ejemplo mediante calentamiento del compuesto de la fórmula general II con ácido clorhídrico metanólico diluido.

Las materias de partida de la fórmula general II pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de un derivado de un ácido bencensulfónico p-sustituido, correspondiente a la fórmula general III



con un compuesto de la fórmula general IV o V



20. en cuyas fórmulas



339209

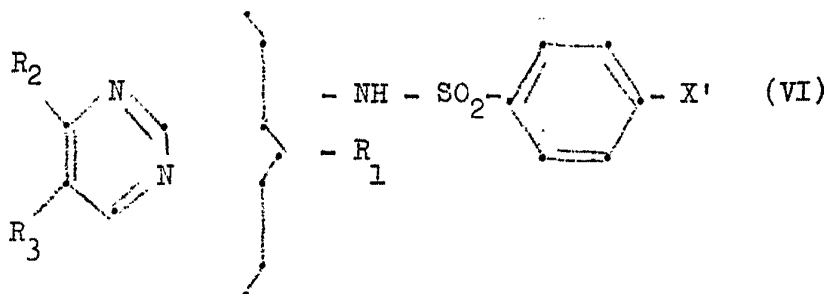
X' significa un grupo transformable, mediante reducción o hidrólisis, en el grupo amínico, uno de los dos símbolos A_1 y A_2 significa el grupo imínico (-NH-) y el otro el enlace directo, mientras que

5. Y y Z, significan, juntos, radicales reactivos disociables y

R_1 , R_2 y R_3 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

10.



donde

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

20. y reacción de este último compuesto con anhídrido acético, en presencia de piridina, a la temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada y, en caso de que X' signifique un grupo transformables, mediante reducción en el grupo



339209

- imínico, mediante reducción del producto de acetilación correspondiente. Por ejemplo, se emplea anhídrido acético en exceso múltiple y sirve, junto con la piridina, al mismo tiempo como medio de reacción. En caso de que el compuesto
5. obtenido de la fórmula general VI contenga como radicales R_1 y/o R_2 átomos de halógeno (en particular, átomos de 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
10. correspondientes por uno o respectivamente dos grupos alcoxicos inferiores. Como grupos X' transformables mediante reducción en el grupo amino, pueden entrar en consideración, por ejemplo, el grupo benciloxicarbonilamino (grupo carbobenciloxiamino) y el grupo nitro, además, por ejemplo,
15. grupos metilamino sustituidos, como el grupo bencilidenamino y el grupo p-dimetilamino-bencilidenamino, así como grupos azo sustituidos, como el grupo fenilazo o p-dimetilaminofenilazo. En los grupos azo citados se parte en el grupo amino del radical nitrílico $N \leq$ enlazado al anillo bencénico con una de sus tres valencias. También se presenta un
20. radical nitrílico correspondiente en las N,N'-diacetilazobencen-4,4'-disulfonamidas, cuyos dos grupos sulfonamido llevan iguales radicales 2-pirimidinílicos o 4-pirimidinílicos sustituidos, que corresponden a la definición para R_1 ,
25. R_2 y R_3 y en cuya reducción se originan dos moléculas de



339209

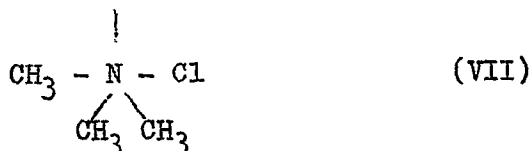
- un compuesto de la fórmula general II. La reducción de los grupos X' reducibles o bien desdoblables reductivamente en el grupo amino, puede efectuarse, por ejemplo en forma catalítica, por ejemplo, mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o de níquel Raney, en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo dioxano o etanol, sin embargo, también pueden entrar en consideración, por ejemplo, otros procedimientos, como la reducción de grupos nitro, así como grupos azo mediante hierro en ácido acético o ácido clorhídrico.
- 5.
- 10.

- Las diversas posibilidades para los símbolos A_1 , A_2 , Y y Z, la realización de la reacción de los correspondientes compuestos de las fórmulas III, IV y V y la preparación de los dos últimos grupos de compuestos en que se trata de nuevas materias se explica con más detalle a continuación.
- 15.

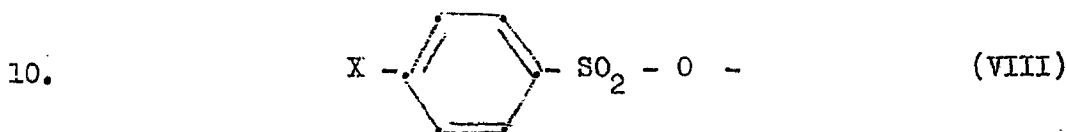
- En caso de que el compuesto de la fórmula general III A_1 signifique el grupo imínico y en el de la fórmula IV o V A_2 signifique el enlace directo, Y es, por ejemplo, un catión monovalente (en particular, un ión de metal alcalino) o el equivalente normal de un catión plurivalente, mientras que Z es un átomo de halógeno (en particular, un átomo de cloro o de bromo), un radical de cianamina o nitroamina o un radical alquilsulfonílico inferior. Además, en compuestos de la fórmula general IV Z puede estar materializada también por la agrupación de la fórmula VII
- 20.
- 25.



339209



5. 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



donde

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

15. Las reacciones de 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
20. originara un ácido, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente aceptor de ácido, como por ejemplo, la piridina o la trimetilamina, en cloruro de metileno.



339209

Las reacciones de compuestos de la fórmula general VI en los que R_1 y/o R_2 significan halógeno, con compuestos metálicos, en particular compuestos de metal alcalino (como, por ejemplo, compuestos de sodio), de alcoholes

5. 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, en recipiente cerrado. Entran además en consideración como disolventes, por ejemplo, el sulfóxido de dimetilo o la dimetilformamida.
- 10.

Para preparar compuestos de la fórmula general 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

15. los conocidos ésteres alquílicos inferiores de ácido beta-oxo-ciclopropanpropiónico, en particular del éster etílico o metílico de dicho ácido. Estos ésteres se condensan con tiourea, O-alkil-isoureas inferiores o amidinas de ácidos alcánicos inferiores, como la formamida y la acetamida,
20. 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 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 presen-
- 25.



339209

- cia de amoníaco) o convertir en el 6-ciclopropil-uracilo (por 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
5. presencia de dietilanilina, se obtienen los correspondientes derivados de 4-cloro-pirimidina, englobados en la fórmula general 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
10. otros compuestos de la fórmula general IV, cloruros de N-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-N,N,N-trimetil-amonio sustituidos por R_1 (con excepción del radical ciclopropílico). La preparación de compuestos correspondientes con un
15. radical alquilsulfonílico inferior como radical Z disociable 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
20. 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
25. bis sustituyentes alfa, se obtienen compuestos de la fórmula



339209

- 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 del alquilo, en presencia de un alcoholato sódico inferior, y los respectivos ésteres alquílicos de ácido alfa-alcoxi-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.

- 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-pirimidinol. Por reacción de 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-pirimidi-



339209

- nas, 2-ciclopropil-6-alkil-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
5. de alcoholes inferiores, para formar 2-ciclopropil-6-alcoxi-4-halogen-pirimidinas. De los compuestos halogenados mencionados antes se obtienen compuestos de la fórmula general IV como otros radicales Z reactivos por reacción, por ejemplo, con timetilamina o por reacción con sales alcalinometálicas de alcantioles inferiores y oxidación de los
10. compuestos alquiltio obtenidos (por ejemplo, con ácido peracético) para convertirlos en compuestos 4-alkilsulfonilicos. Para preparar derivados pirimidínicos correspondientes con un radical alquílico o alcoílico inferior
15. 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-alcoílicos de los mismos, o, en lugar de ésteres dialquílicos inferiores de ácido malónico, ésteres dialquílicos inferiores de ácido alfa-alkilmalónico.
- 20.

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

25. de ésteres alquílicos inferiores de ácido ciclopropilmaló-



339209

5. nico o de ésteres alquílicos inferiores de ácido 2-ciclopropilalcanoilacético, y en particular de ésteres alquílicos de ácido 2-ciclopropilformilacético y ésteres alquílicos de ácido 2-ciclopropilacetacético. Por condensación de ellos con amidinas de ácidos alcánicos inferiores, como formamidina y acetamidina, con O-alquil-isoureas inferiores se obtienen 5-ciclopropil-4,6-pirimidindiol, -2-alquil- o -2-alcoxi-4,6-pirimidindioles o respectivamente 5-ciclopropil-4-pirimidinoles o 6-alquil-5-ciclopropil-4-pirimidinoles correspondientes sustituidos en la posición 2. Mediante reacción con haluros de ácido inorgánico, como oxiclorigenato de fósforo o clorigenato de tionilo, se reemplazan los grupos hidroxílicos 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 sustituidas en la posición 2 conforme a la definición y que se engloban en la fórmula general IV.
- 10.
- 15.

20. 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 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,
- 25.



339209

- 5-ciclopropil-2-tiouracilo o, respectivamente, 6-alkuil-5-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-ciclopropilbarbitúrico, 5-ciclopropil-uracilo o 6-alkuil-5-ciclopropil-uracilos inferiores, compuestos hidroxílicos que luego se transforman de la manera ordinaria en los correspondientes compuestos halogenados, es decir, en 5-ciclopropil-2,4,6-trihalogenpirimidinas, 5-ciclopropil-2,4-dihalogenpirimidinas o 6-alkuil-5-ciclopropil-2,4-dihalogenpirimidinas inferiores.

- Otros compuestos de la fórmula general IV con halógeno como radical Z se obtienen a partir de las 5-ciclopropil-4,6-dihalogenpirimidinas, eventualmente sustituidas 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 alcanoles inferiores y oxidación consecutiva de los compuestos 4-alkuil-2-tiouracilos obtenidos, que los convierte en compuestos 4-alkuilsulfonílicos (por ejemplo, con ácido peracético).



339209

- 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 sustituidos conforme a la definición en las posiciones libres, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de las correspondientes 4-halogeno o 4-alkilsulfonil-6-ciclopropil-pirimidinas, -2-ciclopropil-pirimidinas o -5-ciclopropil-pirimidinas, eventualmente sustituidas en 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,
5. alfa-cianocetonas en lugar de ésteres alquílicos de ácido alfa-acilacético o bien ésteres alquílicos de ácido cianoacético en lugar de ésteres dialquílicos de ácido malónico y llegarse de este modo a 4-amino-pirimidinas sustituidas, abarcadas por la fórmula general IV, o respectivamente a 4-amino-6-pirimidinolos sustituidos. De estos últimos se obtienen materias de partida de la fórmula general IV por transformación de 4-amino-6-halogen-pirimidinas sustituidas y eventualmente ulterior conversión en 4-amino-6-alcoxi-pirimidinas sustituidas.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 25. Para la preparación de un primer grupo de compuestos de la fórmula general V en los que A_2 es el enlace

339209



- directo, Z es un grupo alquilsulfonílico inferior o un átomo de halógeno, R₁ y R₂ son átomos de halógeno o grupos alcoxílicos y R₃ 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 tiourca para formar 2-mercapto-5-ciclopropil-4,6-pirimidindiol, el 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-isotiourca. A continuación se reemplazan en el pirimidindiol obtenido: los grupos hidroxílicos por cloro, por tratamiento con un haluro de ácido inorgánico (como el oxicloruro de fósforo) en presencia de una base orgánica terciaria (como la N,N-dietilanilina) y si se quiere la 2-metiltio-5-ciclopropil-4,6-dicloro-pirimidina obtenida se hace reaccionar con el compuesto metílico 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.



339209

De manera análoga se obtienen también por ejemplo, compuestos correspondientes con otro radical alquilsulfonílico inferior en la posición 2 y/o átomos de bromo en las posiciones 4 y 6.

5. 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 5-ciclopropil-2,4,6-pirimidintriol (ácido 5-ciclopropilbarbitúrico), y convertir este último, por tratamiento con un haluro de ácido inorgánico en presencia de una base orgánica terciaria (por ejemplo, con oxiclорuro de fósforo y N,N-diétilanilina) en la 2,4,6-tricloro-5-ciclopropilpirimidina. Este compuesto, que entra en la fórmula general V, puede emplearse directamente para la reacción, siempre que se admita la formación, que se origina al mismo tiempo, de N¹-(2,6-dicloro-5-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida isómera.
- 10.
- 15.

- Para la preparación de un segundo grupo 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 és-
- 20.
- 25.



339209

- ter etílico o metílico) o de los ésteres alquílicos inferiores ya mencionados anteriormente, de los ácidos alfa-alquil-beta-oxo- o alfa-alcoxi-beta-oxo-ciclopropiónicos, 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, los correspondientes 2-alquiltio-4-pirimidinoles.
10. Estos productos intermedios pueden convertirse, como se ha expuesto en la preparación del primer grupo de compuestos de la fórmula general V, en 2-alquilsulfonil-pirimidinas o transformarse las 2-alquiltio-pirimidinas, pasando por los 2-pirimidinoles, en 2-halogen-pirimidinas; y así-
15. mismo puede reemplazarse de manera análoga en el grupo hidroxílico en posición 4 por halógeno o por un grupo alcofílico. Se obtienen, por ejemplo, los compuestos de la fórmula V siguientes: 2-metilsulfonil-4-cloro-6-ciclopropil-, 2-metilsulfonil-4-metoxi-6-ciclopropil-, 2-metilsulfonil-4-bromo-6-ciclopropil-, 2,4-dicloro-6-ciclopropil- y 2,4-dibromo-6-ciclopropil-pirimidinas y sus derivados 5-alquílicos y 5-alcofílicos inferiores, así como otras 2-alquilsulfonil-pirimidinas correspondientes.
- 20.

Para la preparación de un tercer grupo de compuestos de la fórmula general V en los que A_2 es el índice direc-

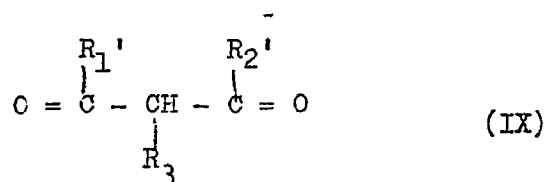
25.



339209

to, Z es un grupo alquilsulfonílico inferior o un átomo de halógeno, R₁, R₂ y R₃ pueden ser hidrógeno o grupos alquílicos inferiores y uno de los símbolos R₂ y R₃ es el grupo ciclopropílico, se condensa por ejemplo un compuesto

5. dioxo de la fórmula general IX



donde

10. R₁' significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior
R₂' significa hidrógeno, un grupo alquílico inferior o el grupo ciclopropílico y
R₃ tiene el significado expuesto en la fórmula I, en tanto que uno de los símbolos
15. R₂' y R₃ es el grupo ciclopropílico, o un acetal, éter onólico, enamina o cetal de un compuesto 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 peracético) directamente, convirtiéndolas en respectivas 2-alquilsulfonil-pirimidinas de la fórmula general V.



339209

- 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 (por ejemplo, mediante ebullición con ácido cloroacético acuoso al 10% o con ácido clorhídrico concentrado) en los respectivos 2-pirimidinoles, y estos productos intermediarios se hacen reaccionar a continuación con haluros de ácido inorgánico en presencia de bases orgánicas terciarias (por ejemplo, con oxiclорuro de fósforo y N,N-dietil-anilina) para 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-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 de ácido con sulfatos de dialquilo inferior o haluros de alquilo inferior, después de los 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 2-metilsulfonil-5-ciclopropil- y la 2-metilsulfonil-6-ciclopropil-pirimidi-



339209

na, 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 hidró-

5. geno, mientras que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la fórmula I_a 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 ésteres alquílicos de ácido ciclopropilmalónico, ácido beta-oxo-ciclopropil-propiónico, ácidos alfa-alquil-beta-oxo-ciclopropanpropiónicos o ácidos alfa-alcoxi-beta-oxo-ciclopropiónicos y transformando los productos de la reacción, 2-amino-5-ciclopropil-4,6-pirimidindiol, 2-amino-6-ciclopropil-4-pirimidindiol, 2-amino-5-alquil-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-alquil-6-ciclopropil-pirimidinas o 2-amino-4-cloro-5-alcoxi-6-ciclopropil-pirimidinas. De estas cloropirimidinas sustituidas pueden prepararse a su vez, con sodio y un alcohol inferior, alcoxipirimidinas inferiores correspondientes.

25. Asimismo, las 2-aminopirimidinas sustituidas obtenidas pueden convertirse, con ácido nítrico, en las corres-



339209

pondientes 2-nitroaminopirimidinas, las cuales constituyen un quinto grupo de compuestos de la fórmula general V.

5. Un representante de un sexto grupo de compuestas de la fórmula general V, una 2-ciamino-pirimidina sustituida, se obtiene, por ejemplo, haciendo reaccionar dicianidamida 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.

10. Los nuevos derivados de sulfanilamida correspondientes a la fórmula general I sirven para componer medicamentos 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.

15. Para la administración se combinan con vehículos apropiados, por ejemplo para formar tabletas, grageas, supositorios o jarabes, o bien por ejemplo para formar polvos u ungüentos o se llenan cápsulas en formas de dosis unitarias. Pueden utilizarse eventualmente, por ejemplo
20. como soluciones acuosas para inyecciones de reacción desde neutra hasta débilmente alcalina, y en parte solubles con agua, en forma de sus sales, por ejemplo como sales sódicas, potásicas, líticas, magnésicas o calcicas o como sales con bases orgánicas, como etilamina, dimetilamina, dietilaminoetanol, mor-



339209

folina, etilendiamina, aminoetanol, dietilamina, dietanol amina, o trietilamina.

- 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 se indican en grados centígrados.
- 5.

EJEMPLO 1

10. Para la hidrólisis se calienta al baño maría a unos 90°, durante 1 hora, 1 g de N¹-acetil-N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida en 15 cc de lejía de sosa 1n. La suspensión existente al principio, se transforma con ello en una solución clara. El producto bruto precipita mediante
15. acilado con ácido clorhídrico 5n, a un pH de 6. La N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida obtenida funde a 205-207° tras una cristalización en etanol.

- La N¹-acetil-N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida necesaria como materia de partida, puede
20. prepararse como sigue:

a) A una solución de 10 g de sodio en 220 cc de etanol seco se adicionan 23,5 g de tiourea y luego 34 g de éster etílico del ácido beta-oxociclopropanpro-



339209

piónico. La mezcla se agita y se calienta a una temperatura de baño de aceite de 80-85°. La mezcla se espesa después de 10 minutos, después de lo cual se añaden otros 50 cc de etanol seco. Luego la mezcla se agita durante 7 horas a una temperatura de baño de 80-85°.

- La mezcla reaccional se concentra a 12 torr. El residuo al mezclarse con agua produce una solución turbia. Esta se extrae tres veces de éter, con lo que clarifica totalmente. La solución acuosa se regula a un pH de 2-3 con ácido clorhídrico 5n, el precipitado se succiona y se seca sobre anhídrido fosfórico en el desecador al vacío. El 6-ciclopropil-2-tiouracilo (6-ciclopropil-2-mercapto-4-pirimidinol) obtenido funde a 234-237°, bajo desarrollo de gas. Es bastante puro para las siguientes reacciones.
10. Recristaliza en etanol acuoso para obtener una sustancia pura analíticamente; después de lo cual funde a 236-238° bajo desarrollo de gas.

- b) 14,5 g de 6-ciclopropil-2-tiouracilo bruto se agitan en una mezcla de 230 cc de agua y 23 cc de amoníaco concentrado y se calienta a 80°. Luego se introducen 52 g de níquel Raney húmedo y en forma de porciones, con lo que la mezcla se espuma. Tras la adición de metal se agita la mezcla durante 1½ horas a una temperatura de baño de 120-130°. Después que se ha fijado el níquel, se decanta la solución tanto como sea posible y se succio-
- 15.
- 20.
- 25.



na la solución restante del catalizador. El níquel se lava con 2 porciones de agua hirviente para formar 100 cc. Los filtrados se reúnen y concentran. El residuo, el 6-ciclopropil-4-pirimidinol, pesa 7,7 g y funde a 163-165°.

5. Al concentrar, una parte de la sustancia es arrastrada con el vapor de agua. El destilado se regula a un pH de 6-7 y se extrae continuamente durante 24 horas con éter. Se obtienen 1,4 g de 6-ciclopropil-4-pirimidinol adicionales.

- c) Se mezclan 36 cc de oxícloruro de fósforo con 10. 7,2 cc de N,N-dietil-anilina y luego se dispersan 7,2 g de 6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto. La mezcla se calienta, durante 30 minutos, a una temperatura de baño de 90° y la solución parda obtenida se concentra bajo vacío. El residuo oleoso se vierte sobre hielo y la 15. emulsión se extrae tres veces con éter. La solución de éter se lava con solución al 5%, enfriada con hielo, de bicarbonato sódico y luego con solución saturada de cloruro sódico. Luego la solución se lava sobre sulfato sódico y se destila el éter, con lo que permanecen 6,7 g de 20. 4-cloro-6-ciclopropil-pirimidina bruta. Se destila sobre una corta columna Vigreux; se pasa en la destilación a 97-98°, bajo 12 Torr y se obtienen 4,3 g de aceite incoloro, que cristaliza tras un corto tiempo.

- d) 3,9 g de 4-cloro-6-ciclopropil-pirimidina se 25. disuelven en 60 cc de una solución, obtenida mediante saturación



339209

- con hielo. La solución se calienta a 90-95°, durante 5 horas en el autoclave y luego la mezcla reaccional se concentra hasta sequedad bajo vacío. El residuo se sacude con 10 cc de ácido clorhídrico 2n y 30 cc de éter, Las fases
5. se separan y la capa etérica se extrae una vez más con 10 cc de ácido clorhídrico 2n. Los extractos ácidos, acuosos se reúnen y se regulan en forma fuertemente alcalina con lejía de sosa 10n. Con ello precipita la amina bruta; se disuelve en éter y la solución etérica se seca
10. con sulfato sódico. Mediante cristalización en éter-hexano se obtiene la 4-amino-6-ciclopropil-pirimidina bruta de punto de fusión 151-153°.
- e) 3,0 g de 4-amino-5-ciclopropil-pirimidina se disuelven en 30 cc de piridina seca y se trata en forma
15. de porciones con 1,8 g de cloruro N-benciloxicarbonil-sulfanílico (véase H. Gregory, J. Chem. Soc. 1949, 2066). La mezcla reaccional se agita primero, durante 14 horas a temperatura ambiente y luego durante 2 horas a 60°, y a continuación se concentra bajo vacío hasta sequedad.
20. El residuo se deslíe con agua y la mezcla obtenida se regula en forma fuertemente ácida mediante adición de ácido clorhídrico. El precipitado se filtra y se disuelve en ácido acético y la N⁴-benciloxicarbonil-N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida se lleva a cristalización
25. mediante adición de agua. Se filtra y se seca durante



339209

16 horas al alto vacío a 90-100°. Punto de fusión 203-204°.

- f) Una mezcla de 50 cc de piridina, 10 cc de anhídrido acético y 10 g de N⁴-benciloxicarbonil-N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida se agita a 40° durante
5. 40 horas, a la cual, después de 20 horas, se adicionan otros 5 cc de anhídrido acético. Tras el enfriado, se deslíe la mezcla reaccional con 50 cc de éter, se sacude con un poco de carbono activo, se filtra y lo filtrado se trata cuidadosamente con 500 cc de hexano. El producto
10. bruto precipitado se succiona y recristaliza en tetrahydrofurano y éter. Se obtiene la N⁴-benciloxicarbonil-N¹-acetil-N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida de punto de fusión 190-192°.

- g) 5 g del producto bruto de f) se disuelven en
15. 500 cc de dioxano seco y se hidrogena en presencia de 10 g de catalizador paladio-aluminio (0,7% de Pd). Después de 3 horas ya no se comprueba en el cromatograma de capa delgada, ninguna materia de partida. La mezcla se filtra y lo filtrado se liofiliza. Como residuo permanece, prácticamente
20. pura, la N¹-acetil-N¹-(6-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida pulverulenta. El producto, tras cristalización en tetrahydrofurano-éter, funde a 117-118°.

Además, son preparables en forma análoga, por ejemplo los compuestos siguientes, cuando en la fase d) se sus-



339209

tituye la cloropirimidina sustituida correspondiente o bien en la fase e) ka aminopirimidina sustituida correspondiente:

- A) N^1 -(2-ciclopropil-4-pirimidinil)-sulfanilamida,
5. punto de fusión 193-194° (bajo utilización de 4-cloro-2-ciclopropilpirimidina);
- B) N^1 -(6-ciclopropil-2-metil-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 166-167° (bajo utilización de 4-cloro-6-ciclopropil-2-metil-pirimidina, oleosa);
10. C) N^1 -(2-ciclopropil-6-metil-4-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 180-182° (bajo utilización de 4-cloro-2-ciclopropil-6-metil-pirimidina, punto de ebullición 104-107°/12 torr);
- D) N^1 -(6-ciclopropil-2-pirimidinil)-sulfanilamida,
15. punto de fusión 241-243° (bajo utilización de 2-amino-6-ciclopropil-pirimidina, punto de fusión 135-137°);
- E) N^1 -(5-ciclopropil-2-pirimidinil)-sulfanilamida, punto de fusión 225-226° (bajo utilización de 2-amino-5-ciclopropilpirimidina).

20. EJEMPLO 2

En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, se obtiene a partir de la N^1 -acetil- N^1 -(6-ciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida, la N^1 -(6-ciclopropil-5-metoxi-



339209

4-pirimidinil)-sulfanilamida de punto de fusión 201-203°
(recristalización en etanol acuoso y a continuación en
acetato etílico-hexano).

La materia de partida aquí necesaria puede prepa-

5. rarse como sigue:

a) 17,6 g de éster etílico del ácido alfa-diazo-
beta-oxo-ciclopropanpropiónico (véase L.J. Smith & S.
McKenzie, J. Org. Chem. 15, 74 (1950)) se disuelven en
135 cc de metanol seco. Esta solución se calienta bajo
10. adición de 1 g de polvo de cobre y 4 gotas de eterato de
trifluoruro de boro, en una temperatura de baño de 60-70°
Se origina un fuerte desarrollo inicial de nitrógeno, que
finaliza después de 2 horas. A continuación, se filtra
la mezcla reaccional y lo filtrado se concentra hasta se-
15. quedad. El aceite que permaneco se fracciona, con lo que
se obtiene el éster etílico del ácido alfa-metoxi-beta-oxo-
ciclopropanpropiónico puro, de punto de ebullición 60 -
61°/0,1 torr.

b) 2,25 g de sodio se introducen en 45 cc de etanol
20. seco y se adicionan sucesivamente 8,75 g de tiourea y
12,25 g del éster obtenido según el ejemplo 2a). Luego se
hierve la mezcla a reflujo durante 7 horas. El etanol se
destila bajo vacío, el residuo se disuelve en 25 cc de
agua caliente y la solución se decolora con 1 g de carbón
25. activo. El carbón activo se filtra y lo filtrado se regula



a un pH de 6 con ácido clorhídrico 5n. Luego se deja reposar a 0°, durante una hora, la suspensión obtenida y se succiona el 2-mercapto-5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto. Se lava con agua y se seca en vacío, con lo que

5. funde a 208-210° bajo descomposición. La recristalización del producto/^{bruto}en etanol produce el compuesto puro de punto de fusión 211-213° bajo descomposición.

- c) 8 g del mercapto-compuesto bruto, preparado según el ejemplo 1b), se adiciona a 100 cc de agua destilada y 10 cc de amoníaco acuoso al 25% (tanto por ciento

- del peso). La mezcla obtenida se calienta a 70-80° bajo agitación, se adiciona en forma de porciones, como pasta húmeda, 24 g de níquel Raney y a continuación se calienta la suspensión, bajo agitación continuada, en un baño de

15. 110-120°, durante 1½ horas. El precipitado se filtra y se lava dos veces con agua caliente. Los filtrados se evaporan bajo vacío hasta sequedad y el residuo se seca sobre anhídrido fosfórico. El 5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto obtenido funde a 113-116°. La sublimación del producto bruto a 90-100/0,1 torr produce el
20. producto puro; funde a 120-122°.

- d) 5,7 g de 5-metoxi-6-ciclopropil-4-pirimidinol bruto se introducen en 36 cc de oxícloruro de fósforo enfriado en hielo y luego se adicionan 2,6 cc de N,N-dimetilanilina. La mezcla obtenida se agita a una temperatura de
- 25.



339209

- baño de 90-100°, durante 1½ horas, luego se destila el oxiclорuro de fósforo en exceso, bajo vacío, y el residuo se vierte sobre hielo. La suspensión obtenida se extrae tres veces con 50 cc de éter, cada vez, el extracto de
5. éter se lava sucesivamente con agua, solución de bicarbonato sódico al 5% (tanto por ciento del peso) y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se utiliza el residuo, la 4-cloro-5-metoxi-6-ciclopropilpirimidina oleosa, bruta, que se transforma en forma análoga a la descrita en los párrafos 1d) a 1g), en la N¹-acetil-N¹-(6-ciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida.
- 10.

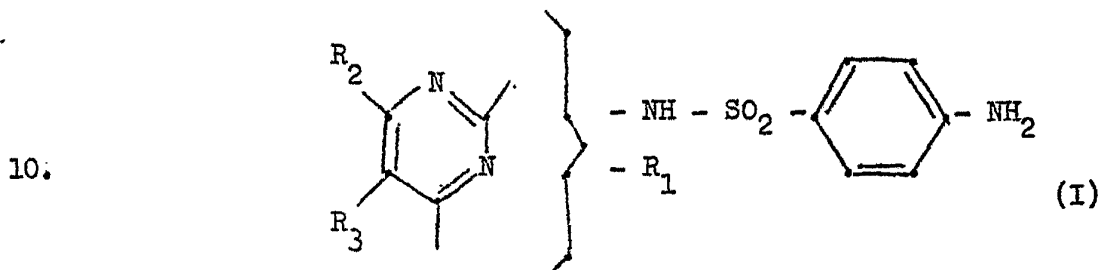


339209

REIVINDICACIONES

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 5351/66 del 13 de Abril de 1966.

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



en la que

15. R_1 y R_2 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquílicos inferiores, grupos alcoxi inferiores o el grupo ciclopropílico, y
20. R_3 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior o el grupo ciclopropí-

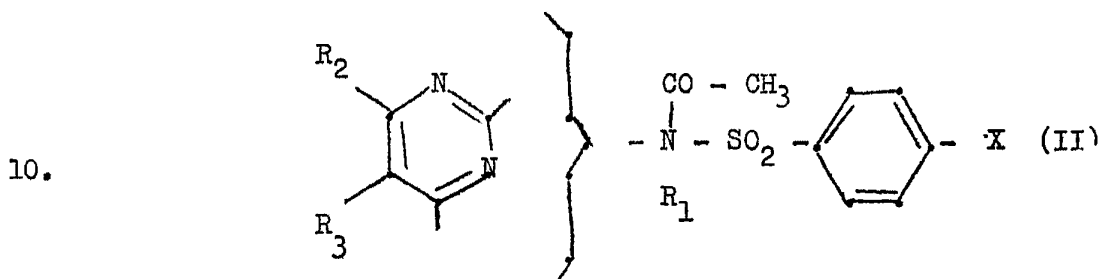


339209

lico,

en donde siempre, uno solo de los símbolos R_1 , R_2 y R_3 representa un grupo ciclopropílico, así como sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque

5. se hidroliza parcialmente un compuesto de la fórmula general II



en la que

15. X significa el grupo amino o un grupo transformable mediante hidrólisis en el grupo amino, y R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,
20. y en caso deseado, el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma, con una base inorgánica u orgánica, en una sal.

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

= 34 =



339209

Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de 34 hojas foliadas y escritas a
máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Abril de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERN

[Handwritten signature]

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ