



Case 4-2521<sup>+</sup>

*348764*

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE SULFANILAMIDA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

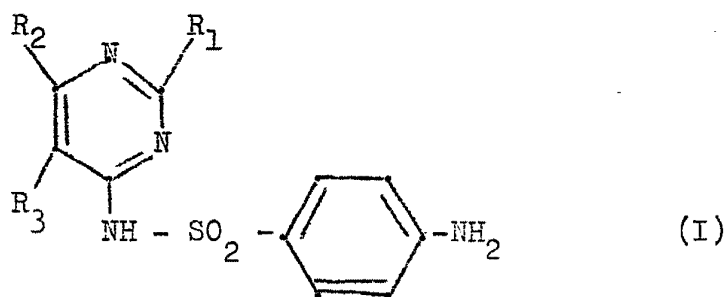
Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de sulfanilamida.

Se ha descubierto que los compuestos de la  
5. fórmula general I

**POOR  
QUALITY**



= 2 =



en la que

$R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno o el grupo ciclopropílico, en cuyo caso uno de los radicales  $R_1$  o  $R_2$  es el grupo ciclopropílico, y

10.

$R_3$  significa un grupo alquílico o alcoxílico inferior,

así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, tienen excelente actividad antibacteriana. Son por lo tanto aptos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

15.

En los compuestos de la fórmula general I,  $R_3$ , como grupo alquílico, es, por ejemplo, el grupo metílico, etílico, propílico o isopropílico; y como grupo alcoxílico, por ejemplo el grupo metoxílico, etoxílico, propoxílico o isopropoxílico,

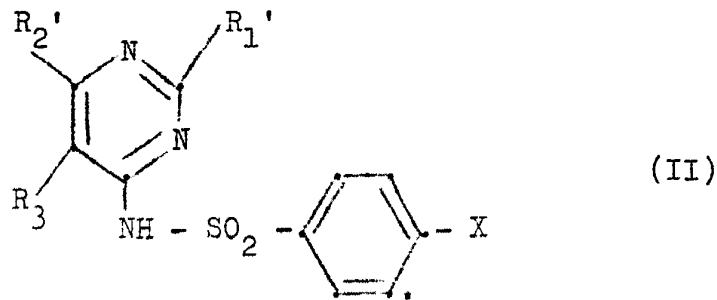
20.

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



= 3 =

5.



donde

- $R_1'$  y  $R_2'$  significan el grupo ciclopropílico o un grupo alquiltio inferior, en cuyo caso uno de los radicales  $R_1'$  o  $R_2'$  es el grupo ciclopropílico,
10.  $R_3$  significa un grupo inferior alquílico o alcoxílico y
- $X$  significa el grupo amínico o un grupo nitrogenado convertible en el grupo amínico,
15. con desdoblamiento de un grupo alquiltio inferior, se transforma si es preciso, el grupo  $X$  del producto de reacción obtenido en el grupo amínico libre y, si se quiere, se convierte el compuesto de la fórmula general I resultante, con una base inorgánica u orgánica, en una sal.

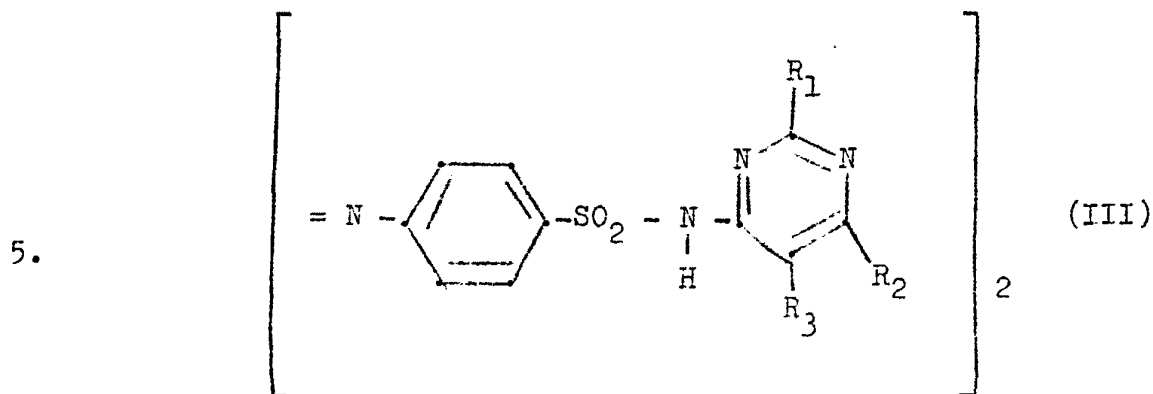
20.  $R_1'$  o  $R_2'$  son, como grupos alquiltio inferiores, de preferencia el grupo metiltio o el grupo etiltio. Como agentes de reducción para un compuesto de la fórmula general II entran en consideración, por ejemplo, el níquel de Raney, que puede aplicarse en solución alcalina (por ejemplo, en solución de carbonato sódico o potásico) o en solución amoniacal.



La transformación que se hace seguir, si es preciso, del grupo X del producto de reacción de la fórmula general II en el grupo amínico libre es, según la naturaleza de este grupo, una hidrólisis o una reducción.

5. Radicales X transformables por hidrólisis en el grupo amínico son, por ejemplo, los radicales acilamínicos (como el radical acetamídico) o los radicales alcóxicarbonilamínicos inferiores (como el radical metoxycarbonilamínico), además del radical benciloxi- o fenoxi-carbonilamínico, y
10. asimismo los grupos metilnamínicos sustituidos (como el radical bencilidenamínico o el radical p-dimetilaminobencilidenamínico). Esta hidrólisis para liberar el grupo amínico puede realizarse, por ejemplo, en medio ácido (como en ácido clorhídrico concentrado) o mediante calentamiento en ácido clorhídrico metanólico diluido. Pero también puede efectuarse
15. en condiciones alcalinas; por ejemplo, por medio de lejía diluida de sosa cáustica, a temperaturas entre 20 y 100°.

- Como radicales transformables por reducción en el grupo amínico entran en consideración, por ejemplo,
20. el grupo nitro, el grupo benciloxicarbonilamínico o los radicales azoicos sustituidos, como el radical fenilazoico o p-dimetilamino-fenilazoico o el radical azoico del compuesto de la fórmula general III



donde

10.  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en la fórmula I.

- Esta reducción del grupo nitro a grupo amínico puede efectuarse, por ejemplo, con ayuda de hierro en ácido acético o ácido clorhídrico. Un agente de reducción apropiado para el grupo benciloxicarbonilamínico es, por ejemplo, el sodio en amoníaco líquido. El desdoblamiento reductivo del grupo azoico puede realizarse, por ejemplo, mediante ditio-nito sódico en etanol o agua, y además con ayuda de zinc en ácido acético glacial o ácido clorhídrico, o también por medio de cloruro de estaño bivalente en ácido clorhídrico.
- 15.
- 20.

Por otra parte, dichos grupos reducibles (por ejemplo, el grupo nitro) puede reducirse también al mismo tiempo que el grupo alquiltio inferior en posición 2 o 6 del anillo pirimidínico.

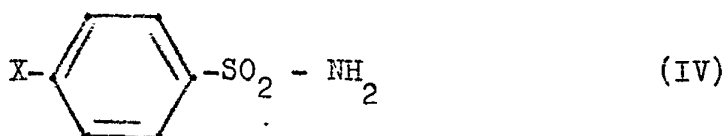
25. Un primer grupo de materias de partida de



la fórmula general II cuyo radical  $R_2'$  significa el grupo ciclopropílico se prepara, por ejemplo, del modo siguiente:

Partiendo de un derivado alfa-alquílico o alfa-alcoxílico inferior del éster etílico de ácido beta-

5. oxo-ciclopropanpropiónico, se hace reaccionar éste con tiourea en etanol, para formar un derivado 5-alquílico o respectivamente 5-alcoxílico inferior de 6-ciclopropil-2-mercapto-4-hidroxi-pirimidina, el cual, con yoduro de metilo en solución de hidróxido, da una respectiva 6-ciclopropil-2-metiltio-4-hidroxi-pirimidina substituída en posición 5; el oxiclорuro de fósforo en presencia de N,N-dimetilanilina convierte este compuesto en un derivado 5-alquílico o respectivamente 5-alcoxílico inferior de 6-ciclopropil-2-metiltio-4-cloro-pirimidina, que, en presencia de dimetilamina en sulfóxido de dimetilo, se condensa con desdoblamiento de cloruro de hidrógeno con la sal sódica de un compuesto de la fórmula general IV



donde

X tiene el mismo significado que se le ha atribuido en la fórmula II.

25. Un segundo grupo de materias de partida de la fórmula general II cuyo radical  $R_1'$  significa el grupo



- ciclopropílico se obtiene, por ejemplo, partiendo de la ciclopropilcarboxamidina. Esta amidina, por ejemplo con un derivado alquílico o alcoílico inferior de un éster dialquílico de ácido malónico (por ejemplo, del éster dimetílico de ácido malónico) en metanol, en presencia de metilato sódico, se convierte en un derivado 5-alquílico o 5-alcoílico inferior correspondiente de 2-ciclopropil-4,6-dihidroxipirimidina. La dihidroxipirimidina obtenida puede, por ejemplo con oxiclорuro de fósforo en presencia de N-dimetilanilina, transformarse en una 4,6-dicloro-pirimidina correspondiente, la cual, con un equivalente molar de sal sódica de metantioil en etanol, da un derivado 5-alquílico o 5-alcoílico inferior de 2-ciclopropil-4-cloro-6-metiltio-pirimidina. Este derivado de 4-cloro-pirimidina, de manera análoga que el producto intermedio respectivo que conduce al primer grupo de materias de partida, se condensa con la sal sódica de un compuesto de la fórmula general IV.
- 5.
- 10.
- 15.

- De manera análoga a la de estas materias de partida pueden prepararse compuestos de la fórmula general II cuyo radical  $R_1'$  o  $R_2'$  es un grupo etiltio.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de este invento se transforman a continuación en sus sales, si se quiere, con bases inorgánicas u orgánicas. La preparación de estas sales se efectúa, por ejemplo, mediante reacción de los compuestos de la fórmula general I con la cantidad equivalente de
- 25.



una base en un disolvente orgánico o acuosoorgánico apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, éter, cloroformo o cloruro de metileno.

Para el empleo como medicamentos, en lugar de

5. los compuestos libres de la fórmula general I pueden utilizarse sus sales con bases. Sales apropiadas son aquellas cuyos cationes, a las dosis que entran en cuenta, no manifiestan acciones fisiológicas propias. Asimismo es ventajoso que las sales utilizadas como medicamentos tengan buena capacidad de
10. cristalización y sean poco o nada higroscópicas. Sales apropiadas son, por ejemplo, las sales sódicas, potásicas, magnésicas, cálcicas y amónicas, lo mismo que las sales con etilamina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, colina, bencilamina, dibencilamina, piridina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, aminoetanol, dietilaminoetanol,
15. dietanolamina, trietanolamina y 1-(2-hidroxietyl)-piperidina.

Los nuevos derivados de sulfanilamida correspondientes a la fórmula general I sirven para la preparación de medicamentos de uso interno o externo; por ejemplo, para

20. el tratamiento de infecciones con bacterias grampositivas, como estafilococos, estreptococos y neumococos, o por bacterias gramnegativas, como *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

- Las nuevas materias activas se administran
25. por vía peroral y por vía parenteral. Las dosis diarias de las bases libres o de sales farmacéuticamente aceptables de



= 9 =

- dichas bases oscilan entre 100 y 5000 mg para los pacientes adultos. Las formas apropiadas de dosificación unitaria, como pastillas o ampollas, contienen preferentemente de 100 a 700 mg de una materia activa de este invento o de una sal farmacéuticamente aceptable de una de estas materias activas. Asimismo entra en consideración el empleo de cantidades correspondientes de otras formas de aplicación, como jarabes, pomadas o polvos.
- 5.
- Las formas de dosificación unitaria para uso peroral contienen preferentemente como materia activa del 60 % al 90 % de un compuesto de la fórmula general I o de una sal farmacéuticamente aceptable de uno de estos compuestos. Para su preparación, se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita o manita; polvos de laminaria o polvos de pulpa cítrica; y derivados celulósicos o gelatinas, eventualmente con adición de deslizantes, como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles de peso molecular apropiado, formando pastillas.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Las ampollas para aplicación parenteral (especialmente intramuscular) contienen de preferencia una sal soluble en agua de una materia activa, en concentración preferentemente de 5 a 10% y eventualmente junto con agentes de estabilización adecuados y sustancias amortiguadoras adecuadas, en solución acuosa.



= 10 =

La formulación que sigue explica con más detalle la preparación de pastillas:

- Se mezclan 100,000 kg de N<sup>1</sup>-(6-ciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida con 13,000 Kg de almidón de maíz seco y 13,000 kg de lactosa. La masa obtenida se mezcla en agua destilada con 3000 kg de glicerina y 5000 kg de gelatina y se la amasa durante 20 minutos. Cuando está humedecida uniformemente, se la granula por un tamiz (25 mallas/cm<sup>2</sup>) y se seca. El granulado seco se vuelve a tamizar (60 mallas/cm<sup>2</sup>) y a continuación se mezcla durante una hora con 7500 kg de almidón de patata, 7500 kg de talco y 1000 kg de estearato de magnesio. Con la masa resultante se comprimen 1,000,000 de pastillas de 150 mg cada una, que contienen individualmente 100 mg de sustancia activa.
5. Los ejemplos que siguen explican con más detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de productos intermedios que no se habían descrito hasta ahora; pero no deben limitar en ningún aspecto la extensión del invento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
10. 15. 20.



= 11 =

### EJEMPLO 1

- Se añaden 7,3 g de N<sup>1</sup>-(6-ciclopropil-5-metoxi-2-metiltio-4-pirimidinil)-sulfanilamida a una solución de 2,2 g de carbonato sódico en 135 cc de agua. Se calienta la mezcla, que a unos 60° entra en disolución, y entonces se le añaden 35 g de níquel de Raney. Agitando, se hierve la mezcla reaccional durante 3½ horas a una temperatura del baño de 110°. Se separa la suspensión por succión y se ajusta el filtrado a pH 5-6 con ácido clorhídrico 6-n. Ello hace que se precipite el producto bruto. Recristalizando éste en etanol acuoso, se obtiene la N<sup>1</sup>-(6-ciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida, que muestra el punto de fusión de 201-203°.

- La N<sup>1</sup>-(6-ciclopropil-5-metoxi-2-metiltio-4-pirimidinil)-sulfanilamida necesaria como materia de partida puede prepararse así:

- a) Se hacen reaccionar 7,15 g de sodio en 145 cc de etanol seco y se añaden a la solución obtenida 39,5 g de éster etílico de ácido alfa-metoxi-beta-oxo-ciclopropanpropiónico y 28 g de tiourea. Se hierve la mezcla en reflujo durante 18 horas, lo que hace que se presente al principio una solución y más tarde una suspensión. Se destila el disolvente en vacío y se disuelve el residuo en 75 cc de agua caliente. Se agita la solución acuosa con 1 g de car-



= 12 =

- bón activo, se la filtra y se ajusta el filtrado a pH 6 con ácido clorhídrico 6-n. Se enfría en el baño de hielo, durante una hora, el filtrado acidificado y luego se separa por succión el 6-ciclopropil-5-metoxi-2-mercapto-4-pirimidinol bruto. Este funde a 213-215°, con descomposición.
- 5.
- b) En una solución, calentada a 70°, 2,14 g de hidróxido sódico en 10 cc de agua se disuelven 10 g del mercaptano obtenido según a) y luego se añaden 20 cc de etanol y se enfría la mezcla hasta 30°. Agitando, se instilan 7,17 g de yoduro de metilo. Se calienta la solución reaccional 50° durante 20 minutos y luego se la acidifica con ácido clorhídrico 2-n hasta pH 5. Se deposita entonces un precipitado amarillento, que, después de una hora de enfriamiento en el baño de hielo, se separa por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo. El 6-ciclopropil-5-metoxi-2-metiltio-4-pirimidinol bruto funde a 155-156°. Una recristalización en etanol y un poco de agua eleva el punto de fusión hasta 165-167°.
- 10.
- c) Se mezclan 79 cc de oxloruro de fósforo con 6,48 g de N,N-dimetil-anilina y luego se introducen 11,3 g de 6-ciclopropil-5-metoxi-2-metiltio-4-pirimidinol bruto. Se calienta la mezcla durante 1  $\frac{1}{2}$  horas a una temperatura de baño de 110° y se evapora en vacío la solución parda obtenida. Se vierte en hielo el residuo oleoso y se extrae la emulsión tres veces con éter. La solución etérea se lava consecutiva-
- 15.
- 20.
- 25.



= 13 =

mente con solución de bicarbonato sódico al 5 %, enfriada con hielo, y con solución de cloruro sódico saturada. Luego se la seca sobre sulfato sódico, se destila el éter y se digiere tres veces con hexano caliente el residuo obtenido.

5. Después de destilar el hexano, queda la 6-ciclopropil-5-metoxi-2-metiltio-4-cloro-pirimidina bruta, oleosa.
  - d) Se disuelve en 7 cc de dimetilformamida una mezcla de 7,4 g de 6-ciclopropil-5-metoxi-2-metiltio-4-cloro-pirimidina, 15,5 g de sulfanilamida sódica, 53 cc de sulfóxido de dimetilo y 0,78 g de trimetilamina y se agita la solución durante 42 horas a una temperatura de baño de 60-70°. La suspensión resultante, de color pardo oscuro, se evapora hasta sequedad con presión de 0,1 Torr. Se disuelve el residuo en agua, se ajusta la solución a pH 9 con dióxido de carbono y se le agita durante 2 horas mientras se refrigera con hielo. Luego de separar por filtración la sulfanilamida no consumida, se ajusta el pH del filtrado a 5 con ácido clorhídrico 5-n. Al cabo de una hora se separa por filtración el producto bruto precipitado y se le seca sobre pentóxido de fósforo. Cristalizando en etanol/agua el producto bruto, se obtiene la N<sup>1</sup>-(6-ciclopropil-5-metoxi-2-metiltio-4-pirimidinil)-sulfanilamida pura, de punto de fusión 205-207°.
- 10.
- 15.
- 20.





mida en una solución de 1,5 g de carbonato sódico en 100 cc de agua.

- Se filtra la suspensión y se disuelven en el filtrado 10 g de hidróxido sódico. A continuación se hierve durante una hora en reflujo (temperatura del baño, 100°) y luego se precipita la N<sup>1</sup>-(6-ciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida por adición de ácido clorhídrico 5-n hasta alcanzar un pH de 5-6. El producto bruto se recristaliza en alcohol acuoso. Es idéntico al producto obtenido según el Ejemplo 1.
- 5.
- 10.

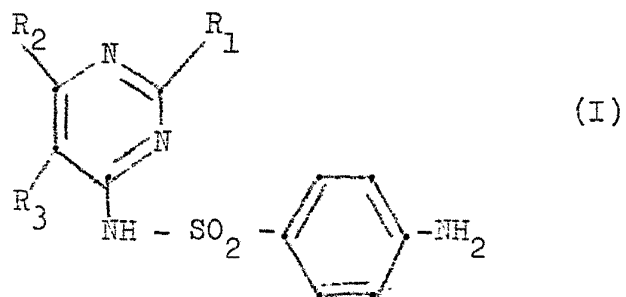


N O T A

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 201/67 del 6 de Enero de 1967.

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

10.



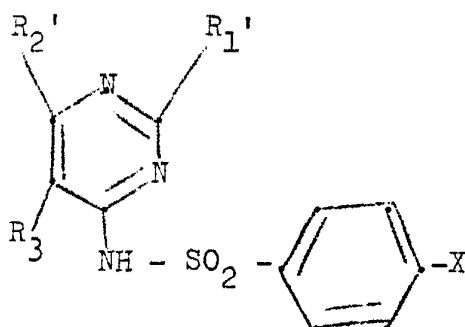
donde

15.  $R_1$  y  $R_2$  significan hidrógeno o el grupo ciclopropílico, en cuyo caso uno de los radicales  $R_1$  o  $R_2$  es el grupo ciclopropílico, y
- $R_3$  significa un grupo inferior de alquilo o de alcóxilo,
20. y de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracteri-



zado por reducirse un compuesto de la fórmula general II

5.



(II)

donde

10. R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' significan el grupo ciclopropílico o un grupo alquiltio inferior, en cuyo caso uno de los radicales R<sub>1</sub>' o R<sub>2</sub>' es el grupo ciclopropílico,
- R<sub>3</sub> significa un grupo inferior de alquilo o de alcóxilo y
15. X significa el grupo amínico o un grupo nitrogenado convertible en el grupo amínico,
20. con desdoblamiento de un grupo alquiltio inferior; convertirse, si es preciso, el grupo X del producto obtenido de la reacción en el grupo amínico libre; y, si se quiere, transformarse el compuesto obtenido, de la fórmula general I, en una sal con una base inorgánica u orgánica.



2. Procedimiento para la preparación de derivados de sulfanilamida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 5 de Enero de 1968

p.a.

ROQUE SANZ  
E. D.  
  
Roque SANZ