



PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 4026/1 + 2

248331

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la obtención de una -
nueva sulfonamida de la serie piridacínica".

Solicitante:

C I B A Sociéte Anonyme, entidad suiza, domiciliada
en Basilea, Suiza.

El objeto de la presente invención es la obtención
de 3-p-amino-benzol-sulfonamido-6-oxi-piridacina, así
como de sus sales.

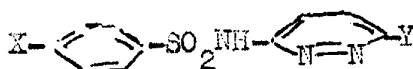
- El nuevo compuesto muestra nuevas propiedades
quimioterapéuticas. Entre otros es especialmente eficaz
5. contra colibacterias. Se puede, por lo tanto, emplear
como medicamento y profiláctico en el ser humano y en
el animal, especialmente en enfermedades infecciosas
del intestino.
10. El nuevo compuesto se obtiene según métodos en sí



248331

conocidos.

El nuevo compuesto se obtiene según métodos en sí conocidos. Especialmente, en los compuestos de la fórmula



5. donde X representa el grupo amínico o un resto transformable en éste, e Y un resto transformable en el grupo oxi, ó cuando X representa un resto transformable en el grupo amínico, también significa el mismo grupo oxi, en secuencia arbitraria o simultaneamente, los restos transformables en el grupo amínico libre u oxi se transforman en estos grupos y, si se desea, la *o-p*-amino-benzolsulfonamido-6-oxi-piridacina se transforma en sus sales o las sales obtenidas de la misma en el compuesto libre.

15. Un resto X transformable en el grupo amínico es, por ejemplo, un resto que por reducción o hidrólisis o por tratamiento con amoníaco de el grupo amínico libre, tal como un grupo nítro, azo o aciloamino, especialmente el grupo acetílico, carboetóxico o diclorofosforilamínico, ó un átomo de halógeno.

20. La reducción, hidrólisis o tratamiento con amoníaco, se efectua en forma en sí conocida, la reducción por ejemplo con hidrógeno catalíticamente activado o con hidrógeno nascente, tal como se le obtiene por la reacción de metales sobre ácido, la hidrólisis con agentes ácidos hidrolizantes preferentemente sin embargo alcali-
- 25.



248331

nos, tales como hidróxidos acuosos alcalinos o alcalino-terrosos.

- El resto Y es además del grupo oxi libre especialmente un grupo oxi esterificado, ante todo un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, pero también un grupo mercapto libre o un grupo oxi mercapto sustituido, tal como un grupo alcoxi, alquilo o bencilomercapto. La transformación de Y en el grupo oxi libre se efectua en forma en sí conocida, por ejemplo en caso de que Y signifique un átomo de halógeno tal como cloro o bromo, mediante tratamiento con agentes saponificantes alcalinos, tal como alcali acuoso. Si Y es un grupo mercapto libre o un grupo oxi mercapto sustituido, entonces éste se transforma por hidrólisis, en el caso del grupo mercapto libre o sustituido, por ejemplo, por tratamiento con agentes acuosos ácidos o alcalinos, en los grupos oxi.
- 5.
- 10.
- 15.

- Una forma de ejecución preferente de este procedimiento consiste en que la 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-cloro-piridacina se trata con agentes alcalinos, por ejemplo sosa cáustica acuosa.
- 20.

- Otro procedimiento consiste en que la p-amino-benzolsulfonamida se reacciona con 3-halógeno-6-oxi-piridacina, por ejemplo 3-cloro- ó bromo-6-oxi-piridacina. Aquí se emplea la p-amino-benzolsulfonamida convenientemente en forma de una sal metálica, tal como de una sal alcalina, ó se trabaja en presencia de agentes de condensación básicos que formen tales sales, tal como, por ejemplo, potasa libre de agua.
- 25.

En los procedimientos arriba mencionados se

3 11 MAR.



2 483 3 1

- pueden producir los materiales iniciales también bajo las condiciones de reacción o, después de su obtención emplearse sin aislamiento. Así es, por ejemplo, posible reaccionar p-amino-benzolsulfonamida con 3,6-dicloro-ó
5. 3,6-dibromo-piridacina e hidrolizar el producto sin aislamiento, o transformar la 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-cloro- ó bromo-piridacina en los compuestos 6-alcoxi- ó alquilomercapto, de los cuales, según las condiciones de reacción, en presencia de agentes hidrolizantes se puede formar la 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina.
- 10.

- De la nueva sulfonamida se pueden obtener sales en la forma usual, tal como las sales de alcali, alcali-terroso, por ejemplo, sales cálcicas o magnésicas o sales de aluminio.
- 15.

- La invención abarca también aquellas modificaciones del procedimiento en las cuales se emplean como materiales iniciales los productos intermedios que se obtienen en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
- 20.

Los materiales iniciales son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

- La sulfonamida obtenida según el presente procedimiento se puede emplear como medicamento, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán el nuevo producto, en caso dado en forma de su sal, en mezcla con un material vehículo orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parenteral
- 25.



- rel o local. Como tales entran en consideración aquéllas materias que no reaccionen con el nuevo compuesto, tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estea-
rato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes ben-
zílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, coles-
terina y otros vehículos medicinales conocidos. Los pre-
parados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo,
en forma de tabletas, grageas, polvo, cremas, ungüentos,
supositorios o en forma líquida como soluciones, suspen-
siones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas
y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes
de conservación, estabilización, humectación o emulsión.
Así mismo pueden contener otras materias terapéuticamente
valiosas. Los nuevos preparados contienen por ejemplo
entre 1 y 90% de la nueva sulfonamida o de sus sales,
ventajosamente de aproximadamente un 10 hasta aproxima-
damente un 85% para administración oral y de aproxima-
damente un 10 hasta aproximadamente un 30% para empleo
local.
20. La nueva sulfonamida se puede emplear así-mismo
en mezcla con el alimento animal, por ejemplo alimento
para gallinas, o en mezcla con los usuales agentes de
alargamiento y dilución como adición a los alimentos
animales.
25. La invención se describe en los siguientes ejemplos
sin que con ello se tenga la intención de limitar el objeto
y alcance de la invención. Las temperaturas están indica-
das en grados Celsius.

EJEMPLO 1



- 143 g. de 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-cloro-piridacina se calientan bajo adición de 900 g. de sosa caústica al 30% y 600 cm³. de agua durante 24 horas a 100-105°. Después de enfriar a 20° y filtración con carbón purificador se precipita el producto introduciendo y agitando la solución de reacción alcalina en 700 g. de ácido acético glacial. La 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina precipitada se recristaliza de ácido acético glacial después de aspirar, lavar con agua fría y sacar. Funde a 243-244°. Se puede transformar en forma usual en sus sales alcalinas, alcalinoterrosas o aluminicas.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2.

- Calentando durante 24 horas 15,7 g. de 3-(p-nitro-benzolsulfonamido)-6-cloro-piridacina en 90 g. de sosa caústica al 30% y 60 cm³. de agua a 100-106°, enfriando, filtrando con carbón purificador, vertiendo el filtrado en 70 g. de ácido acético glacial, filtrado en vacío de la precipitación, lavado con agua fría y secado se obtiene la 3-(p-nitro-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina que se hidriza en 600 cm³. de ácido acético glacial a temperatura de ambiente con carbón de paladio al 10% como catalizador. Después de haberse consumido la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra, en caliente, en vacío del catalizador y se evapora en vacío. El residuo se vuelve a recristalizar de ácido acético glacial. De esta manera se obtiene la 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina del punto de fusión 243-244° descrita en el ejemplo 1.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 3.

248331 31



5. Una solución de 15 g. de 3-(p-amino-benzolsulfo-
namido)-6-metilomercapto-piridacina en 90 g. de sosa cáus-
tica al 30 % y 60 cm³ de agua se calienta durante 24 horas
a 100-105°. Después de enfriar a 20° y filtración con car-
bón purificador se precipita el producto mediante agita-
ción de la solución de reacción alcalina en 70 g. de
ácido acético glacial. La 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-
6-oxi-piridacina se recristaliza de ácido acético glacial,
después de aspirar, lavar con agua fría y secar. Funde a
10. 243-244° y es idéntica a los productos obtenidos en el ejem-
plo 1.

EJEMPLO 4.

15. Una solución de 17 g. de 3-(p-acetilamino-benzol-
sulfonamido)-6-cloro-piridacina en 90 g. de sosa cáustica
al 30% y 60 cm³. de agua se calienta durante 24 horas a
100-105°. Después de enfriar a 20° y filtración con carbón
purificador se precipita el producto por introducción y
agitación de la solución de reacción alcalina en 70 g. de
ácido acético glacial. La 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-
20. oxi-piridacina precipitada se aspira, se lava con agua
fría, se seca y se recristaliza de ácido acético glacial.
Funde a 243-244° y es idéntico al producto descrito en el
ejemplo 1.

EJEMPLO 5.

25. 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina se
elabora con almidón de trigo y una pasta de ácido silícico
coloidal y almidón hidrolizado a una masa ligeramente plás-
tica y se granula. Después de secar a 50° se elabora el
granulado al tamaño usual. Como capa exterior se agrega.



almidón de maranta, estearato de magnesio y talco y se forman tabletas en la forma usual. De esta manera se preparan tabletas del siguiente contenido.

5.	3-(p-amino-benzosulfonamido)- 6-oxi-piridacina	500 mg
	Acido silíceico coloidal + almidón hidrolizado	30 mg
	Almidón de trigo	30 mg
	Almidón de maranta	40 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
10.	Talco	20 mg
		<hr/>
		625 mg

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del
15. invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solici-
20. tudes de patente presentadas en Suiza con fecha 28 de abril de 1958 bajo el nº 58.876 y con fecha 19 de febrero de 1959 bajo el nº 69.786, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia
25. del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de una nueva sulfonamida de la serie piridacínica"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de una



nueva sulfonamida de la serie piridacínica, caracterizado porque se preparan la 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina y sus sales.

5. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque en los compuestos de la fórmula



10. donde X representa el grupo amínico y un resto transformable en éste, e Y un resto transformable en el grupo oxi, y cuando X representa un resto transformable en el grupo amínico, también significa el mismo grupo oxi, en secuencia arbitraria y simultáneamente los restos transformables en el grupo amínico libre u oxi, se transforman en estos grupos y p-aminobenzolsulfonamida se reacciona con 3-halogeno-6-oxi-piridacina y, si se desea, la 3-p-aminobenzolsulfonamido-6-oxi-piridacina se transforma en sus sales y las sales obtenidas de la misma en el compuesto libre.
- 15.
- 20.

25. 3ª.- Procedimiento según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se emplean aquellos materiales iniciales de la fórmula indicada en la reivindicación 2ª, donde X es el grupo amínico o un resto transformable en el grupo amínico por reducción, hidrólisis y tratamiento con amoníaco.

30. 4ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizándose porque se emplean aquellos materiales iniciales de la fórmula indicada en la reivindicación 2ª, donde Y significa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo.



5. 5^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizándose porque se emplean aquellos materiales iniciales de la fórmula indicada en la reivindicación 2^a donde Y significa un grupo mercapto libre, un grupo oxo o un mercapto sustituido.

10. 6^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque se reacciona p-amino-benzol-sulfonamida en forma de una sal, y también en presencia de agentes de condensación formadores de tales, con 3-halógeno-6-oxi-piridacina.

7^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 4^a caracterizándose porque como material inicial se emplea 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-cloro-piridacina.

15. 8^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 7^a caracterizándose porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan, y también el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

20. 9^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 8^a, caracterizándose porque los materiales iniciales se forman bajo las condiciones de reacción y también después de su obtención se emplea sin aislamiento.

25. 10^a.- Procedimiento para la obtención de un agente de forraje animal, caracterizándose porque al forraje se le agrega 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina o un sal de la misma.

11^a.- Procedimiento para un alimento de aves, caracterizándose porque al alimento se le agrega -

248331

31 MAR 1959



3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina o una sal de la misma.

12^a.- Procedimiento para la obtención de un aditivo al forraje caracterizándose porque al aditivo se le agrega 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina o una sal de la misma.

13^a.- Procedimiento para la obtención de un aditivo a los alimentos de aves, caracterizándose porque al aditivo se le agrega 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-6-oxi-piridacina o un sal de la misma.

14^a.- Procedimiento para la obtención de una nueva sulfonamida de la serie piridacínica; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de once hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 MAR 1959
CIBA, Société Anonyme.

J. BOMEZ AGEBA Y MOUET
P.P.