

259.469



194 JUN 10 1967

259469

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en BERLIN N
65, Müllerstrasse, 170/172, (Alemania);
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOLSULFONAMIDA
DE ACCION PROLONGADA".-

.....

5 Se ha descubierto que se pueden obtener nuevos
derivados de benzolsulfonamida de acción prolongada si
a los ácidos benzolsulfónico, benzolsulfénico o sulfínico,
cuyo núcleo en la posición p está sustituido por un grupo
amino u otro traspasable al mismo, en forma de derivados
ácidos susceptibles de reacción, se les traspasa como de
costumbre a combinaciones de 2-(p-aminobenzolsulfonamido)-
5-alcoxipirimidina por reacción con 2-halógeno-5-alcoxipiri-
midina o 2-amino-5-alcoxipirimidina, o bien con sus deri-
vados o productos previos susceptibles de reacción y, en
10 caso necesario, por oxidación ulterior en ácido sulfónico



15 y liberación del grupo amino en el anillo benzólico. Para
ello, e los ácidos benzolsulfónico, sulfénico o sulfínico
sustituidos en el núcleo se les deja reaccionar, por ejemplo
20 en forma de sus halogenuros o anhídruos, con las 2-amino-
5-alcoxi-pirimidinas, o se hace reaccionar a las benzolsulfonami-
das, sulfinamidas o sulfenamidas sustituidas en el núcleo
benzólico, con 2-halógeno-5-alcoxi-pirimidina o se hace reaccio-
nar una correspondiente benzolsulfonamida en forma de una sal
25 en la que existe como anion, con una sal de 2-trimetilamonio-
5-alcoxipirimidina (conforma a la memoria de patente suiza
Nº 308.691), o según la patente alemana Nº 971.656 se hacen
reaccionar los ácidos benzolsulfónicos sustituidos en el
núcleo benzólico, en forma de sus sulfonil-guanidinas con combi-
30 naciones de β -dicarbonilo apropiadas para la condensación de
cierre de anillo, que contengan un grupo $-\text{CO}-\text{CHX}-\text{CO}-$ y que
sean enolizables, en donde X significa un grupo alcoxi. Como ta-
les combinaciones β -dicarbonilo se pueden citar, por ejemplo,
derivados alcoxilados de malondialdehido y éster dietílico del
35 ácido metoximalónico. Después de la reacción se sustituyen
por hidrógeno los grupos hidroxil situados en caso dado en
la posición 4 y/o 6, después de lo cual, en caso necesario,
si se partió de ácidos sulfénicos o sulfínicos, se prepara el
grupo sulfónico por oxidación, y si se ha partido de un grupo
40 traspasable al grupo amino en el anillo benzólico, se libera el
grupo amino.

Las 2-sulfanilamido-5-alcoxi-pirimidinas preparadas
de esta manera pertenecen al grupo de las benzolsulfonamidas
de gran eficacia de la serie de pirimidina, y se diferencian



259464 - 6 JUL.

40 de los conocidos agentes representativos por una sustitución
del anillo de pirimidina en la posición 5 por un grupo alcoxi,
por ejemplo un grupo metoxi o un grupo etoxi. Se ha descubier-
to ahora que aquellas tienen una acción tan buena como la de
los agentes representativos más conocidos procedentes de este
45 y otros grupos parecidos de sulfonamidas, tanto en lo que res-
pecta a la profusión de su empleo como a la intensidad de su
efecto.

Esto quedó confirmado en una serie de ensayos compa-
rativos con sulfadiazina ((2-p-aminobenzolsulfonamido)-pirimidina)
50 la sustancia activa de muchos medicamentos conocidos, y con
el sulfamido-etil-tiodiazol asimismo acreditado terapéutica-
mente. Se realizaron los mismos como estudios in-vitro-en
ensayo de dilución en placas con busamagar exento de sustancias
antagonistas (2% de hidrolizado de carne "Busen", 1% de dextro-
55 sa 0,5% de cloruro sódico, agar) con adición del 5% de sangre
de caballo. Las concentraciones de sulfonamida en las placas
escendieron a 1: 10.000, 1: 30.000, 1: 100.000, 1: 300.000,
1: 1.000.000. Los diez gérmenes especificados a continuación
se señalaron como rayas de inoculación sobre cada placa de di-
60 lución.

Una paralización clara hasta completa del crecimien-
to de las bacterias se obtuvo en buena concordancia con las
combinaciones 1: 30.000 y 1: 100.000 y en algunos casos (Br.
abortus Bang, E. coli, Str. pyogenes), incluso 1: 300.000.

65 La toxicidad es del mismo orden frente a las sulfo-
namidas de la correspondiente gran actividad.



950499 16 Jul

Combinación

Dosis mortal mínima en
gr/kg rata i.v. LD/50

	2-sulfanilamido-5-metoxi-pirimidina	1,1
70	2-sulfanilamido-pirimidina (sulfadiazina)	0,9
	3-sulfanilamido-6-metoxi-piridacina	1,1
	3-sulfanilamido-2-fenil-pirazol	0,7

75 Frente a las combinaciones de pirimidina sin alcoxilar se reveló como una ventaja singular, el hecho de que en la aplicación a personas, se alcanza un contenido de nivel en sangre particularmente elevado que se mantiene durante un tiempo sorprendentemente largo. En la administración per os de 1 g de sal sódica de la 2-sulfanilamido-5-metoxi-pirimidina, se alcanzó un

80 nivel en sangre que, al cabo de 4 - 8 horas, oscila por término medio entre 4 y 5 mg/100 cm³. Con la administración por vía intravenosa, al cabo de una hora existe un nivel de más de 5 mg/100 cm³ en la sangre. En todos los ensayos realizados, el nivel en sangre era todavía, después de 24 horas, superior a

85 3mg/100 cm³ y, en parte, incluso de 4 mg/100 cm³.

Para ofrecer todavía otra comparación, se señala que para la sulfonamida más afín químicamente, la sulfadiazina, se consigue un contenido de nivel en sangre aproximadamente igual (algo mayor de 4 mg/100 cm³) solo después de la administración por vía

90 bucal de 3 x 1 g, y que después de 20 horas disminuye hasta 2 mg/100 cm³.



- 5 -

259469

6 JUL

95

La eliminación de orina de la 2-sulfenilamido-5-metoxipirimidina se produce también con la correspondiente lentitud. Después de la administración, tanto por vía bucal como intravenosa, de 1 g de la sustancia de ensayo, aquella es al cabo de 24 horas por término medio inferior al 30% de la cantidad administrada. De ahí solo está acetilada una pequeña fracción.

100

Precisamente en este último tiempo es cada vez mayor el interés demostrado por las sulfonamidas de acción prolongada, con el fin de limitar a un reducido número, que puede tener lugar en intervalos más prolongados, las molestas administraciones que con la terapéutica actual hay que repetir en períodos cortos de tiempo con el fin de mantener un nivel activo en la sangre. No era desde luego previsible el que la introducción del grupo alcoxi en la posición 5 del anillo de pirimidina de la sulfadiacida tuviese por consecuencia semejante prolongación del efecto. Particularmente sorprendente es que esta prolongación del efecto tiene lugar sin disminuir la intensidad del mismo, sobre todo si se tiene en cuenta que hasta ahora se ha intentado oportunamente llevar a cabo un gran número de sustituciones en este núcleo de pirimidina que, en la mayoría de los casos, vá unida a una pérdida de eficacia. También se ha descrito oportunamente la introducción del grupo alcoxi en la posición 4 y en la posición 6, resultando de ahí una disminución tan grande del efecto bacteriostático, que dichas sustancias parecieron ineficaces para el uso en la práctica. Confrontese al respecto por ejemplo, la publicación en el Journal. of American Chemical

105

110

115



259469

120 Soc., 1947, vol. 69, II, Pag. 3072 - 3078. Los ensayos propios realizados confirmaron también que una introducción de un grupo metoxi en la posición 4 y en la posición 6 del anillo de pirimidina de la sulfadiacina tenía por consecuencia una fuerte disminución de la eficacia.

125 La fabricación se hace según los métodos oportunamente mencionados. A este respecto se citan dos ejemplos.

Ejemplo I

(p-aminobenzolsulfamido)-5-metoxipirimidina.

130 Preparación de 2-amino-5-metoxipirimidina por condensación de éster metoximalónico con carbonato de guanidina en presencia de etilato sódico se obtiene la metoximalonilguanidina del p.f. = 300°. Por calentamiento con oxiclóruo de fósforo se traspassa esta última a 2-amino-5-metoxi-4,6-diclorpirimidina del p.f. = 216 - 217°. Por medio de polvo de cinc, calentando las
135 suspensiones de la diclorcombinación en agua, en presencia de álcalis o carbonatos, se obtiene la 2-amino-5-metoxipirimidina del p.f. = 80 - 82°/a partir de benzol/).

140 12,6 g de 2-amino-5-metoxipirimidina, 26,4 de cloruro de ácido carboxisulfanílico y 50 cm³ de piridina seca se calientan durante 30 minutos hasta 80° agitando con frecuencia al mismo tiempo. A continuación se mezcla el producto de la reacción con 200 cm³ de agua y tanto ácido clorhídrico diluido, hasta que la reacción sea ácida congo. Al producto sólido separado se le aspira, se le lava y se le seca. La 2-(p-carboxiaminobenzolsulfamido) 5-metoxi-pirimidina obtenida casi cuantitativamente
145 funde a 248 - 250°.



259469

Para la saponificación se calienta en el baño de vapor la carbetoxicombinación con 200 cm³ de lejía potásica 2n aproximadamente durante una hora hasta la solución completa. La solución enfriada se acidula con ácido acético y al producto de la precipitación se le recristaliza a partir de acetona diluida bajo adición de carbón animal. La (p-amino-benzolsulfamido)-5-metoxipirimidina obtenida con buen rendimiento, tiene el punto de fusión 211 - 212°.

150

Ejemplo II

2-(p-aminobenzolsulfamido)5-etoxipirimidina

(13,9 g de 2-amino-5-etoxipirimidina (p.f. 113 - 115° C) 26,4 g de cloruro de ácido carbetoxi-sulfanílico y 50 cm³ de piridina seca se trata en la forma que se indican en el ejemplo 1. La carbetoxicombinación obtenida tiene el punto de fusión de 240 - 241°.

160

La saponificación suministra la 2-(p-aminobenzolsulfamido)5-etoxi-pirimidina, cuya purificación se realiza por recristalización a partir de acetona bajo adición de carbón animal. Cristales incoloros del p.f. = 204 - 206°.

165

. - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzolsulfonamida de acción prolongada, caracterizado porque a los ácidos benzolsulfónico, sulfénico o sulfínico, cuyo núcleo en la posición p está sustituido por un grupo amino u otro traspasable al mismo en forma de derivados ácidos susceptibles de reacción, se les traspasa como de costumbre

170



- 8 - 259469

175 a 2-(p-aminobenzolsulfonamido)-5-alcoxipirimidinas por reacción con 2-halógeno-5-alcoxipirimidina o 2-amino-5-alcoxipirimidina, o bien con sus derivados o productos previos susceptibles de reacción y, en caso necesario, por oxidación ulterior en ácido sulfónico y/o liberación del grupo amino en el anillo benzólico.

180 2.-Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque a los ácidos benzolsulfónico, sulfénico o sulfínico sustituidos en el núcleo, se les hace reaccionar en forma de sus halógenuros o anhídruros con 2-amino-5-alcoxipirimidinas, en forma de sus amidoácidos con 2-halogeno-5-alcoxi-pirimidinas, en forma de sales alcalinas de sus amidoácidos formadas como aniones, con sales de 2-trimetilamonio-5-alcoxi-pirimidina
185 o en forma de sus sulfonilguanmidinas con combinaciones de }-dicarbonilo con la agrupación -CO-CHX-CO alcoxiledas en el átomo de carbono central y apropiadas para la condensación de cierre del anillo, eventualmente bajo sustitución subsiguiente por hidrógeno de los grupos hidroxilo en la posición 4 y/o 6 del anillo de pirimidina y en caso necesario se prepara el grupo ácido
190 sulfónico por oxidación posterior y/o se libera el grupo amino en el anillo benzólico.

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOLSULFONAMIDA DE ACCION PROLONGADA.

195 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Desciprtiva que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 de Julio de 1960