

25 9 0 1 1

P A T E N T E

259911

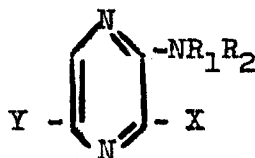
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS 3- y 3,5-  
-SUBSTITUIDOS DE 2-AMINO-PIRAZINA", a favor de la firma ita-  
liana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en Via F.  
Turati, 18 MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los nuevos compuestos de este invento son  
derivados 3- y 3,5-substituidos de 2-amino-pirazina, de  
la fórmula general



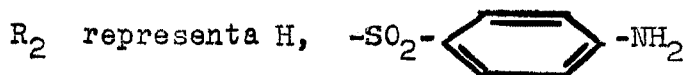
en la cual X representa Br, OCH<sub>3</sub> o OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

5.

Y representa H o Br,

R<sub>1</sub> representa H o acilo, y

25 9911



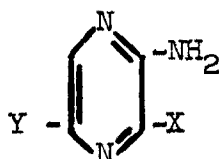
5. Se ha descubierto que algunas sulfapirazinas proporcionadas por este invento, son sustancias terapéuticamente útiles, mientras que otros compuestos del invento son valiosos como intermediarios en la preparación de sustancias terapéuticamente útiles.

Las fases del procedimiento de este invento y sus inter-relaciones mutuas están ilustradas esquemáticamente en el diagrama que se acompaña.

10. Tomando 2-amino-pirazina I como el material de partida para el invento, se ha descubierto que puede bromarse para proporcionar una nueva sustancia, 3,5-dibromo-2-amino-pirazina II, haciendo reaccionar con bromo, en presencia de un álcali o una sal alcalinotérreometálica de un ácido débil.

15. La 2-amino-pirazina I se disuelve en un disolvente polar adecuado, como el ácido acético, con no menos de 2 moles de bromo a temperatura desde  $-5^{\circ}\text{C}$  aproximadamente a  $+30^{\circ}\text{C}$  en presencia de 1-3 moles de sales alcalinas o alcalinotérreas de ácidos débiles, tales como el acetato sódico, el acetato cálcico, el formiato sódico y similares.

20. Pueden obtenerse nuevos derivados amino-pirazina de la fórmula general:



en la cual X representa  $\text{OCH}_3$  o  $\text{OEt}$ , e

Y representa Br, H,



-3- 516000

5. o sea III, 2-amino-3-metoxi-5-bromo-pirazina, y IV, 2-amino-3-metoxi-pirazina, haciendo reaccionar la 3,5-dibromo-2-amino-pirazina (II) con alcoholatos alcalinometálicos (para X = OCH<sub>3</sub> o OEt) de modo que el bromo en la posición 3 quede substituído, mientras el bromo en la posición 5 no reacciona y permanece inalterado. El bromo en la posición 5 puede ser substituído por un átomo de hidrógeno, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón; en algunos casos puede estar también presente un álcali o una amina terciaria, tal como el hidróxido sódico o potásico o la trietilamina.

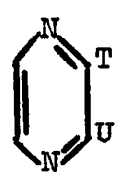
10.

El compuesto resultante puede condensarse con un halogenuro de p-acil-amino-bencensulfonilo en un disolvente tal como la piridina, en algún caso mezclado con acetona, e hidrolizando los compuestos acilamino resultantes con álcali, para dar las sulfapirazinas 3- y 3,5-substituídas que se definen en la fórmula general anterior.

15.

En otra alternativa puede fabricarse 2-amino-3-metoxi-pirazina (IV) a base de derivados de pirazina que tengan la fórmula general siguiente:

20.



en la cual T representa CONH<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, y U representa OH, Cl, OCH<sub>3</sub>, pero en la que, cuando T es NH<sub>2</sub>, U no es OCH<sub>3</sub>, y en la que un compuesto que tenga T = CONH<sub>2</sub> o CN se trata para dar T = NH<sub>2</sub> antes o después de que U = OH o Cl se trate para dar U = OCH<sub>3</sub>.

25.

Si se toma como material de partida 2-carboxi-



259911

- amido-3-hidroxi-pirazina (Ia), puede tratársele con oxiclo-  
ruro fosfórico ( $\text{POCl}_3$ ) para proporcionar 2-ciano-3-cloropi-  
razina (IIa), que puede tratarse con un alcoholato alcalino-  
metálico, tal como el metilato sódico, para formar 2-ciano-  
3-metoxi-pirazina (IIIa), la cual a su vez puede tratarse  
5. con peróxido de hidrógeno alcalino para formar 2-carboxiami-  
no-3-metoxi-pirazina (IVa), la que a su vez puede tratarse  
con un hipobromito alcalinometálico, tal como  $\text{NaOBr}$  o  $\text{KOBBr}$ ,  
para proporcionar el intermediario clave 2-amino-3-metoxipi-  
10. razina (IV); desde luego, si alguno de los intermediarios  
(Ia) - (IVa) se toma como material de partida, el interme-  
diario clave 2-amino-3-metoxi-pirazina (IV) puede prepararse  
simplemente llevando a cabo las fases del procedimiento que  
se hallan entre el material de partida y el producto (IV).
15. En otra alternativa, puede prepararse 2-amino-3-  
metoxi-pirazina (IV) a base de 2-amino-3-cloro-pirazina  
(VIIa) por la acción de un metilato alcalinometálico, tal  
como el metilato sódico.
20. Pueden prepararse compuestos de la fórmula gene-  
ral del invento en la que X es  $\text{OCH}_3$  o  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  
 $\text{R}_1$  es hidrógeno o acilo, y  
 $\text{R}_2$  es  $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHAc}$  o  $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ ,  
condensando 2-amino-pirazinas de la fórmula general del  
invento en que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son H, tal como la 2-amino-3-metoxi-  
25. pirazina (IV), con un halogenuro de p-nitro-bencen-sulfonilo,  
por ejemplo cloruro de p-nitro-bencen-sulfonilo, y eliminando  
halogenuro de hidrógeno, efectuando la reacción en un disol-  
vente tal como la piridina, en algunos casos en mezcla con  
disolventes orgánicos tales como la acetona. La posición  
30.  $\text{N}_1$  puede acilarse entonces, por ejemplo con anhídrido acé-

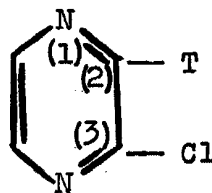
259911



tico en presencia de aminas terciarias tales como la piridina, y por último puede hidrogenarse el grupo nitro. La acilación directa de la sulfapirazina hidrogenada resultante da la correspondiente pirazina N<sub>1</sub>,N<sub>4</sub>-diacilada.

5.

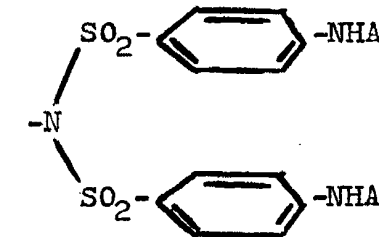
Hemos descubierto que puede fabricarse 3-metoxi-2-sulfapirazina (XIII) a base de derivados sulfapirazínicos que tengan la fórmula general siguiente:



en la cual T = NH-SO<sub>2</sub>-



-NH<sub>2</sub>



El procedimiento de este invento puede llevarse a cabo en la forma siguiente:

10.

La transformación del grupo bis-p-acetilaminobencensulfonamido en posición 2 a grupo p-aminobencensulfonamido se lleva a cabo por tratamiento con una solución acuosa (hirviente al 10-20%) de un hidróxido alcalinometálico tal como el hidróxido sódico, a elevada temperatura, de preferencia al punto de ebullición. De preferencia la solución

15.

tiene una concentración de 10-20% en peso. En estas condiciones el grupo cloro que está presenta en posición 3 no reacciona y permanece inalterado. La conversión del grupo

20.

cloro en posición 3 a grupo metoxi se efectúa con un metilato alcalino metálico tal como el metilato sódico, a temperatura de 90-130°C, de preferencia a 100-110°C. La trans-



formación simultánea del grupo bis-p-acetilaminobencensulfonamido en grupo p-aminobencensulfonamido y la conversión del grupo cloro en grupo metoxi, puede obtenerse por reacción con tres moles por lo menos de un metilato alcalinometálico tal como el metilato sódico, a la gama de temperatura de 100 a 140°C.

5.

La 2-(bis-p-acetilaminobencensulfonamido)-3-cloropirazina (Ic), preparada conforme al procedimiento descrito por F.G. McDonald y R.C. Ellingson en J.A.C.S. 69, 1947,

10.

página 1034, se transforma en 2-p-aminobencensulfonamido-3-cloropirazina (IIc) por reacción con una solución acuosa al 10-20% de hidróxido sódico, al punto de ebullición durante algunas horas. La 2-p-aminobencensulfonamido-3-cloropirazina (IIc), que puede prepararse también conforme al procedimiento descrito en la patente británica No. 612,385, se

15.

convierte a 2-p-aminobencensulfonamido-3-metoxi-pirazina (XIII) por acción de 2 moles de metilato sódico a 100-110°C durante algunas horas. La 2-p-aminobencensulfonamido-3-metoxi-pirazina (XIII) puede obtenerse directamente de (Ic)

20.

por reacción con 3 moles, por lo menos, de metilato sódico a 100-140°C durante algunas horas.

25.

El invento hace posible, por consiguiente, la síntesis de una nueva serie de derivados de sulfapirazina terapéuticamente valiosos. Estos nuevos productos son útiles en particular en la terapéutica de las infecciones bacterianas causadas por el estafilococos, el estreptococos, el pneumococos u otros agentes microbianos.

El invento se ilustra mediante los Ejemplos que siguen.



250011

E J E M P L O 1.

2-amino-3,5-dibromo-pirazina (II)

5. 112,7 cc de bromo en 375 cc de ácido acético se agregan lentamente, a temperatura de 0 a +2°C, con agitación, a una solución de 95,11 g de 2-amino-pirazina y 326,5 g de trihidrato de acetato sódico ( $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) en 1480 cc de ácido acético. Esta adición exige aproximadamente 2 a 3 horas y se efectúa en la obscuridad. Luego se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente (25-30°C)
10. durante 15 a 16 horas. Se eliminan por destilación en vacío (12-14 mm de Hg), a 35°C, 1,5 litros aproximadamente de ácido acético y el residuo pardo y viscoso se vierte en 500 g de agua helada, con agitación. Se agrega hidróxido sódico acuoso al 20% para obtener un pH = 8 y luego se
15. filtra y se seca al aire el producto. El producto secado al aire se extrae por seis veces con 150 cc de éter; las soluciones etéreas filtradas se evaporan a sequedad y el residuo (50-52 g) se cristaliza en agua caliente.  
Rendimiento: 34-36 g de II, que funde a 114°C.

20. E J E M P L O 2.

2-amino-3-metoxi-5-bromo-pirazina (III)

25. 7 g de 2-amino-3,5-dibromo-pirazina (II) se hierven durante 9 horas en una solución metanólica de metilato sódico (obtenida a base de 0,65 g de Na y 18,5 cc de metanol). Enfriando se obtiene un producto cristalino, se filtra este y se lava una vez con metanol y dos a tres veces con agua  
Rendimiento: 5,4 g de III, que funde a 138°C.



259911

E J E M P L O 3.

2-Amino-3-metoxi-pirazina (IV)

5. 3 g de 2-amino-3-metoxi-5-bromo-pirazina (III) se hidrogenan, en solución metanólica a temperatura ambiente y a presión atmosférica, en presencia de 1 g de paladio sobre carbón (10%) y 0,9 g de hidróxido potásico. Cuando se ha absorbido la cantidad estequiométrica de hidrógeno, se filtra la suspensión y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se extrae con acetona, la solución acetónica se evapora y el residuo (1,8 g de IV) bruto, que funde a 75-82°C) se cristaliza en ciclohexano. Rendimiento: 1,5 g de IV puro, que funde a 85°C.
- 10.

E J E M P L O 4.

2-(p-acetilamino-bencen-sulfonamido)-3-metoxi-5-bromo-pirazina (X)

15. 2,9 g de cloruro de p-acetilamino-bencensulfonilo se agregan en pequeñas porciones, en unos 30 minutos, a una solución de 2,5 g de 2-amino-3-metoxi-5-bromo-pirazina (III) en 30 cc de piridina anhidra. Se deja reposar la solución durante 20 horas a temperatura ambiente y luego se calienta la mezcla a 60°C durante 6 horas. Se eliminan por destilación en vacío unos 25 cc de piridina y el residuo se vierte a 40 g de agua helada, con agitación. Se filtra el producto, se le lava con agua y se seca.
20. Rendimiento: 3,7 g de X, que funde a 215°-220°C. El punto de fusión de X puro (cristalizado en agua/alcohol) es de 230-233°C.
- 25.

E J E M P L O 5.

2-sulfanilamido-3-metoxi-5-bromo-pirazina (XI)

30. 2,14 g de X y 10 cc de hidróxido sódico acuoso

259911



5. al 10% se hierven durante 1 hora. La solución enfriada se acidifica ligeramente (pH = 6) con ácido clorhídrico 2n y el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 1,7 g de XI, que funde a 208-212°C. El punto de fusión del XI puro (cristalizado en alcohol) es de 212-213°C.

E J E M P L O 6.

2-(p-acetilaminobencen-sulfonamido)-3-metoxi-pirazina (XII)

10. 1,5 g de 2-amino-3-metoxi-pirazina (IV) disueltos en 15 cc de piridina anhidra, se tratan bajo refrigeración y con agitación, con 2,81 g de cloruro de p-acetilaminobencen-sulfonilo, en pequeñas porciones en el curso de unos 30 minutos. Se deja reposar la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente y luego se calienta a 50°C durante 4 horas.

15. Se concentra la solución a un tercio de su volumen, en vacío, y se vierte en agua helada, con agitación. El precipitado se filtra y se lava con agua. Se obtienen 2,21 g de XII, que funde a 218-220°C. El punto de fusión del XII puro (cristalizado en alcohol) es de 224°C.

E J E M P L O 7.

2-Sulfanilamido-3-metoxi-pirazina (XIII)

25. 1,5 g de XII y 7-8 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% se hierven durante 1 hora. La solución enfriada se acidifica ligeramente (pH = 6) con ácido clorhídrico 2n acuoso, y se filtra el producto. Rendimiento: 1,25 g de XIII, que funde a 175°C.

E J E M P L O 8.

2-Ciano-3-cloro-pirazina (IIa) de (Ia)

30. Una mezcla de 20 g de 2-carboxiamido-3-hidroxi-

259911



5. pirazina (preparada conforme a F.L. Muehlmann y A.R. Day, procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 78, 1956, página 242) y 85 cc de oxiclорuro fosfórico ( $\text{POCl}_3$ ) se calienta lentamente a  $100^\circ\text{C}$ . La reacción se inicia a unos  $80-90^\circ\text{C}$  con desprendimiento de cloruro de hidrógeno. La solución se mantiene a  $100^\circ\text{C}$ , durante dos horas. Luego se enfría la solución a temperatura ambiente y se la vierte lentamente en agua helada. El producto se extrae con cloroformo, se evapora el extracto orgánico hasta sequedad, en vacío, y se obtiene un residuo cristalino de 14 g de (IIa), que funde a  $48^\circ\text{C}$ .

E J E M P L O 9.

2-Ciano-3-metoxi-pirazina (IIIa) de (IIa)

15. 19 g de 2-ciano-3-cloro-pirazina (IIa) se agregan a temperatura ambiente a una solución metanólica de metilato sódico (obtenida a base de 3,13 g de sodio metálico y 75 cc de metanol anhidro). Se desarrolla una reacción exoterma con precipitación de cloruro sódico. Se hierve la suspensión durante dos a tres horas, luego se filtra y el precipitado de cloruro sódico se lava con metanol. Se agrega ácido acético (si es necesario) para tener un pH neutro, y la solución metanólica se evapora en vacío hasta sequedad. Se agrega agua fría al residuo y se filtra el producto. Se obtienen 16,5 g de (IIIa), que funde a  $56^\circ\text{C}$ .

20. E J E M P L O 10.

2-Carboxiamido-3-metoxi-pirazina (IVa) de (IIIa).

25. Una mezcla de 10 g de (IIIa) y 140 cc de peróxido de hidrógeno acuoso al 5%, la cual se ha alcalinizado con hidróxido sódico 2n a  $\text{pH} = 9$ , se calienta a  $50-55^\circ\text{C}$  y se mantiene durante 4 horas a esa temperatura, con agitación.
- 30.



✓ - 25991

Luego se enfria la mezcla y se la extrae con cloroformo. El extracto se evapora hasta sequedad. Se obtienen 9 g de (VIa), que funde a 146°C.

EJEMPLO 11.

5. 2-amino-3-metoxi-pirazina (IV) de IVa)

5,4 g de 2-carboxiamido-3-metoxi-pirazina (IVa) se agregan a una solución acuosa de hipobromito sódico, obtenida añadiendo 1,93 cc de bromo a una solución de 11,86 g de hidróxido potásico en 140 cc de agua a 0°C. La mezcla se agita durante 2 horas a 80°C, y luego se evapora en vacío hasta pequeño volumen. Se agrega cloruro de hidrógeno hasta que la mezcla se vuelve ácida. Al cabo de 10-20 minutos, se alcaliniza la solución con amoníaco concentrado a pH = 9 y se extrae el producto (IV) con cloroformo. Después de evaporar el cloroformo, se obtienen 3,13 g de (IV), que funde a 84-85°C.

10.

15.

EJEMPLO 12.

2-Amino-3-metoxi-pirazina (IV) de (VIIa)

70 mg de 2-amino-3-cloro-pirazina (preparada conforme a F.L. Muehlmann y A.R. Day, procedimientos descrito en J. Am. Chem. Soc. 78, 1956, página 243) se agregan a una solución metanólica de metilato sódico (cantidad estequiométrica) a temperatura ambiente. Se hierve la solución durante 12 horas, luego se filtra el cloruro sódico y se evapora en vacío el filtrado. El residuo se trata con agua fría, se filtra y se lava con agua. El producto (IV), que funde a 85°C, se obtiene en rendimiento teórico.

20.

25.

EJEMPLO 13.

2-(p-nitrobencen-sulfonamido)-3-metoxi-pirazina (XIV)

44,4 g de cloruro de p-nitrobencensulfonilo se

30.

259911



5. agregan, en el curso de 20 a 30 minutos, a una solución de 25 g de 2-amino-3-metoxi-pirazina (IV) disueltos en 200 cc de piridina anhidra, enfriada a 0°C. Luego se agita la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Se calienta la solución a 60°C y se mantiene a esta temperatura durante 8 a 10 horas. Luego se concentra en vacío la mezcla reaccional a un tercio de su volumen original y se la vierte lentamente en 500 cc de agua helada, con agitación. Se filtra el producto y se le lava con agua (50 g, punto de fusión a 183-186°C). El producto puro (XIV), cristalizado en alcohol/acetona, funde a 197°C.

E J E M P L O 14.

2-(N<sub>1</sub>-acetil-p-nitrobencen-sulfonamido)-3-metoxi-pirazina (XV)

15. 38 g de (XIV) se añaden a una mezcla de 83 cc de piridina y 33,5 cc de anhídrido acético. Se mantiene la solución a 95°C durante 45 a 60 minutos y se vierte en 400 cc de agua helada, con agitación. Se filtra el producto, se le lava primeramente con hidróxido sódico acuoso diluido y frío y luego con agua hasta neutralidad.
20. Rendimiento: 40 g, que funden a 175-185°C.

El producto puro (XV), cristalizado en alcohol/acetona, funde a 187°C.

E J E M P L O 15.

2-(N<sub>1</sub>-acetil-sulfanilamido)-3-metoxi-pirazina (XVI)

25. 7 g de (XV), disueltos en 120 cc de dioxano, se hidrogenan a temperatura ambiente y presión atmosférica, con agitación, en presencia de 5 g de paladio sobre carbón al 10%. Al cabo de 8 a 9 horas está terminada la hidrogenación. Se filtra el catalizador y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se cristaliza en ace-
- 30.



13.2583.1

tona. Se obtienen 1,5 g de producto puro (XVI), que funde a 199°C.

Por concentración de las aguas madres, se recuperan otros 1,5 g de producto (XVI), que funde a 190-195°C.

5. E J E M P L O 16.

2-p-aminobencensulfonamido-3-cloro-pirazina (IIc) de (Ic)

10. Una mezcla de 26 g de 2-(bis-p-acetilaminobencensulfonamido)-3-cloro-pirazina (Ic) y 10,4 g de NaOH en 70 cc de agua, se calienta durante 2 horas. Se enfria la solución, se la decolora y se la acidifica con ácido acético. El producto (IIc) se filtra y se seca.

Punto de fusión = 156-158°C. Rendimiento: 75%.

E J E M P L O 17.

3-Metoxi-sulfapirazina (XIII) de (IIc)

15. Una mezcla de 6 g de 2-p-aminobencensulfonamido-3-cloro-pirazina (IIc) y 1,2 g de sodio disueltos en 100 cc de metanol, se calienta a 110°C durante 15 horas. Se enfria la solución, se la neutraliza, se concentra y luego se trata el residuo con agua y ácido acético. El producto (XIII) se filtra y se seca.

20. Punto de fusión = 169-172°C. Rendimiento = 86%.

E J E M P L O 18.

3-Metoxi-sulfapirazina (XIII) de (Ic)

25. 26 g de (Ic) se añaden a una solución de 5,75 g de sodio disueltos en 150 cc de metanol. Se calienta la mezcla a 120°C durante 15 horas, se neutraliza luego con ácido acético, se concentra y el residuo se trata con ácido acético acuoso. El producto (XIII) se filtra y se seca.

Punto de fusión = 168-172°C. Rendimiento = 82%.

30. Los datos farmacológicos de algunas de las

259911



sulfapirazinas de este invento se ilustran por medio de las tablas siguientes.

5. La table 1 muestra la dosis mínima en mcg/cc (dosis mínima inhibidora-MID-) del compuesto (XIII) que inhibe el crecimiento de los mencionados microorganismos, en comparación con las de la sulfametoxi-piridazina (SMP) y la sulfapirazina (SP).

10. Las pruebas de la actividad terapéutica se efectuaron sobre ratones, infectados por inoculación intraperitoneal de suspensiones de estafilococos piógenos o D.pneumonia, o Str. haemolyticus, o estafilococos aureus. Los compuestos se administraron ya sea oral o subcutáneamente, a dosis de 12,5-100 mg/Kg y el tratamiento, que se inició inmediatamente después de la infección, se prosiguió durante 5 días. Los datos figuran en las tablas 2, 3, 4 y 5.

15. Se ha comprobado que el compuesto (XIII) está presente en la sangre a niveles sanguíneos todavía útiles terapéuticamente incluso al cabo de 48 horas. La toxicidad del producto (XIII) en comparación con las de la sulfametoxipiridazina (SMP) y la sulfapirazina (SP) figura en la tabla 6. Los compuestos se hallan en forma de sales sódicas cuando se administran intravenosamente y como tales en suspensión gomosa cuando se administran oralmente.

20. Las N<sub>1</sub>-acil-sulfapirazinas de este invento, y en particular la N<sub>1</sub>-acetil-3-metoxi-sulfapirazina (XVI), tienen una propiedad sumamente deseable en el hecho de que son insípidas, mientras las sulfapirazinas correspondientes son amargas. Esta propiedad es muy útil cuando los productos se administran a niños o animales.

25. Las sulfonamidas de este invento pueden emplearse

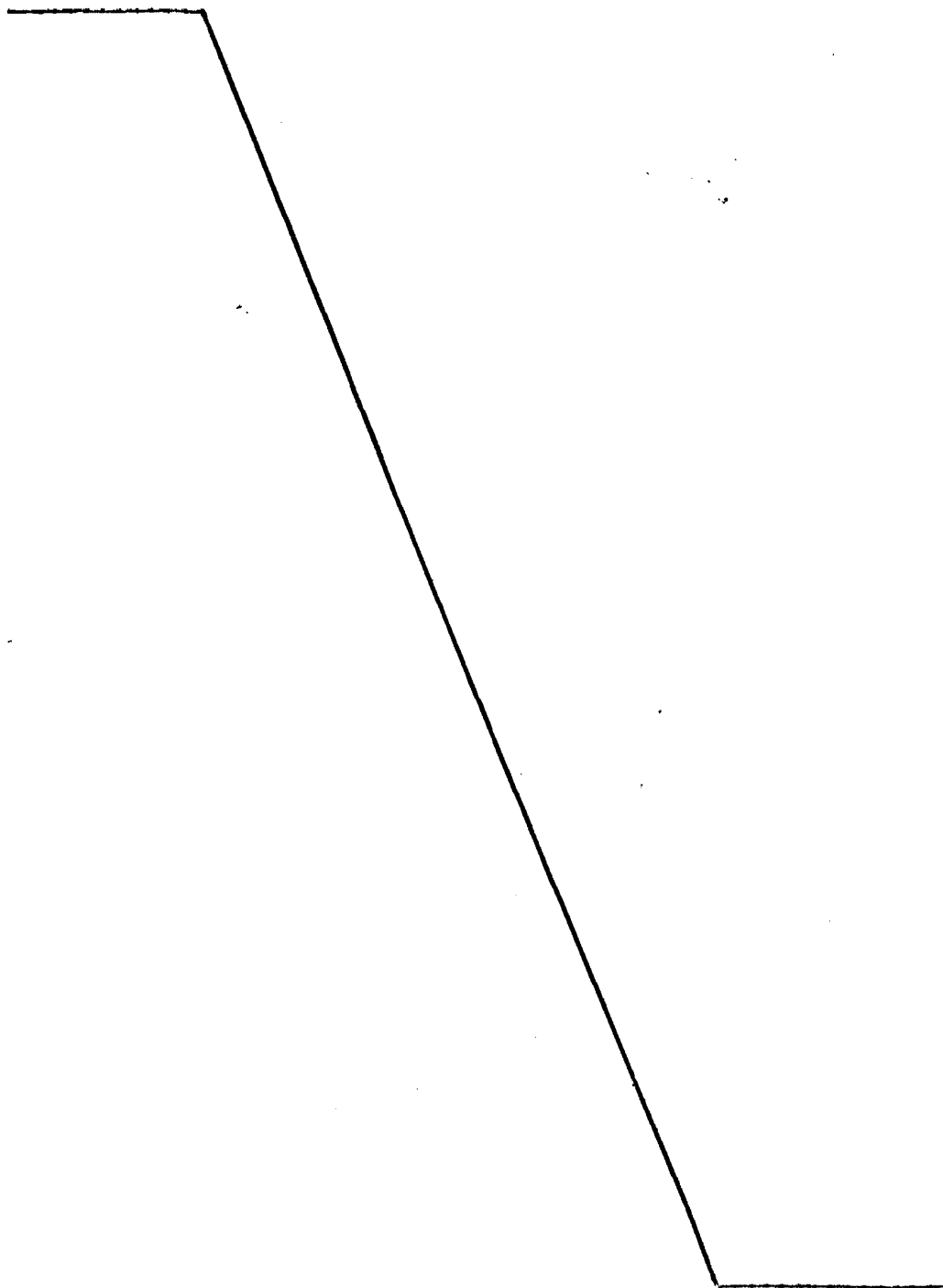
30.



15-259911

en forma de polvos, pastillas, píldoras o mezcladas en el alimento o el agua de bebida. Las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden contener también excipientes y otros ingredientes y pueden usarse ya sea solas o en combinación con otras sulfonamidas o con antibióticos.

5.





259911

TABLA 1

Microorganismos	MID (mcg/ml)		
	XIII	SMP	SP
Staph. aureus 114	26	51	25
id. resistente a la Neomicina	24	48	50
" " " Catomicina	100	23	50
" " " Tetraciclina	195	55	200
" " " Clorotetraciclina	100	50	200
" " " Oxitetraciclina	148	95	200
" " " Crestomicina	190	30	200
" " " Estreptomina	210	125	150
" " " Penicilina	53	28	250
Staph. aureus 503 MB	50	48	100
N. catarrhalis	100	150	100
G. tetragena	75	22	-
S. lutea	80	25	150
S. faecalis ATCC 8043	200	155	250
S. $\beta$ -hemolyticus	200	55	200
B. subtilis ATCC 6633	100	80	100
B. anthracis	75	11	130
Co simplex	180	50	220
Mycobacterium sp. ATCC 607	50	25	70
E. coli ATCC 9637	100	6.25	150
K. pneumoniae	100	70	150
S. paratyphi B 248 K	140	150	200
S. gallinarum	125	100	200
S. flexneri var. Y	130	50	150
P. morgani	>250	>250	>250
P. vulgaris	150	50	200
P. aeruginosa	200	250	250
S. maxcescens	75	13	150



TABLA 2.

Infección: D.pneumoniae i.p.

Tratamiento: 50-10 mg/kg oralmente (TD50 = Dosis terapéutica)

	COMPUESTOS									
	Contro les	XI		XIII		SMP		SP		
Dosis (mg/kg)	-	50	100	50	100	50	100	50	100	
Indice de mortalidad al 2º día	100	0	0	0	0	0	0	16	16	
Indice de mortalidad al 10º día		83	66	66	16	75	56	92	83	
TD50 (10 g) mg/kg		165		62		120		410		

TABLA 3.

Infección: Staph. pyogenes i.p.

Tratamiento: 25-100 mg/kg oralmente (TD50 = Dosis terapéutica)

	COMPUESTOS											
	Contro les	XIII			SMP			SP				
Dosis (mg/kg)	-	25	50	100	25	50	100	25	50	100		
Indice de mortalidad al 7º día	100	75	33	0	83	50	8	100	92	58		
Indice de mortalidad al 10º día		75	41	0	83	50	16	100	66			
TD50 (10 g) mg/kg		38			50			130				



TABLA 4

259911

Infección: Str. Haemolyticus i.p.

Tratamiento: 50 mg/kg oralmente

	COMPUESTOS			
	Controles	XIII	Sulfametoxi piridazina	Sulfa- pirazi- na
Indice de mortalidad al 5º día	100	8.3	0	16
Indice de mortalidad al 10º día		25	53	66

TABLA 5

Infección: Staph. aureus

Tratamiento: 12,5-50 mg/kg  
subcutáneamente

(LT50 = tiempo medio de  
mortalidad en días)

(PD50 = dosis protectora  
del 50% de los rato-  
nes tratados durante  
7 días)

	Controles	COMPUESTOS					
		XIII			SMP		
Dosis (mg/kg)		12,5	25	50	12,5	25	50
Indice de mortalidad al 7º día	100	83	51	30	100	55	33
LT50 (días)		4,4	7	15	4	6,2	15
PD50 (mg/kg)			28			27	

TABLA 6

Productos	LD50 (g base/kg) intravenosamente	LD50 (g base/kg) oralmente
XIII	1.410	2.164
SMP	0.812	1.802
SP	0.630	10.000



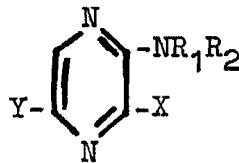
25 991 1

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridades británicas núms. 24 146 del 14 Julio 1959; 8830/60 del 14 marzo 1960; 8831/60 del 14 marzo 1960 y 14 400 del 25 abril 1960, existiendo en todas ellas unidad de invención:

5.

1. Procedimiento para la obtención de derivados 3- y 3,5-substituidos de 2-amino-pirazina de la fórmula






en la cual X representa Br, OCH<sub>3</sub> o OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Y representa H o Br,

10.

R<sub>1</sub> representa H o acilo,

R<sub>2</sub> representa H, -SO<sub>2</sub>--NH<sub>2</sub>

-SO<sub>2</sub>--NHAc o -SO<sub>2</sub>--NO<sub>2</sub>

caracterizado por tratar la 2-amino-pirazina con bromo en presencia de acetato sódico y ácido acético, produciéndose la 2-amino-3,5-dibromo-pirazina.

15.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la 2-amino-3,5-dibromopirazina producida se trata con un alcoholato alcalino metálico en condiciones tales que se produzca 2-amino-3-metoxi-5-bromo-pirazina.



3. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el 2-amino-3-metoxi-5-bromo-pirazina producido se hidrogena catalíticamente produciéndose la 2-amino-3-metoxi-pirazina.
5. 4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que se emplea un catalizador que comprende paladio sobre carbón.
10. 5. Procedimiento, según las reivindicaciones 3 y 4, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un álcali.
6. Procedimiento, según las reivindicaciones 3 y 4, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria.
15. 7. Procedimiento, según las reivindicaciones 2 y 3, en el que la 2-amino-3-metoxi-5-bromo-pirazina y/o la 2-amino-3-metoxi-pirazina se trata con cloruro de para-acetil-amino-bencensulfonilo, para la obtención de la 2-(para-acetil-amino-bencen-sulfonamido)-3-metoxi-5-bromo-pirazina y/o la 2-(para-acetil-amino-bencen-sulfonamido)-3-metoxi-pirazina.
20. 8. Procedimiento, según la reivindicación 7, en el que la 2-(para-acetil-amino-bencen-sulfonamido)-3-metoxi-5-bromo-pirazina y/o la 2-(para-acetil-amino-bencen-sulfonamido)-3-metoxi-pirazina se trata con un álcali acuoso, para la obtención de la 2-sulfanilamido-3-metoxi-5-bromo-pirazina y/o 2-sulfanilamido-3-metoxi-pirazina.
25. 9. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el cual la 2-amino-3-metoxi-pirazina obtenida, se trata con cloruro de para-nitro-bencen-sulfonilo para la obtención de la 2-(para-nitrobencen-sulfonamido)-3-metoxi-pirazina.
30. 10. Procedimiento, según la reivindicación 9, en el que la 2-(para-nitrobencen-sulfonamido)-3-metoxi-pirazina, es

259311



tratada con anhídrido acético en presencia de piridina, produciéndose la 2-(N<sub>1</sub>-acetil-para-nitrobencen-sulfonamido)-3-metoxi-pirazina,

5. 11. Procedimiento, según la reivindicación 10, en el que la 2-(N<sub>1</sub>-acetil-para-nitrobencen-sulfonamido)-3-metoxi-pirazina, es hidrogenada catalíticamente produciéndose la 2-(N<sub>1</sub>-acetil-sulfanilamido)-3-metoxi-pirazina,

10. 12. Procedimiento, según la reivindicación 11, en el cual se emplea un catalizador que comprende paladio depositado sobre carbón.

13. Procedimiento, según las reivindicaciones 11 y 12, en el que se emplea dioxano como disolvente.

15. 14. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que la 2-amino-3-metoxi-pirazina producida, es obtenida también tratando la 2-carboxi-amido-3-metoxi-pirazina, con un hipobromito alcalino-metálico.

20. 15. Procedimiento, según la reivindicación 14, en el que la 2-carboxi-amido-3-metoxi-pirazina, es preparada por la acción del peróxido de hidrógeno sobre la 2-ciano-3-metoxi-pirazina en presencia de álcali.

16. Procedimiento, según la reivindicación 15, en el que la 2-ciano-3-metoxi-pirazina, se prepara por la acción de un metoxilato alcalinometálico sobre la 2-ciano-3-halo-pirazina.

25. 17. Procedimiento, según la reivindicación 16, en el que la 2-ciano-3-halo-pirazina, se prepara por la acción de un oxihalogenuro fosfórico sobre la 2-carboxi-amido-3-hidroxi-pirazina.

30. 18. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que la 2-amino-3-metoxi-pirazina también es producida tratando la 2-amino-3-cloro-pirazina, con un metoxilato alcalinometálico

259911



en relación molar de una molécula de 2-amino-3-cloro-pirazina, por tres moléculas del metoxilato alcalinometálico.

5. 19. Procedimiento, en el que se trata 2-(bis-para-acetil-amino-bencen-sulfonamido)-3-cloro-pirazina con álcali acuoso en condiciones tales que se produzca 2-para-amino-bencen-sulfonamido-3-cloro-pirazina.

10. 20. Procedimiento, en el que se trata 2-(bis-para-amino-bencen-sulfonamido)-3-cloro-pirazina con un metoxilato alcalinometálico en condiciones tales que se produzca 2-para-amino-bencen-sulfonamido-3-metoxi-pirazina.

15. 21. Procedimiento, en el que se trata 2-(bis-para-acetil-amino-bencen-sulfonamido)-3-cloro-pirazina con un metoxilato alcalinometálico en la relación molecular de tres moléculas de metoxilato alcalinometálico por una molécula de 2-(bis-para-acetil-amino-bencen-sulfonamido)-3-cloro-pirazina en condiciones tales que se produzca 2-para-amino-bencen-sulfonamido-3-metoxi-pirazina.

22. Procedimiento para la obtención de derivados 3- y 3,5-substituídos de 2-amino-pirazina.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de veintidós hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras y acompañadas de una lámina doble de dibujos.

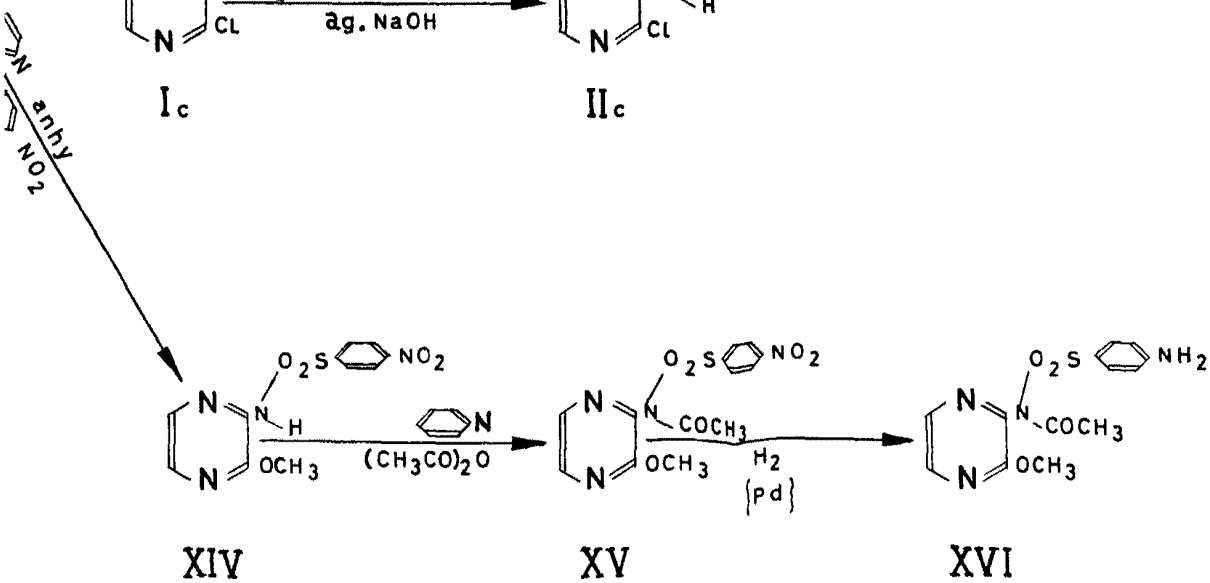
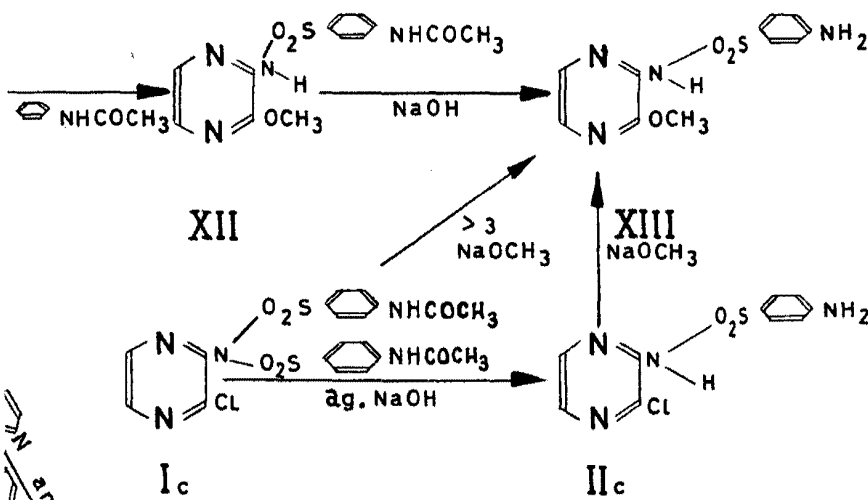
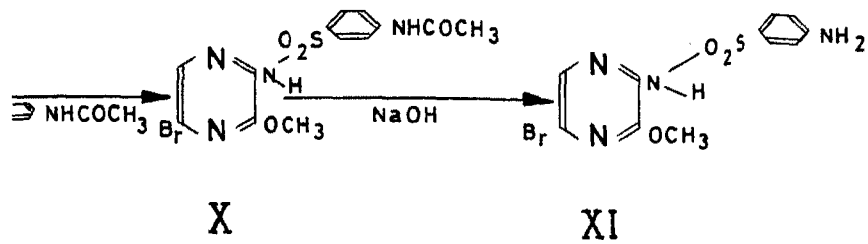
Barcelona, para Madrid, a 13 de julio de 1.960.

25. SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p. a.

JAIME ISERIS





Madrid, 13 Julio 1960  
p.p. Jaime Isern