

251064



PATENTE DE INVENCION

=====
Ref. Le A 5626-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de sulfonamidas".

=====

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

=====

Es conocido, que la 2-sulfanilamidopiridina desarrolla en el ensayo animal y en la aplicación clínica un efecto bacterioestático destacado, superior al de otras sulfonamidas. (vease por ejemplo G. Domagk, Antibiot. et Chimotherap. Fortschritte (progresos) 4 (1957).1).

5.

Como desventaja de este compuesto se ha de considerar que, debido al nivel sanguíneo de caída rápida, en su empleo terapéutico se ha de dosificar relativamente alto.

10.

Por otra parte, la eficacia quimioterapéutica



de las sulfonamidas conocidas, que conducen a un nivel sanguíneo de larga duración, es inferior a la de la 2-sulfanilamidopirimidina.

5. Se ha descubierto ahora que se obtienen sulfonamidas con una eficacia que corresponde a la de la 2-sulfanilamidopiridina, pero de efecto antibacterial de larga duración y al mismo tiempo de un nivel sanguíneo lentamente descendente, si las 2-amino-5-alcoxi-pirimidinas se reaccionan con sulfocloruro p-aciloamínico o p-nitrobenzólico en presencia de medios ligadores de ácido y el grupo que está en la posición p se transforma por hidrólisis o reducción en el grupo amínico. Las 2-amino-5-alcoxi-pirimidinas, empleadas como productos de partida, no son conocidas. Se pueden obtener por ejemplo por descloruración catalítica de la 2-amino-4,6-dicloro-5-etoxipirimidina o 2-amino-4-cloro-5-etoxipirimidina, conocidas del J. Amer. Chem.Soc. 69 (1947) 3072 I, en analogía con el procedimiento reivindicado en la patente alemana nº 870 558 o según la solicitud de patente Le A 5625 (F.29407 IVb/12p).
- 10.
- 15.
20. Como medio ligador de ácido, la piridina es preferentemente adecuada. Las 2-(4'-aminobenzolsulfonamido)-5-alcoxipirimidinas conducen en administración peroral en el animal (conejo) y en el hombre, con una excelente compatibilidad, a niveles sanguíneos de larga duración.
25. La excelente eficacia quimioterapéutica de la 2-(4'-aminobenzolsulfonamido)-5-etoxipirimidina reivindicada se desprende de los siguientes ensayos en animales.
- Ensayos en animales:
30. La 2-sulfanilamido-5-etoxipirimidina se comprobó, en ensayos comparativos en el raton infectado con estrepto-

261064

16 SEP



cocos, con la sulfanilamidopirimidina y la 6-sulfaniloamido-2,4-dimetoxipirimidina. El tratamiento de los animales se efectuó en todos los tres preparados por via oral.

5. La dosis de infección con una cepa de estreptococos β -hemolizantes del grupo serológico A estaba dimensionada de manera que los animales de control se morían en el plazo de 48 horas.

Ensayo I 24

10. Cada 10 animales se trataron antes de la infección con 1000 - 500 - 250 mg/kg peso del cuerpo, oralmente con las tres sulfonamidas a comprobar.

Ensayo I 48

15. El tratamiento se efectuó 48 horas antes de la infección. Los resultados se evaluaron 4 días después de la infección y la evaluación misma se efectuó según el método de Reed y Muench (Am.J.Hyg.27: 493 (1938)).

	1000 mg/kg		500 mg/kg		250 mg/kg	
	L 24	I 48	I 24	I 48	I 24	I 48
20. 2-sulfanilamido-5-etoxi-pirimidina	9	3	8	4	4	1
2-sulfanilamido-piridina	10	7	7	6	3	6
6-sulfanilamido-2,4-dimetoxipirimidina	5	1	3	0	5	0

Número de los animales supervivientes

25. Ensayo IIIa:

30. Grupos de cada vez 10 animales se infectaron con la cepa de estropococos β -hem. Después de la infección (aprox. 1 hora) se administraron las 3 sulfonamidas por via oral en la dosificación 250 - 100 - 50 - 10 mg/kg peso del cuerpo a ratones. 24 - 48 - 72 horas más tarde

261064



se efectuaron en todos los grupos tratamientos ulteriores con 10 mg/kg de peso del cuerpo. Los resultados se evaluaron en este ensayo terapéutico después de 8 días (según Reed y Muench).

5.

Ensayo III a

	250 mg/kg	100 mg/kg	50 mg/kg	10 mg/kg
2-sulfanilamido-5-etoxipirimidina	9	9	7	3
2-sulfanilamido-piridina	8	10	9	8
10. 6-sulfanilamido-2,4-dimetoxipirimidina	4	7	4	1

Número de los animales supervivientes

Ensayo IV

15.

Inmediatamente (aprox. 1 hora) después de la infección se trataron grupos de cada vez 10 animales oralmente con 250 - 100 - 50 - 10 mg/kg peso del cuerpo de las tres sulfonamidas - un solo tratamiento.

Los resultados de este ensayo terapéutico se evaluaron 4 respectivamente 8 días después de la infección (según Reed y Muench).

20.

	250 mg/kg		100 mg/kg		50 mg/kg		10 mg/kg	
	4 días	8 días	4 días	8 días	4 días	8 días	4 días	8 días
2-sulfanilamido-5-etoxi-pirimida	9	6	10	5	8	5	0	0
25. 2-sulfanilamido-pirimidina	7	6	6	4	8	2	2	2
6-sulfanilamido-2,4-dimetoxipirimidina	7	3	7	1	4	1	1	0

Número de los animales supervivientes

30.

El nivel sanguíneo de caída lenta y simultáneamente la reducida acetilación de la 2-sulfanilamido-5-etoxi-

261064



pirimidina se desprenden del siguiente ensayo:

Una persona de ensayo sana, de 69 kg de peso, toma una sola dosis de 14 mg/kg, en total 970 mg, per os, de 2-sulfanilamido-5-etoxi-pirimidina.

5. Contenido de sulfonamida en el plasma :

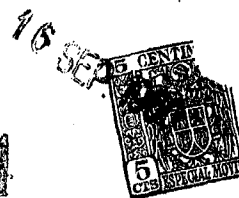
	libre	mg %	total
después de 4 horas	5,6		5,7
" " 8 "	5,4		5,6
10. " " 24 "	5,8		6,0
" " 48 "	5,6		5,8
" " 72 "	4,1		4,4
" " 96 "	3,0		3,1

Ejemplo 1

15. 21 g (0,15 mol.) de 2-amino-5-etoxipirimidina se disuelven en 160 ml de piridina pura. Enfriando con hielo se introducen, agitando, lentamente 40 g (aprox. 0,15 mol) de sulfocloruro p-carboetoxiaminobenzólico, se calienta durante 1 hora a 100° de temperatura del baño y se deja
20. reposar durante la noche a temperatura de ambiente. Después de destilar la piridina en vacío, tratamiento del residuo con ácido clorhídrico diluido, aspiración del cuerpo sedimentado cristalino y recristalización de ácido acético diluido se obtiene la 2-(4'-carboetoxiaminobenzolsulfonamido)-5-etoxipirimidina del P.F. 225°.
- 25.

- El compuesto acílico en bruto se puede saponificar sin ulterior limpieza hirviendo durante 1/2 hora con 200 ml de NaOH 2-n. Después de tratar con carbón, acidificar con ácido acético y limpiar la precipitación
30. cristalina mediante precipitación de amoniaco/ácido acético

261064



glacial o recrystalizar de ácido acético diluido se obtiene la 2-(4'-aminobenzolsulfonamido)-5-etoxipirimidina en hojitas incoloras del P.F. 199-200^o en un rendimiento de 30 g (= 68% de la teoria).

5. En forma correspondiente suministra la reacción de 2-amino-5-etoxi-pirimidina con sulfocloruro p-acetilaminobenzóico la 2-(4'-acetilaminobenzolsulfonamido)-5-etoxipirimidina del P.F. 237-239^o que, al saponificar con sosa cáustica diluida, da la 2-(4'-aminobenzolsulfonamido)-5-etoxi-pirimidina del P.F. 199 - 200^o.

Análogamente se obtiene, partiendo de la 2-amino-5-isopropoxipirimidina del P.F. 61-62^o, la 2-(4'-aminobenzolsulfonamido)-5-isopropoxi-pirimidina del P.F. 198-199^o.

15. Para obtener la 2-amino-5-etoxipirimidina, empleada como material de partida, se suspenden 21 g (0,1 mol) de 2-amino-4,6-dicloro-5-etoxipirimidina, limpiada por sublimación en vacío o recrystalización de benzol, del P.F. 182^o, en 100 ml de metanol, se agrega una solución de 35 g de carbonato potásico en 35 ml de agua y 5 g de contacto de paladio/carbonato cálcico al 1%. La mezcla de reacción se mueve o agita a temperatura de ambiente en una atmósfera de hidrógeno hasta una recepción de unos 4,8 litros. Después de aspirar el contacto se evapora el filtrado en vacío y el residuo se extrae para retirar las sales inorgánicas con cloruro metilénico. Después de secar la solución cloruro metilénica y evaporar el disolvente queda, en rendimiento casi cuantitativo, la 2-amino-5-etoxipirimidina, que, después de recrystalizar de agua, funde a 110^o.

30. El mismo compuesto se obtiene por descloruración

261064



catalítica de 2-amino-4-cloro-5-etoxipirimidina del P.F. 165^o en solución etanólica en presencia de carbón de paladio.

En forma análoga se obtiene de la 2-amino-4,6-dicloro-5-isopropoxipirimidina del P.F. 134^o la 2-amino-5-isopropoxipirimidina del P.F. 61-62^o.

Ejemplo 2

28 g (0,2 mol) de 2-amino-5-etoxi-pirimidina y 64 g (0,22 mol.) de sulfocloruro p-carbobutoxi-aminobenzóico se suspenden en 60 ml de cloruro metilénico. Agitando se gotean 18,5 g (aprox. 0,23 mol.) de piridina. Después de calentar durante 3 horas a 60-70^o se agregan 400 ml de NaOH 2-n y carbón, y se destila con vapor de agua hasta que no se obtenga más piridina. Después de acidificar con ácido acético y disolver y precipitar una vez de amoniaco acuoso/ácido acético se obtiene la 2-(4'-aminobenzolsulfonamido)-5-etoxipirimidina del P.F. 200-201^o en un rendimiento de 38,5 g = 65,5 % de la teoría.

Análogo se obtiene, partiendo de la 2-amino-5-metoxipirimidina (P.F. 89-90^o), la 2-(4'-aminobenzolsulfonamido)-5-metoxi-pirimidina del P.F. 207,5 - 209,5^o. Partiendo de la 2-amino-5-n-propoxipirimidina (P.F. 79-80^o) se obtiene la 2-(4'-aminobenzolsulfonamido)-5-n-propoxipirimidina del P.F. 209-210^o. La 2-amino-5-metoxipirimidina y la 2-amino-5-n-propoxipirimidina se obtienen según el procedimiento descrito en la solicitud de patente alemana n^o P 29407 IVb/12p.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica

261064



debe hacerse constar que en las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con fecha de 17 de septiembre de 1.959 bajo el nº F 29 408 IVb/12p y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de sulfonamidas"; caracterizándose por lo siguiente :

1. Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado, porque las 2-amino-5-alcoxi-pirimidinas se reaccionan con sulfocloruro p-acil-aminico o p-nitrobenxólico en presencia de medios ligadores de ácido y el grupo que está en la posición p se transforma, por hidrólisis o reducción en el grupo amínico.

2. Procedimiento para la obtención de sulfonamidas,; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

16 SEP. 1960

Madrid,

FABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
AA