

RAN 4440/79



296222

296222

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

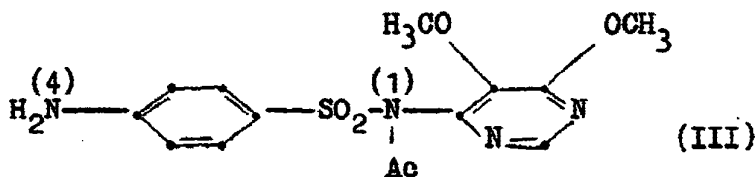
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 4-(N<sup>1</sup>-ACIL-SULFANILAMIDO)-5,6-DIMETOXI-PIRIMIDINAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA.

Este invento se refiere a 4-(N<sup>1</sup>-acil-sulfanilamido)-5,6-dimetoxi-pirimidinas y a un procedimiento para fabricarlas.

Las 4-(N<sup>1</sup>-acil-sulfanilamido)-5,6-dimetoxi-  
5. -pirimidinas de este invento tienen la fórmula



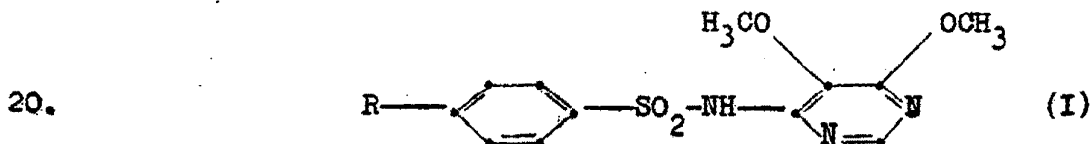


- 2 - 296222

5. donde Ac representa un radical acilo; por ejemplo, el radical acilo de un ácido carboxílico alifático de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y con uno o dieciocho átomos de carbono (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico o ácido oléico), de un ácido carboxílico aromático (por ejemplo, el ácido benzoico) o de un ácido carboxílico aralifático, como un ácido carboxílico alifático inferior de fenilo (por ejemplo, el ácido fenilacético).
- 10.

El procedimiento de este invento se lleva a cabo

15. haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



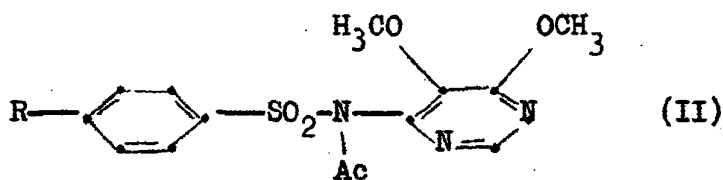
donde R es un grupo convertible en un grupo amino por reducción o hidrólisis.



296222

con un agente acilante, por ejemplo con un haluro de ácido, de preferencia el bromuro o cloruro de ácido, o con un anhídrido de ácido, para formar un compuesto N<sup>1</sup>-acilado de la fórmula

5.



10.

donde Ac tiene el mismo significado que en los compuestos de la fórmula I,

15.

y convirtiendo luego el grupo R en un grupo amino por reducción o hidrólisis, a fin de formar un compuesto de la fórmula III.

20.

Desde luego, se comprende que los haluros o anhídridos de ácido empleados en la reducción anterior se eligen tales que correspondan al radical acilo deseado, ligado al átomo de N<sup>1</sup>-nitrógeno de la fórmula III.

El grupo R de los compuestos mencionados de las fórmula I y II, que es convertible en grupo amino por reducción o hidrólisis, incluye el grupo nitro, un grupo

296222



- arilazo (como el grupo fenilazo), un grupo de la fórmula general  $-N=CH-R^1$ , donde  $R^1$  significa un grupo fenilo o un grupo fenilo substituído por alquilo o alcoxi (como por ejemplo el grupo bencilidenamino), un grupo acilamino
5. (como por ejemplo los que se han indicado para el grupo Ac de los compuestos de la fórmula III), un grupo carbalcoxi-amino o carbaralcoxi-amino (como el grupo carboetoxi- o carbobenzoxi-amino). En general, se prefieren los substituyentes R que pueden convertirse por via reductora en el
10. grupo amino (como el grupo nitro, fenilazo o bencilidenamino), pues así se mantiene intacto el grupo  $N^1$ -acilo. Cuando se usan materiales de partida con substituyentes R hidrolizables, debe considerarse si el substituyente R puede o no hidrolizarse con suficiente selectividad; es decir, sin
15. disociar simultáneamente el grupo  $N^1$ -acilo. Un substituyente R particularmente apto en este aspecto es el grupo bencilidenamino. Según se ha comprobado, este grupo puede saponificarse sencillamente a grupo amino por calentamiento suave en medio acuoscaldórico, sin que se disócie por
20. ello el grupo  $N^1$ -acilo.

Para la reducción de los substituyentes R que son convertibles a grupo amino por via reductora, es particularmente apto el hidrógeno activado catalíticamente, para lo cual pueden usarse como catalizadores, por ejemplo, los



233222

catalizadores de metal noble como el paladio.

El tratamiento del compuesto de partida de la fórmula general I con el agente acilante puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos para acilar los grupos

5. amino. De ordinario, la reacción se efectúa en presencia de agentes combinadores de ácido, como bases inorgánicas u orgánicas, en especial aminas terciarias como la piridina, etc. Con el uso de haluros de acilo como agentes acilantes, pueden emplearse las sales metálicas (como las sales alcalinometálicas o, de preferencia, la sal argéntica) de
10. las sulfonamidas de partida de la fórmula I. Además, la reacción puede efectuarse con uso o sin uso de disolventes o diluentes orgánicos, como dioxano, benceno, acetona, etc.

Las 4-(N<sup>1</sup>-acil-sulfanilamido)-5,6-dimetoxi-

15. -pirimidinas obtenidas por el procedimiento de este invento, y en especial de la 4-(N<sup>1</sup>-acétil-sulfanilamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina, se caracterizan por gran actividad antibacteriana. Complementariamente, poseen sorprendente ventaja sobre los correspondientes compuestos no acilados
20. para aplicaciones per os (por ejemplo, en forma de comprimidos o de jarabes). En particular, se ha descubierto que los compuestos en cuestión tienen características de sabor mucho mejores. Una sorprendente ventaja adicional de estos compuestos sobre los correspondientes compuestos no



296222

acilados es su tiempo de permanencia notablemente mayor en el organismo.

Los compuestos de este invento pueden usarse

como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas

5. que los contengan en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para componer las preparaciones pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina,
10. lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites, vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas, o forma líquida, por
15. ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de conservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o emulgentes, sales
20. para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

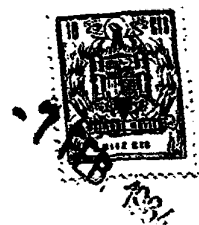


296222

E J E M P L O 1.

5. a) En un baño de vapor se calientan durante 3 horas 33 g de 4-(4'-nitro-bencensulfonamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina en 77 cc de piridina absoluta con 33 cc de anhídrido de ácido acético. Luego se evapora la solución bajo presión reducida, se trata el residuo con etanol y se filtra por succión la porción cristalina. La 4-(N<sup>1</sup>-acetil-4'-nitro-bencensulfonamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina así obtenida funde a 160-161°C después de recristalización a partir de acetoneitrilo. Rendimiento: 94% del teórico.
- 10.
15. b) 13 g del compuesto N<sup>1</sup>-acetilo anterior se hidrogenan a temperatura ambiente y presión atmosférica en 450 cc de ácido acético glacial con 13 g de carbón paladiado (5% de paladio) como catalizador. La cantidad calculada de hidrógeno es absorbida en el curso de dos horas. Después de filtración, se evapora la solución bajo presión reducida, se trata el residuo con alcohol absoluto y, una vez terminada la cristalización, se filtra por succión la 4-(N<sup>1</sup>-acetil-sulfanilamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina obtenida. El rendimiento es prácticamente cuantitativo. Punto de fusión:
20. 201-203°C (a partir de acetoneitrilo).

296222



- La 4-(4'-nitro-bencensulfonamido)-5,6-dimetoxi-  
-pirimidina empleada como material de partida puede obtener-  
se por: a) reacción de 4-amino-5,6-dimetoxi-pirimidina  
con 2 equivalentes molares de cloruro de p-nitrobencensul-  
5. fonilo o hidrólisis de la 4-(bis-4'-nitro-bencensulfonamido)-  
-5,6-dimetoxi-pirimidina resultante, o b) reacción de  
4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidina con 2 equivalentes molares  
de p-nitro-bencensulfonamida sódica y tratamiento de la  
4-(4'-nitro-bencensulfonamido)-5-metoxi-6-cloro-pirimidina  
10. resultante con metilato sódico.

E J E M P L O 2.

- a) A 55°C y agitando, se calientan durante 15 minutos  
15. 153 g de 4-(4'-bencilidenamino-bencensulfonamido)-5,6-  
-dimetoxi-pirimidina en 300 cc de piridina absoluta con  
180 cc de anhídrido de ácido acético. A 55°C de tempera-  
tura del baño, se separan por destilación bajo presión  
reducida alrededor de 360-370 cc del disolvente. Se trata  
20. el residuo con 200 cc de etanol absoluto mientras se  
enfria con hielo y se agita. Se prosigue la agitación de  
la mezcla durante 30 minutos a 20-25°C y durante una hora  
a 5°C. Luego se filtra por succión la porción cristalina.  
Se obtienen 157 g (92% de la teoría) de 4-(N<sup>1</sup>-acetil-4'-



296222

-bencilidenaminò-bencensulfonamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina, de punto de fusión 145-146°C.

- b) Se calientan a 55°C 1200 cc de etanol al 80% y, en el curso de 15 minutos, se introducen 157 g del compuesto N<sup>1</sup>-acetilo obtenido antes. Cuando todo se ha disuelto a 75°C, se hierve la solución en reflujo durante 10 minutos más. Después de enfriar la solución hasta 5°C y dejarla en reposo durante 1.1/2 horas, se filtra por succión la 4-(N<sup>1</sup>-acetil-sulfanilamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina obtenida. Punto de fusión: 201-203°C. Rendimiento: 97%.

- El radical bencilideno puede disociarse también como sigue: Se disuelven 10 g de 4-(N<sup>1</sup>-acetil-4'--bencilidenamino-bencensulfonamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina en 800 cc de metanol y se hidrogena en presencia de 5 g de carbón paladiado (al 5%) como catalizador, a temperatura ambiente y presión atmosférica. Al cabo de 2 horas se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra la mezcla resultante para separar el catalizador, se evapora el filtrado bajo presión reducida hasta un volumen de 30 cc aproximadamente y se filtra por succión la porción cristalina obtenida. Se obtienen así 6 g de 4-(N<sup>1</sup>-acetilsulfanilamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina, de punto de fusión 201-203°C.



- El derivado 4'-bencilidenamino empleado como material de partida puede obtenerse como sigue: Se tratan 124 g de 4-sulfanilamido-5,6-dimetoxi-pirimidina en 480 cc de etanol absoluto a 30°C con 120 cc de benzaldehido. Se calienta la mezcla hasta 60°C en el curso de una hora, se la trata con 250 cc de benceno y a continuación se la hierve en reflujo durante 20 minutos. Se evapora bajo presión reducida la solución, que se ha enfriado un poco, y se hace cristalizar el residuo con 100 cc de etanol absoluto. Se obtienen así 153 g (96% de la teoría) de 4-(4'-bencilidenamino-benconsulfonamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina, de punto de fusión 179-181°C.

E J E M P L O 3.

15.

Se preparan, de la manera que sigue, comprimidos y suspensiones que contienen 4-(N<sup>1</sup>-acotil-sulfanilamido)-5,6-dimetoxi-pirimidina:



296222

a) Comprimidos de 500 mg

	Substancia activa	500 mg
	lactosa	35 mg
	gelatina	3 mg
5.	almidón de maiz	40 mg
	talco	20 mg
	estearato de magnesio	2 mg
		<hr/>
	Poso total	600 mg

10.

b) Suspensión para inyección (40%)

	Substancia activa	400 mg
	Polivinilpirrolidona	200 mg
	Fosfato sódico 2H <sub>2</sub> O primario	1,45 mg
15.	Fosfato sódico secundario anhidro	1,00 mg
	Nipagine - Nipasol	1,00 mg
	agua bidestilada hasta	1,00 cc.

= . =



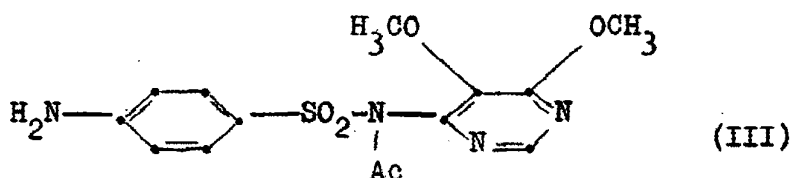
296222

N O T A .

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 1585/63, depositada el 8 de Febrero de 1.963.

5. 1. Un procedimiento para la fabricación de 4-(N<sup>1</sup>-  
-acil-sulfanilamido)-5,6-dimetoxi-pirimidinas de la  
fórmula general

10.



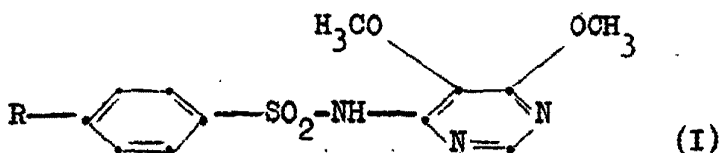
15.

donde Ac representa un grupo acilo,  
caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un com-  
puesto de la fórmula general



296222

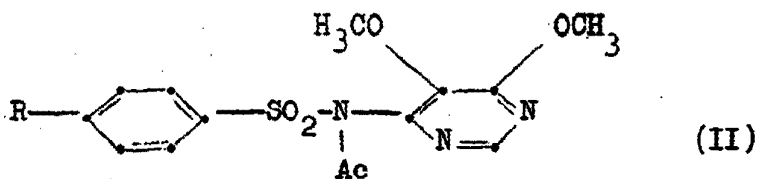
5.



10.

donde R representa un grupo convertible  
on un grupo amino por reducción o hidrólisis,  
con un agente acilante, para formar un compuesto N<sup>1</sup>-acilado  
de la fórmula general

15.



20.

donde R y Ac tienen el mismo significado  
que antes,  
y en convertir el grupo R en un grupo amino por reducción  
o hidrólisis, a fin de formar un compuesto de la fórmula  
general III.

25.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar el compuesto



**296222**

de partida de la fórmula I con un agente acetilante.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por emplearse un compuesto de partida de la fórmula I en el que R es un grupo nitro o

5. boncildonamino.

4. Un procedimiento para la fabricación de 4-(N<sup>1</sup>-  
-acil-sulfanilamido)-5,6-dimetoxi-pirimidinas.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de catorce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 de Febrero de 1.964

F.HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. A.G.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.

