

326754

P.- 31.898

Nº 71.589

U.S. 460.826



326754

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MEAD JOHNSON & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Evansville, Indiana, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-METOXI-4- \int N⁴-GLUTARIL Sulfanilamido \int QUINAZOLINA Y SUS SALES METALICAS FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES"

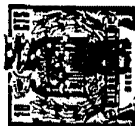
=====

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos químicos que tienen utilidad terapéutica en la prevención y el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos.

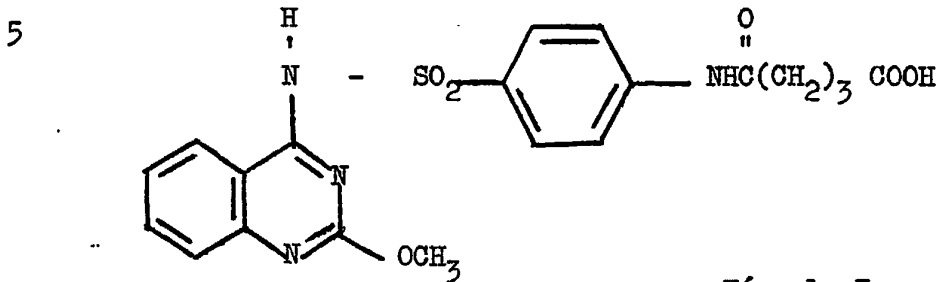
5 Más particularmente, esta invención proporciona un procedimiento para preparar los nuevos compuestos que comprenden la 2-metoxi-4- \int N⁴-glutarilsulfanilamido \int qui-

326754

14



nazolina representada por la siguiente fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones terapéuticamente útiles que contienen dichos compuestos:



Fórmula I

El procedimiento de la presente invención se caracteriza por hacer reaccionar 2-metoxi-4-sulfanilamido quinazolina con anhídrido de glutarilo para formar el compuesto de quinazolina anteriormente mencionado, que después puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable.

15

En una realización adicional de esta invención, el procedimiento se caracteriza por combinar aproximadamente de 50 a 500 miligramos del compuesto de quinazolina de la fórmula I anterior, o una de sus sales metálicas farmacéuticamente aceptables, con un vehículo farmacéutico para el mismo, para formar una composición en forma de unidad de dosificación.

20

Los nuevos compuestos preparados según la presente invención son nuevos miembros útiles y valiosos de la familia de las sulfa-drogas y poseen ventajas sustanciales. En particular, estos compuestos de la invención muestran una toxicidad deseablemente baja incluso cuando se administran oralmente o intravenosamente, y son hidro-

25

30



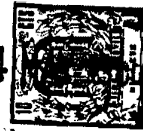
lizados lentamente in vivo para proporcionar elevadas y persistentes concentraciones en la sangre de la sulfodroga activa antibacteriana. Así, a diferencia de ciertas sulfodrogas, los compuestos de la presente invención son eminentemente adecuados para administración oral e intravenosa, siendo este último el método de administración preferido.

Los compuestos de la presente invención se administran en dosis desde aproximadamente 10 hasta 400 mg/kg de peso corporal por día. Pueden formularse convenientemente en tabletas o cápsulas que contienen desde aproximadamente 50 hasta 500 miligramos del ingrediente activo, o pueden formularse en preparaciones líquidas acuosas adaptadas para su administración intravenosa. Para este último fin pueden formularse en preparaciones que contienen desde 25 a 150 mg/ml. También pueden administrarse con otras drogas, tales como los antibióticos, incluyendo los antibióticos de macrolida, las penicilinas y las tetraciclinas, o con drogas anti-inflamatorias o antipiréticas, tales como los salicilatos, etc.

La presente invención comprende las sales metálicas farmacéuticamente aceptables del compuesto que se muestra en la fórmula I. Estas sales metálicas incluyen, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio, cinc, magnesio y aluminio. Farmacéuticamente aceptables quiere decir metales que son no tóxicos en las dosis requeridas para la administración de los productos presentes. Una especie preferida es la sal de sodio, que es rápidamente desacidada in vivo y es soluble en agua, y así particularmente adecuada para su administración intravenosa.

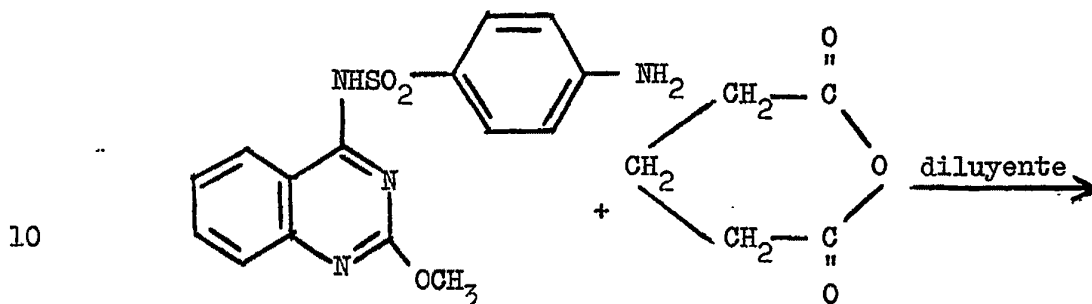
326754

14

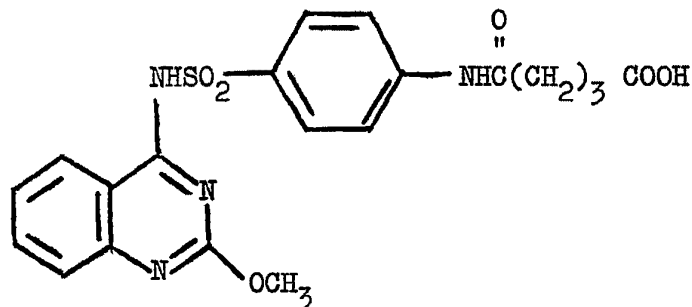


El compuesto de la fórmula I se prepara haciendo reaccionar anhídrido de glutarilo con 2-metoxi-4- N^4 -sulfanilamido quinazolina (expuesta en la Patente U.S. Nº 3.155.650), según la ecuación siguiente:

5



15



20

La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente o diluyente de reacción a temperaturas desde aproximadamente 55°C a 90°C, durante períodos que varían desde varios minutos hasta una hora o más. Pueden emplearse diversos disolventes o diluyentes de reacción, tales como ácido acético-agua, ácido propiónico-agua, acetona-agua, dimetilformamida, y similares. Un disolvente de reacción preferido es una mezcla de ácido acético glacial y agua.

25

Ejemplos específicos de la preparación del compuesto de la fórmula I y de sus sales son los siguientes:

326754

EJEMPLO I2-metoxi-4- \lceil N⁴-glutarilsulfanilamido \rceil quinazolina

Una mezcla de 2-metoxi-4-sulfanilamidoquinazoli
 5 na (5,0 gramos, 0,015 moles) y anhídrido glutárico (3,42
 gramos, 0,03 moles) en 70 mililitros de ácido acético del
 85%, se calentó en un baño de aceite con agitación. La
 temperatura de la suspensión se elevó desde 60°C hasta
 80°C en 0,5 horas. Resultó una disolución transparente, y
 10 después se separó la fuente de calor. La disolución se en
 frió se diluyó con 200 mililitros de agua. El sólido blan
 co y amorfo precipitado se separó y se secó. Se obtuvie
 ron 6,4 gramos (96%), con un punto de fusión (parcial) en
 el intervalo de 130-135°C, con fusión completa a aproxima
 15 damente 203°C.

Anál. Calculado para $C_{20}H_{20}N_4O_6S \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$:

C, 50,94; H, 4,92; N, 11,88; H₂O, 5,73

Encontrado: C, 50,82; H, 5,20; N, 12,18; H₂O, 6,76.

El material hidratado se recristalizó a partir
 20 de dimetilformamida-agua, y el material cristalino se se
 paró y se secó para dar 6,0 gramos (90%) de rendimiento).
 Este material, secado en vacío a 100°C, tenía un punto de
 fusión de 203,5-205,5°C.

Anál. Calc. para $C_{20}H_{20}N_4O_6S$: C, 54,04; H, 4,54

25 Encontrado: C, 53,95; H, 4,80

EJEMPLO IISal de sodio de la 2-metoxi-4- \lceil N⁴-glutarilsulfanilamido \rceil quinazolina

30 A una disolución de metóxido de sodio, obtenida

326754



a partir de 0,23 gramos (0,01 átomos-gramo) de sodio disueltos en 100 ml. de metanol, se añadió 2-metoxi-4- N^+ -glutarilsulfanilamido quinazolina (4,44 gramos, 0,01 moles). La disolución que se obtuvo inicialmente se transformó en una suspensión a medida que se separaba la sal de sodio. Se aislaron aproximadamente 4,5 gramos (96%) de sólido blanco, y puede emplearse en esta forma.

Alternativamente, puede prepararse convenientemente una disolución de la sal de sodio disolviendo una cantidad pesada de 2-metoxi-4- N^+ -glutarilsulfanilamido quinazolina en aproximadamente la cantidad teórica de disolución 0,5N de hidróxido de sodio, y ajustando después el pH a 7 por posterior adición de un álcali 0,5 N o de ácido clorhídrico diluido, según se requiera.

De modo similar pueden prepararse otras sales farmacéuticamente aceptables.

Una notable ventaja de los productos farmacéuticos de la presente invención es su baja toxicidad al administrarlos por vía intravenosa. El compuesto de la fórmula I, por ejemplo, en forma de su sal de sodio, cuando se administró en disolución a ratones en dosis equivalentes a 1400 mg/kg. de peso corporal, no dió como resultado la muerte de ninguno de los ratones de ensayo. Incluso a este nivel de dosis relativamente elevado, solamente un poco más del 20% de los ratones de ensayo mostró ataxia. Todos los animales de ensayo eran aparentemente normales siete horas después de la administración de la droga antibacteriana. Estos resultados son muy notables comparados con los de otras sulfa-drogas.

Después de la administración de dosis orales de



100 mg/kg de peso corporal de un compuesto de la invención, la concentración en la sangre de los ratones de ensayo del agente antibacteriano desacilado activo variaba entre aproximadamente 22 microgramos/mililitro de sangre intacta a las tres horas, y aproximadamente 51 microgramos/mililitro de sangre a las 48 horas.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 2 de Junio de 1.965, bajo el número 460.826, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE, años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar 2-metoxi-4-[N⁴-glutaril-sulfanilamido]quinazolina y sus sales metálicas farmacéuticamente aceptables, procedimiento que se caracteriza por hacer reaccionar 2-metoxi-4-sulfanilamido quinazolina con anhídrido de glutarilo.

2.- El procedimiento según el punto 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente o diluyente de reacción.

3.- El procedimiento según el punto 1, caracte-

326754



rizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente 55°C y 90°C.

5 4.- El procedimiento según los puntos 1, 2 ó 3, caracterizado porque el compuesto de quinazolina resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5.- Un procedimiento para preparar una composición en forma de unidad de dosificación, que se caracteriza por combinar aproximadamente 50 a 500 miligramos de 2-metoxi-4- $\lbrack N^4$ -glutarilsulfanilamido \rbrack quinazolina o una de sus sales metálicas farmacéuticamente aceptables, tal como se prepara por medio del procedimiento de cualquiera de los puntos 1 a 4, con un vehículo farmacéutico.

15 6.- Un procedimiento según el punto 5, que se caracteriza por formar una composición acuosa de desde aproximadamente 25 a 150 miligramos por mililitro de la sal de sodio de la 2-metoxi-4- $\lbrack N^4$ -glutarilsulfanilamido \rbrack quinazolina, tal como se prepara por el procedimiento del punto 4.

20 7.- Un procedimiento para preparar 2-metoxi-4- $\lbrack N^4$ -glutarilsulfanilamido \rbrack quinazolina y sus sales metálicas farmacéuticamente aceptables.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

326754



Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 MAY. 1966

P. A.

Alberto de Eizaburu
por Rosa

G.D.S.

M. B.