



327363

327363

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE SULFANILAMIDA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de sulfanilamida substituidos y, más particularmente, a derivados de N¹-(6-metil-4-pirimidinil)-sulfanilamida N¹-substituidos y a un procedimiento para su preparación.

5. Está ampliamente reconocido en la práctica que la

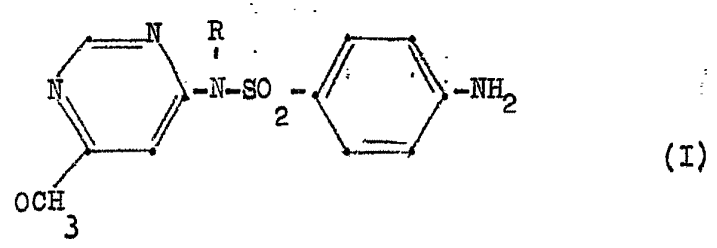


= 2 =
327363

substitución del átomo de hidrógeno N¹ de una sulfonamida
va por un grupo alquílico, por ejemplo, disminuye considera-
blemente o anula la actividad antibacteriana del compues-
to resultante.

5. Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que los
compuestos de la fórmula

10.



en la que

R es metilo, alilo o 2-propinilo,

15. y sus sales de adición con ácidos fuertes farmacéuticamente
aceptables, por ejemplo ácidos minerales como HCl, H₂SO₄, etc.,
manifiestan gran actividad antibacteriana, así como un amplio
espectro de actividad antibacteriana. Esto es un hallazgo



= 3 =

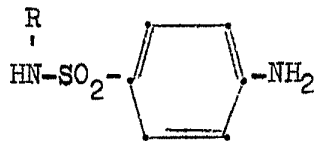
327363

muy insólito e inesperado, pues estos compuestos y sus sales parecen ser únicos en este aspecto. No se han hallado otros derivados afines de pirimidin-sulfonamida N¹-substituidos que manifiestan la gran actividad antibacteriana y/o el amplio

- 5. espectro de actividad que despliegan estos compuestos. El compuesto preferido del invento es el compuesto N¹-metilo y sus sales de adición de ácido.

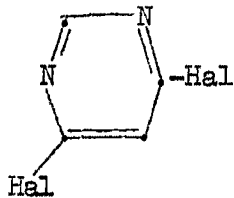
El procedimiento de este invento para preparar los compuestos de la fórmula I consiste, o bien en hacer reaccionar una sal alcalinometálica de un compuesto de la fórmula

10.



(II)

- 15. con un compuesto de la fórmula



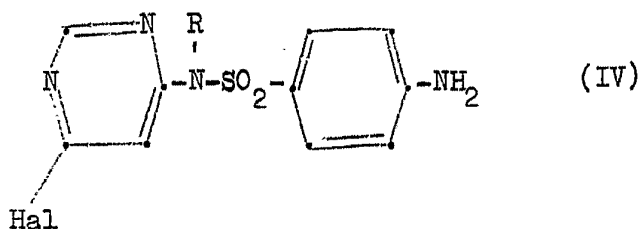
(III)



327363

en un disolvente orgánico prácticamente inerte a los reactivos, para formar un compuesto de la fórmula

5.



10.

(en estas fórmulas II, III y IV, Hal representa cloro, bromo o yodo y R tiene el significado expuesto antes),

15.

y en hacer reaccionar el compuesto resultante, de la fórmula I con un metóxido de metal alcalino, en metanol; o bien en hacer reaccionar una sal alcalinometálica de N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida con un haluro de metilo, alilo o 2-propinilo, en el que la porción de haluro representa cloruro, bromuro o yoduro, y, si se desea, en convertir el compuesto resultante, de la fórmula I, en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.



= 5 =

327363

En una modalidad de este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan así:

- Se hace reaccionar una sal de metal alcalino (de preferencia, la sal sódica) de N^1 -(R-sustituído)-sulfanilamida con 4,6-dihalopirimidina, de preferencia en cantidad aproximadamente equimolar, para formar N^1 -(6-halo-pirimidinil)- N^1 -(R-sustituído)-sulfanilamida, y este último compuesto se hace reaccionar con un metóxido de metal alcalino (de preferencia, metóxido sódico) en metanol, para obtener una N^1 -(6-metoxi-4-pirimidinil)- N^1 -(R-sustituído)-sulfanilamida de la fórmula I.
5. La 4,6-dihalopirimidina empleada en la reacción anterior es el derivado 4,6-dicloro, 4,6-dibromo o 4,6-diiodo (de preferencia, el derivado 4,6-dicloro). La reacción de la sal alcalinometálica de N^1 -(R-sustituído)-sulfanilamida con 4,6-dihalopirimidina se efectúa en un disolvente orgánico que sea prácticamente inerte para los reactivos, por ejemplo cetonas, éteres, amidas, hidrocarburos aromáticos, etc. Los ejemplos específicos incluyen la dimetilformamida, la acetamida, la acetona, el dioxano, el benceno, etc., con preferencia por la dimetilformamida.
10. No deben emplearse disolventes que contengan cantidad apreciable de agua o un alcohol, a causa de la certeza o probabilidad de que reaccionen con la sal alcalinometálica de N^1 -(R-sustituído)-sulfanilamida.
- 15.
- 20.

- Otra modalidad del procedimiento de este invento implica las operaciones siguientes:
- 25.



= 6 =
327363

- Se hace reaccionar la sal alcalinometálica (de preferencia, la sal sódica) de N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida con un haluro (es decir, un cloruro, bromuro o yoduro) de metilo, de alilo o de 2-propinilo, para formar N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-N¹-(R-sustituído)-sulfanilamida. Se emplean los mismos disolventes que en la modalidad descrita antes.
- 5.

En la descripción de los métodos anteriores, R tiene el mismo significado que en la fórmula I.

10. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes antibacterianos de la misma manera que las conocidas sulfonamidas activas que se usan corrientemente en terapéutica. Se los puede utilizar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos en que los compuestos, o sus sales, se empleen en mezcla con vehículos farmacéuticos inertes conocidos, orgánicos o inorgánicos, por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polietilenglicol, jalea de petróleo, etc., para administración enteral o parenteral. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de comprimidos, grageas, supositorios, píldoras o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y contener coadyuvantes tales como preservadores, agentes estabilizadores, agentes humectantes o agentes emulgen-
- 15.
- 20.
- 25.



= 7 =

327363

tes, sales para modificar la presión osmótica, amortiguadores, etc. Asimismo pueden contener otros materiales de actividad terapéutica.

EJEMPLO 1.

5. A una solución de 14,5 g de hidróxido sódico en 100 cc de agua, agitada y enfriada con hielo, se añaden 69 g de N¹-metilsulfanilamida. Al cabo de 15 minutos, la solución, filtrada, se evapora en vacío hasta sequedad. La sal sódica así obtenida se seca en vacío a 130°, hasta constancia de peso.

10. Se disuelven 60 g de 4,6-dicloropirimidina en 400 cc de dimetilformamida. A esta solución se agregan 70,5 g de la sal sódica de N¹-metilsulfanilamida. Se calienta la mezcla durante 4 horas a 70-80° y luego se la agita durante 8 horas a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccional, despacio, en 3 litros de agua y se la agita durante 2 horas. Se separa por filtración el producto cristalino y se le seca en vacío. Después de recristalizado en benceno-hexano, el producto, N¹-(6-cloro-4-pirimidinil)-N¹-metilsulfanilamida, funde a 118-120°.

15. Se disuelven en 650 cc de metanol 87,5 g de N¹-(6-cloro-4-pirimidinil)-N¹-metilsulfanilamida, se añade una solución de 7 g de sodio en 300 cc de metanol y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se separan los



= 8 =

327363

5. cristales por filtración, se lavan con un mínimo de metanol frío y se secan en vacío a 50°. Concentrando el filtrado, se obtiene una segunda partida de cristales. El producto combinado, N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-N¹-metilsulfanilamida, se recristaliza en metanol acuoso al 90%, con ayuda de Norite. Punto de fusión: 152-153°.

EJEMPLO 2.

10. Se suspenden en 250 cc de acetona 5,9 g de N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida, sal sódica (preparada a partir de N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida por tratamiento de ésta con NaOH), se añaden 25 cc de yoduro de metilo y se somete la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se expulsa el disolvente en vacío, se trata el residuo con metanol acuoso, se separan por filtración los cristales y se recristalizan éstos en metanol acuoso. Punto de fusión: 152-153°.

15. El punto de fusión mixto con N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-N¹-metilsulfanilamida preparada como en el ejemplo, no da ninguna depresión.

EJEMPLO 3.

20. A una solución de 74 g de N¹-alilsulfanilamida en 800 cc de etanol se añaden 8,1 g de sodio en 500 cc de etanol. Se concentra la mezcla hasta la mitad de su volumen y se añade exceso de éter. Luego se separa por filtración la sal sódica y se la seca en vacío.

31
327363



- A una solución de 30,8 g de 4,6-dicloropirimidina en 200 cc de dimetilformamida se añaden 48 g de N¹-alilfulfanilamida, sal sódica. Se calienta a 85° la mezcla resultante, durante 2 horas, y luego se la agita a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte la mezcla reaccional en 2 litros de agua y el producto semisólido que se precipita se disuelve en cloroformo y se seca sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente en vacío, se obtienen 32 g de un aceite viscoso, que se disuelve en 75 cc de metanol. A esta solución se añade una solución de 2,3 g de sodio en 25 cc de metanol y se agita la mezcla durante 18 horas a la temperatura ambiente. Después de filtrar, se elimina el disolvente en vacío y se recristaliza el residuo en metanol diluido, con ayuda de carbón activo. Se obtiene N¹-alil-N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida, que funde a 128-130°.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4.

- A una solución de 4,1 g de sodio en 250 cc de etanol se añaden 37,5 g de N¹-(2-propinil)-sulfanilamida. Se concentra la mezcla hasta la mitad de su volumen y se añade exceso de éter. Se separa por filtración la sal sódica y se la seca en vacío.
- 20.



= 10 =
327363

- A una solución de 20 g de 4,6-dicloropirimidina en 200 cc de dimetilformamida se añaden 31 g de N¹-(2-propinil)-sulfanilamida, sal sódica. La mezcla resultante se calienta a 80° durante 2 horas y luego se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtra la mezcla reaccional, se la evapora hasta sequedad, se disuelve el residuo en cloruro de metileno, se le lava a fondo con agua y se la seca sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente en vacío,
5. se obtienen 39,4 g de un aceite viscoso, que es disuelto en 250 cc de metanol. A esta solución se agrega una solución de 3 g de sodio en 100 cc de metanol y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se separa por filtración el producto precipitado, N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-N¹-(2-propinil)-sulfanilamida, y se le recristaliza en acetona-agua con ayuda de carbón activo. Punto de fusión: 171-172°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 5.

	<u>Formulación para pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
20.	N ¹ -(6-metoxi-4-pirimidinil)- N ¹ -metilsulfanilamida, N ¹ -6-metoxi-4-pirimidinil)- N ¹ -alilsulfanilamida o	
25.	N ¹ -(6-metoxi-4-pirimidinil)- N ¹ -(2-propinil)-sulfanilamida	505 mg



Almidón de maíz	29 mg
Lactosa	84 mg
Gelatina	12 mg
Talco	15 mg
5. Estearato de magnesio	5 mg

Se mezclan perfectamente el ingrediente activo, el almidón de maíz y la lactosa en equipo mezclador apropiado y se granula con una solución de gelatina al 10%. Se pasa la masa húmeda por un tamiz y se secan los gránulos durante la noche. Los gránulos secos se pasan por un tamiz y se depositan en una mezcladora apropiada. Se añaden el talco y el estearato de magnesio y se mezcla. La granulación se comprime en pastillas de un peso aproximado de 650 mg cada una, empleando troqueles de 13 mm aproximadamente de diámetro.

15. EJEMPLO 6.

Crema tópica

Por 100 g de crema

	N ¹ -(6-metoxi-4-pirimidinil)-	
	N ¹ -metilsulfanilamida,	
	N ¹ -(6-metoxi-4-pirimidinil)-	
20.	N ¹ -alilsulfanilamida o	
	N ¹ -(6-metoxi-4-pirimidinil)-	
	N ¹ -(2-propinil)-sulfanilamida	10,2 g



327363

Acido esteárico	15,0 g
Aceite mineral ligero	1,5 g
Monoestearato de sorbitan	2,5 g
Metil-paraben, de la Farmacopea norteamericana	0,08 g
5. Propil-paraben, de la Farmacopea norteamericana	0,02 g
Solución de sorbitol, N.F.	5,0 g
Monoestearato de polioxietilen-sorbitan	1,69 g
Agua destilada	67,5 g

- En un caldero de acero inoxidable y de tamaño apropiado, provisto de camisa y de agitador, se funden conjuntamente, a unos 75°C, el ácido esteárico, el aceite mineral, el monoestearato de sorbitan, el metil-paraben y el propil-paraben. A esta mezcla fundida se añade una suspensión del ingrediente activo en una solución de monoestearato de polioxietilen-
10. -sorbitan, sorbitol NF y agua destilada. Se agita la mezcla a 75°C hasta uniformidad y se reduce gradualmente la temperatura con agitación continua. Cuando la temperatura llega a 48°C, se transfiere la crema a depósitos de almacenamiento. La crema se envasa en tubos de estaño forrados de cera (pueden usarse también
15. tarros de cristales opalinos).
- 20.



⁼¹³
327363

EJEMPLO 7.

Forma líquida de dosificación oral

Se prepara como sigue una suspensión del ingrediente activo que contiene 500 mg por 5 cc:

5.	N ¹ -(6-metoxi-4-pirimidinil)- N ¹ -metilsulfanilamida, N ¹ -(6-metoxi-4-pirimidinil)- N ¹ -alilsulfanilamida o N ¹ -(6-metoxi-4-pirimidinil)-	
10.	-N ¹ -(2-propinil)-sulfanilamida	500,00 mg
	Sacarosa	2770,00 mg
	Goma de celulosa, Tipo 7LP	22,50 mg
	Solución de sorbitol N.F.	650,00 mg
	Citrato sódico U.S.P.	30,00 mg
15.	Acido cítrico U.S.P.	9,50 mg
	Sucarilo sódico	2,50 mg
	Alcohol U.S.P.	0,016 cc
	Metil-paraben U.S.P.	9,00 mg
	Propil-paraben U.S.P.	1,00 mg
20.	Aromatizante apropiado	c.s.
	Methocel U.S.P. de 100 cps	1,50 mg
	Monolaurato de sorbitan	0,17 mg
	Agua destilada	c.s. hasta 5,00 cc

= 14 =



327363

- Se disuelve en agua destilada una porción del metil-paraben y el propil-paraben. A esta solución se añaden el citrato sódico, el ácido cítrico, la sacarosa, la goma de celulosa y la solución de sorbitol N.F. y se disuelven en ella.
5. Se añade a esta solución una solución alcohólica del resto del metil-paraben y propil-paraben, más el aromatizante. Se preparan soluciones acuosas separadas de Methocel y de monolaurato de sorbitan, y se hace una pasta del ingrediente activo con las soluciones de Methocel y de monolaurato de sorbitan y agua
10. destilada. La suspensión bruta se homogeneiza y dispersa en el jarabe básico. Luego se mezcla perfectamente y homogeneiza el producto, se ajusta el volumen con agua destilada y se vuelve a mezclar perfectamente. La suspensión se agita continuamente durante el envase en frascos.

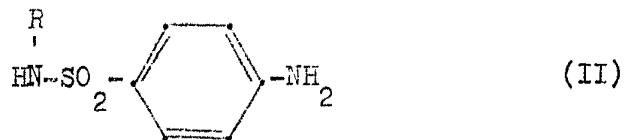


327363

N O T A

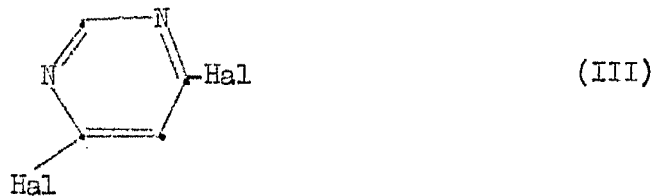
Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 460.489 del 14 de Junio de 1965:

1. Procedimiento para la preparación de derivados de sulfanilamida, caracterizado porque consiste, o bien en
5. hacer reaccionar una sal alcalinometálica de un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

10.

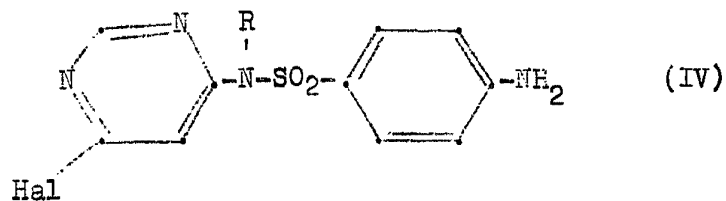




= 16 =

327363

en un disolvente organico prácticamente inerte a los reactivos,
para formar un compuesto de la fórmula



(en estas fórmulas II, III y IV,

5. R es metilo, alilo o 2-propinilo y Hal representa cloro, bromo o yodo),

- y en hacer reaccionar el compuesto resultante, de la fórmula IV, con un metóxido alcalinometálico en metanol; o bien en hacer reaccionar una sal alcalinometálica de N¹-(6-metoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida con un haluro de metilo, de alilo o de 2-propinilo, en el que la porción haluro representa cloruro, bromuro o yoduro, y, si se desea, en convertir el compuesto resultante, de la fórmula I, en una sal de ácido aceptable farmacéuticamente.
- 10.



= 17 =

327363

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el disolvente orgánico es la dimetilformamida.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que la sal alcalino-metálica usada como material de partida es la sal sódica.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula III es la 4,6-dicloropirimidina.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que el metóxido alcalinometálico utilizado para la reacción con el compuesto de la fórmula IV es el metóxido sódico.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que R es metilo.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que R es alilo.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que R es 2-propinilo.
9. Procedimiento para la preparación de derivados de sulfanilamida.

= 18 =



327363

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 18 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.


Madrid, a 31 de Mayo de 1966

5.

p.a.

JAIMÉ ISERN

E. P.



Firmado: LUIS REY PADILLA