



PATENTE DE INVENCION

Le A 9537.

328613

328613

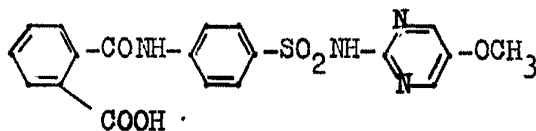
Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION
DE 2-(N⁴-FTALOIL)-SULFANILAMIDO-5-
METOXIPYRIMIDINA".

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en : LEVERKUSEN-
BAYERWERK, Alemania.

El objeto de la invención es un procedi-
miento para la obtención de la 2-(N⁴-ftaloil)-sulfa-
nilamido-5-metoxipirimidina de fórmula:



5.



o de sus sales con bases no tóxicas.

- El compuesto posee valiosas propiedades terapéuticas superiores a los demás productos de esta serie y se deberá emplear como tal o en forma de sus sales preferentemente para combatir la profilaxis de enfermedades infecciosas del intestino.
- 5.

- Para su preparación se hacen reaccionar los derivados capaces de reacción del ácido o-ftálico, especialmente el anhídrido de ácido ftálico con 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina. Como disolvente para esta reacción entran en consideración: las cetonas, tales como la acetona y la cetona metiletílica, el isopropanol, el ácido acético glacial, así como los éteres, especialmente el dioxano y el tetrahidrofurano.
- 10.
- 15.
- 20.
- En lugar de la sulfanilamida arriba mencionada, se pueden hacer reaccionar también sus sales alcalinas en disolventes inertes, tales como acetona o en agua con anhídrido del ácido ftálico. En este caso, se obtiene la sal alcalina del producto del procedimiento, que en caso dado se descompone mediante tratamiento con ácidos diluïdos.

- El producto del procedimiento pertenece a la clase de las sulfonamidas de difícil resorción, cuyo representante más conocido es el N⁴-ftaloil-sulfatiazol, que se emplea para el tratamiento de enfermedades infecciosas del intestino. El efecto de este compuesto es debido a que es solo ligeramente resorbido por el tubo digestivo y por lo tanto, puede desarrollar plenamente su actividad bacterioestática en el lugar de la infección. Esta reducida re-
- 25.
- 30.



5. sorbción cumple además la segunda exigencia impuesta a un agente de desinfección del intestino de esta clase: evita la formación de niveles sanguíneos sulfamídicos de bajo límite que, como es sabido, conduce al desarrollo de resistencia en los demás gérmenes frecuentemente existentes en el organismo y evita una carga innecesaria de los demás órganos del cuerpo debida al agente terapéutico.

10. Como medida de la utilidad de éste y otros compuestos similares es por lo tanto, su grado de resorbción de importancia esencial.

15. En la comparación que se da a continuación se enfrentan a este respecto entre sí el N⁴-ftaloil-sulfatiazol, así como el producto de la presente invención.

20. El grado de resorbción se determinó por la eficacia antibacterial de la orina de los animales tratados. Como animal de ensayo se emplearon en todos los casos las ratas blancas. La inhibición del crecimiento de las bacterias se midió según el ensayo de agujero en agar, las bacterias se agregaron por el procedimiento de colada. La medición se efectúa a los 30 minutos hasta 24 horas después de la administración oral del preparado.

Resultados

5 mg de N ⁴ -ftaloil-sulfatiazol	Tamaño del halo inhibitor en			
	mm/0,1 ml de orina			
	2h	4h	8h	24h
	después de la administración del preparado			

Staphylococcus aureus	0	26	21	0
Escherichia coli	0	17	0	0
Pseudomonas aeruginosa	0	15	0	0
Bact. Proteus	0	20	19	0

5 mg del producto del presente procedimiento en administración oral.

Staphylococcus aureus	0	0	0	0
Escherichia coli	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0
Bact. Proteus	0	0	0	0

EJEMPLO 1 :

- 280 g de 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina se suspenden junto con 155 g de anhídrido ftálico en 2 litros de acetona y se calienta durante 3 horas hasta hervir. Se deja enfriar, se aspira y se lava ulteriormente con acetona fresca. Se obtiene la 2-(N⁴-ftaloil)-sulfanilamido-5-metoxipirimidina en forma de cristales incoloros y en un rendimiento de 410 g, lo que corresponde al 95% de la teoría. Sobre el banco de calentamiento seg. Kofler sinteriza la
- 25.
- 30.

328613 - 5 -

2 JUN 1963



substancia bajo fusión parcial entre 230 y 240°C y se transforma así en la ftalimida correspondiente que funde, bajo coloración marrón, a 269 hasta 272°C.

5. Prácticamente el mismo resultado se obtiene si, en lugar de la acetona, como disolvente, se emplea metiletil cetona, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano o ácido acético glacial.

EJEMPLO 2 :

10. 30 g de sal sódica de la 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina se suspenden en 200 ml de acetona. Se agregan 15 g de anhídrido ftálico y agitando se calienta durante 3 horas hasta hervir. Después de enfriar se aspira, el producto así obtenido se disuelve en 250 ml de agua fría y la 2-(N⁴-ftalimido)-
15. sulfanilamido-5-metoxipirimidina se precipita con 100 ml de solución 1N de HCl. Se lava neutro con agua y se seca. El rendimiento asciende a 40 g, lo que corresponde al 93% de la teoría.

EJEMPLO 3 :

20. 28 g de 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina se disuelven en 250 ml de agua bajo adición de 100 ml de solución 1N de NaOH. Agitando se agregan 15,5 g de anhídrido ftálico, se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y con HCl diluido se pone ácido
25. al Congo. El producto se aspira y se lava neutro con agua. El rendimiento asciende a 40 g, lo que corresponde al 93 % de la teoría.

EJEMPLO 4 -

30. 12,5 g de 2-amino-5-metoxipirimidina se disuelven en 100 ml de piridina. Enfriando se intro-



- ducen entonces 32 g de N-(p-clorosulfonil)-fenil-ftalimida. Se agita durante la noche a temperatura ambiente y después durante una hora a 60°C. La mezcla de reacción se introduce y agita en 500 ml de solución 5N de HCl, se deja reposar durante media hora y se aspira. El producto así obtenido se disuelve en 200 ml de solución 1N de NaOH y la solución se mantiene durante una hora a 50°C. Después de solidificar se aislan 34,5 g de cristales incoloros que sinterizan entre 230 y 240°C y funden a 269 hasta 272°C.

- NOTA -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania, con fecha 2 de Julio de 1965, bajo el N° F 46 498 IVd/12 p, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 OBTENCION DE 2-(N⁴-FTALOIL)-SULFANILAMIDO-5-METOXIPIRIMIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1ª.- Procedimiento para la obtención de 2-(N⁴-ftaloil)-sulfanilamido-5-metoxipirimidina,

328613 - 7 -



caracterizado porque la 2-sulfanilamido-5-metoxi-
pirimidina o salsales alcalinas se hacen reaccionar
con anhídrido ftálico en disolventes orgánicos o en
agua.

5. 2ª.-"Procedimiento para la obtención de
2-(N⁴-ftaloil)-sulfanilamido-5-metoxipirimidina";
tal y como queda substancialmente descrito en la
presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de siete hojas, escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 JUL 1907

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ ACEDO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz