

RAN 4440/103

34 0262



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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN DE SULFONAMIDA" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La inyección simultánea de un medicamento con varios componentes de materia activa que no pueden aunarse en un solo preparado de combinación suscita problemas considerables. Aparte de la incomodidad para el paciente
5. de tener que recibir dos o más inyecciones en lugar de una sola y del gasto técnico suplementario que ello lleva consigo, existe el grave inconveniente de que la relación óptima de dosificación de los diversos componentes no puede a menudo mantenerse con suficiente exactitud. Estas consideraciones
 10. valen no sólo para las inyecciones en sí, sino también



340262

para las infusiones, por ejemplo para las infusiones continuas endovenosas gota a gota.

En la aplicación de sulfonamidas potenciadas es sumamente importante, por motivos de actividad y de

5. toxicidad, el mantenimiento de una relación definida entre la sulfonamida y el potenciador. Por lo tanto la posibilidad de administrar una composición de sulfonamida y potenciador de sulfonamida en una sola inyección es una necesidad apremiante de la práctica. Mientras que la aplicación de productos quimioterapéuticos en la medicina humana

10. se realiza muy a menudo por vía oral el tratamiento por inyección únicamente es necesario cuando interesa una acción muy rápida, el veterinario, para fines terapéuticos (a lo menos en el tratamiento inicial), prefiere la in-

15. yección a la administración oral de un medicamento. Por eso el problema en cuestión resulta particularmente agudo en la medicina veterinaria.

La preparación de soluciones inyectables que contengan en un mismo preparado a la vez sulfonamidas y potenciadores sulfonamídicos de reacción básica ha fallado hasta ahora por las particulares propiedades de solubilidad de ambos componentes. Mientras que las sulfonamidas forman sales solubles apropiadas sólo con las bases, los potenciadores sulfonamídicos de reacción básica dan sales

20. solubles apropiadas sólo con los ácidos. La mezcla de

25.



340262

soluciones de ambos componentes ocasiona precipitación, lo que imposibilita la preparación de soluciones inyectables.

Este invento se refiere a composiciones de sulfonamida y potenciador y a un procedimiento para prepararlas.

- Ahora se ha descubierto que pueden componerse preparados de combinación inyectables apropiados si se disuelve en agua una sal soluble en agua de una sulfonamida, se disuelve en un disolvente orgánico miscible con el agua y utilizable medicinalmente un potenciador sulfonamídico de reacción básica y se aunan las dos soluciones obtenidas, formando una solución límpida. Además se ha hecho la sorprendente comprobación de que tales soluciones acuosas de sulfonamida admiten la dilución con cantidades relativamente grandes de dichos disolventes orgánicos sin que se origine precipitación de sulfonamida. Aun cuando el disolvente contenga otras materias activas que sean insolubles o difícilmente solubles en agua, tales como potenciadores de la sulfonamida, dicho efecto se obtiene todavía en una amplia gama de concentración. Las concentraciones límites son fáciles de establecer por simple experimento.

El invento no se limita al empleo de determinadas sulfonamidas. Pero es esencial que éstas formen con las bases sales que sean solubles en concentración suficiente a un pH todavía compatible fisiológicamente. De ordinario, el



340262

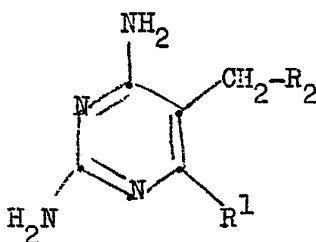
pH se halla en la escala de 8 a 11. Como sustancias formadoras de sales son aptas, por ejemplo, todos los álcalis (de preferencia, el hidróxido sódico), el hidróxido amónico y las aminas orgánicas, (de conveniencia alcanolaminas

5. como la etanolamina, la tri-(hidroximetil)-metilamina y, en particular, la dietanolamina).

- Sulfonamidas particularmente aptas son la 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina, el 3,4-dimetil-5-sulfanilamido-isoxazol, el 5-metil-3-sulfanilamido-isoxazol, 10. la 2,4-dimetoxi-6-sulfanilamido-pirimidina y/o la 4,6-dimetil-2-sulfanilamido-pirimidina.

- El campo de los potenciadores sulfonamídicos ha adquirido en los últimos años mucha importancia y el desarrollo no parece terminado todavía. Actualmente tienen 15. primordial interés los potenciadores sulfonamídicos básicos que incluyen el grupo de los derivados pirimidínicos de la fórmula general

20.



donde R_1 es hidrógeno o alquilo inferior (en especial, metilo o etilo), mientras que

25. R_2 es un grupo arílico, en particular un radical fenílico substituido por uno o más grupos de

340262



alcoxilo inferior (en particular, metoxilo e isobutoxilo), amino, nitro, alquilo inferior (en particular, metilo), trifluorometilo e hidroxilo y/o átomos de halógeno (en especial, cloro).

5. Potenciadores preferidos son la 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-pirimidina, la 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina, la 2,4-diamino-5-(3,4,6-trimetoxi-bencil)-pirimidina, la 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-6-metil-bencil)-pirimidina y/o la 2,4-diamino-5-(4-cloro-bencil)-6-etil-pirimidina.
- 10.

Las expresiones "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior" se usan aquí para denotar grupos alquílicos o alcoxílicos con 6 átomos de carbono a lo sumo y de cadena lineal o ramificada.

15. Para la realización del procedimiento de este invento, la sal de la sulfonamida se disuelve, de conveniencia, en la menor cantidad posible de agua. Como es lógico, se puede combinar la operación de formar la sal con la operación de preparar la solución. De ordinario, la concentración de sulfonamida se halla, respecto a la composición entre 1% y 40% aproximadamente (todos los porcentajes indicados en esta descripción se entienden porcentajes en peso respecto a volumen) y con ventaja entre 10 y 30% aproximadamente.
- 20.

- El potenciador sulfonamídico se disuelve, de conveniencia con calentamiento, en un disolvente orgá-
- 25.



340262

nico miscible con el agua y utilizables en Medicina. Ejemplos de disolventes de esta índole son los éteres polietilenglicólicos de alcohol tetrahidrofurfurílico con unos tres moles de óxido de etileno por mol de alcohol, la dimetil-

5. formamida, el sulfóxido de dimetilo, la dimetilacetamida, la dietilacetamida, el 1,2-propilenglicol, el di-(1,2-propilenglicol) y el 1,3-butilenglicol. Disolventes que han demostrado muy buena aptitud son el glicerinformal (25 % de 4-hidroximetil-1,3-dioxolano y 75% de 5-hidroxi-1,3-dioxano) y los polietilenglicoles que contienen de 2 a 15 grupos de óxido de etileno (en particular, el dietilenglicol).

15. La concentración de potenciador, respecto a la composición, se halla de ordinario entre 1 y 10% aproximadamente, y, con ventaja, entre 1 y 5% aproximadamente.

En la composición, el contenido de agua es ordinariamente de un 5 a 50%, y el contenido de disolvente orgánico, de un 30 a 80%.

20. Para lograr ciertas propiedades especiales (por ejemplo, aumento de la acción conservadora, rebaja de la viscosidad, mejora de la estabilidad, mejora de la compatibilidad por adición de componentes de anestesia local) está muchas veces indicado agregar materias coadyuvantes complementarias (por ejemplo, etanol, alcohol ben-



340262

cílico, hidroxianisol butílico, sulfitos, etc.).

Como se comprende, las composiciones obtenibles según este invento pueden emplearse también por vía oral (por ejemplo, como aditivo al agua de bebida).

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

5.

EJEMPLO 1.

Se preparan las soluciones siguientes:

- 10.
- a) En 20 cc de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 75°C, 10 g de 2,4-dimetoxi-6-suldanilamido-pirimidina, 0,3 g de dietanolamina y 1,3 g de hidróxido sódico.
- 15.
- b) En una mezcla de 10 g de alcohol absoluto, 10 g de dimetilacetamida y 45 g de poliglicol (400) se disuelven, con calentamiento a 75°C, 2 g de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-6-metil-bencil)-pirimidina.

20.

Se mezclan las dos soluciones, a) y b), y luego se completa hasta 100 cc con poliglicol (400) (polietilenglicol con un peso molecular medio de 400) y se filtra estérilmente.



340262

EJEMPLO 2.

Se preparan las soluciones siguientes:

5. a) En 20 cc de agua destilada, se disuelven, con calentamiento a 60°C, 10 g de 5-metil-3-sulfanilamido-isoxazol y 4,2 g de dietanolamina.

10. b) En una mezcla de 10 g de alcohol absoluto, 10 g de dimetilacetamida y 45 g de poliglicol (400) se disuelven, con calentamiento a 75°C, 2 g de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-5-metilbencil)-pirimidina.

Se mezclan las dos soluciones, a) y b) y luego se completa hasta 100 cc con poliglicol (400) y se filtra con esterilidad.

15. EJEMPLO 3.

Se preparan las soluciones siguientes:

20. a) En 12 g de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 60°C, 20,4 g de 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina, 2,7 g de hidróxido sódico y 0,3 g de dietanolamina.

b) En unos 50 g de 1,2-propilenglicol se disuelven, con calentamiento a 80°C, 2 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.



340262

Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 cc con 1,2-propilenglicol y se filtra con esterilidad.

EJEMPLO 4.

5. So preparan las soluciones siguientes:

a) En 20 cc de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 60°C, 30,6 g de 5,6-dietoxi-4-sulfanilamido-pirimidina, 4,0 g de hidróxido sódico y 0,3 g de dietanolamina.

10.

b) En 45 g de poliglicol (400) se disuelven, con calentamiento a 85°C, 3 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trietoxi-bencil)-pirimidina.

15.

Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 cc con poliglicol (400) y se filtra con esterilidad.

EJEMPLO 5.

20.

So preparan las soluciones siguientes:

a) En 10 cc de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 70°C, 20,4 g de 5,6-dietoxi-4-sulfanilamido-pirimidina, 2,7 g de hidróxido sódico y 0,3 g de dietanolamina.

25.



- b) En una mezcla de 10 g de alcohol absoluto, 10 g de dietilacetamida y 45 g de poliglicol (400) se disuelven, con calentamiento a 75°C, 4,08 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

5. Se mezclan las dos soluciones, a) y b) se completa hasta 100 cc con poliglicol (400) y se filtra con esterilidad.

EJEMPLO 6.

10. Se preparan las soluciones siguientes:

- a) En 20 g de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 60°C, 21,8 g de sal sódica de 4,6-dimetil-2-sulfanilamido-pirimidina.

15.

- b) En una mezcla de 10 g de alcohol absoluto, 10 g de dietilacetamida y 40 g de poliglicol (400) se disuelven, con calentamiento a 75°C, 2,04 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

20.

Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 cc con poliglicol (400) y se filtra con esterilidad.



340262

EJEMPLO 7

Se preparan las soluciones siguientes:

5. a) En 40 cc de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 50° C, 10 g de 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina, 0,3 g de dietanolamina y 1,3 g de hidróxido sódico.
- b) Con calentamiento a 50°, se disuelven en 50 g de glicerinformal 2 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

10.

Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 cc con glicerinformal y se filtra con esterilidad.

EJEMPLO 8

15. Se preparan las soluciones siguientes:

- a) En 10 g de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 65° C, 20,4 g de 2,4-dimetoxi-6-sulfanilamido-pirimidina, 0,3 g de dietanolamina y 2,7 g de hidróxido sódico.



340262

b) En una mezcla de 10 g de alcohol absoluto, 10 g de dimetilacetamida y 45 g de dietilenglicol se disuelven, con calentamiento a 70° C, 4,08 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

5. Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 cc con dietilenglicol y se filtra con esterilidad.

EJEMPLO 9

Se preparan las soluciones siguientes:

10. a) En 10 cc de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 70° C, 20,4 g de 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina y 2,8 g de hidróxido sódico.

15. b) En una mezcla de 10 g de alcohol absoluto y 50 g de éter polietilenglicólico de alcohol tetrahydrofurfurílico (alrededor de 3 moles de óxido de etileno por mol de alcohol) se disuelven, con calentamiento a 70° C, 4,08 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

20. Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 cc con el éter citado y se filtra con esterilidad.



340262

EJEMPLO 10

Se preparan las soluciones siguientes:

5. a) En 10 cc de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 55° C, 10 g de 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina y 14 de hidróxido sódico.
- b) En 65 g de dimetilformamida se disuelve, con calentamiento a 85° C, 1 g de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-pirimidina.

10. Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 cc con dimetilformamida y se filtra con esterilidad.

EJEMPLO 11

Se preparan las soluciones siguientes:

15. a) En 10 cc de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 70° C, 20,4 g de 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina y 2,8 g de hidróxido sódico.
- b) En 60 g de di-(1,2-propilenglicol) se disuelven, con calentamiento a 70° C, 2,0 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

20. Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se



340262

completa hasta 100 cc con di-(1,2-propilenglicol) y se filtra con esterilidad.

EJEMPLO 12

Se preparan las soluciones siguientes:

5. a) En 5 g de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 75° C, 10 g de 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina, 0,2 g de dietanolamina y 1,35 g de hidróxido sódico.
 - b) En 70 g de glicerinformal se disuelve, con calentamiento a 75° C, 1 g de 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-pirimidina.
- 10.

Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 con glicerinformal y se filtra con esterilidad.

EJEMPLO 13

Se preparan las soluciones siguientes:

- a) En 20 cc de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 80° C, 40 g de 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina y 5,6 g de hidróxido sódico.
- 15.
- b) En una mezcla de 2 g de alcohol bencílico y 40 g de glicerinformal se disuelven, con calentamiento a 70° C, 2 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.
- 20.



340262

Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 cc con glicerinformal y se filtra con esterilidad.

EJEMPLO 14

5. Se preparan las soluciones siguientes:

a) En 13 g de agua destilada se disuelven, con calentamiento a 75° C, 25,5 g de 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina, 3,35 g de hidróxido sódico y 0,3 g de dietanolamina.

10. b) En una mezcla de 8 g de alcohol absoluto, 2 g de alcohol bencílico y 50 g de glicerinformal se disuelven, con calentamiento a 60° C, 5,1 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.

Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa hasta 100 cc con glicerinformal y se filtra con esterilidad.

15.

EJEMPLO 15

Se preparan las soluciones siguientes:

20. a) En 40 cc de agua destilada se disuelven, con calen-



340262

tamiento a 60° C, 10 g de 3,4-dimetil-5-sulfanilamido-isoxazol y 4 g de dietanolamina.

- b) En 50 g de glicerinformal se disuelven, con calentamiento a 60° C, 2 g de 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina.
- 5.

Se mezclan las dos soluciones, a) y b), se completa con glicerinformal hasta 100 cc y se filtra con esterilidad.



REIVINDICACIONES **340262**

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza

5. nº 6716/66 del 9 de Mayo de 1966.

1. Procedimiento para preparar una composición de sulfonamida y potenciador de la sulfonamida, caracterizado en que se disuelve en agua una sal soluble en agua de una sulfonamida, se disuelve en un disolvente orgánico miscible con el agua y utilizable en Medicina un potenciador sulfonamídico de reacción básica, y se unen las dos soluciones obtenidas, formando una solución límpida.

10.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse la sal de la sulfonamida en concentración de 1 a 40% aproximadamente, y en particular de 10 a 30% aproximadamente, y el potenciador sulfonamídico en concentración de 1 a 10 % aproximadamente, y en particular de 1 a 5% aproximadamente.

15.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, respecto al producto final, 5

20.



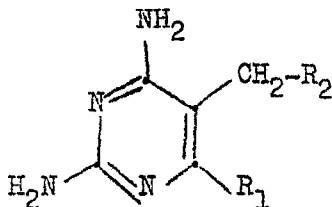
340262

a 50% aproximadamente de agua y 30 a 80% aproximadamente de disolvente orgánico.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 3, caracterizado por emplearse, en calidad de disolvente orgánico, glicerinformal o polietilenglicoles que contienen de 2 a 15 grupos de óxido de etileno.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por emplearse, en calidad de sulfonamida, 5,6-dimetoxi-4-sulfanilamido-pirimidina, 3,4-dimetil-5-sulfanilamido-isoxazol, 5-metil-3-sulfanilamido-isoxazol, 2,4-dimetoxi-6-sulfanilamido-pirimidina y/o 4,6-dimetil-2-sulfanilamido-pirimidina.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por emplearse, en calidad de potenciador de la sulfonamida, un derivado pirimidínico de la fórmula general



20. donde



340262

R_1 es hidrógeno o alquilo inferior,

y

R_2 es un grupo arílico.

7. Procedimiento según la reivindicación 6,
5. caracterizado por emplearse un derivado pirimidínico de la fórmula general indicada en la reivindicación 6, en el que el radical R_2 es un radical fenílico substituído por uno o más grupos de alcoxilo inferior (en particular, metoxilo e isobutoxilo), amino, nitro, alquilo inferior (en particular, metilo), trifluorometilo e hidroxilo y/o átomos de halógeno (en especial, cloro).
- 10.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por emplearse, en calidad de potenciador de la sulfonamida, 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-
15. pirimidina, 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-pirimidina, 2,4-diamino-5-(3,4,6-trimetoxi-bencil)-pirimidina, 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-6-metil-bencil)-pirimidina y/o 2,4-diamino-5-(4-cloro-bencil)-6-etil-pirimidina.

9. Procedimiento para preparar una composición de sulfonamida.

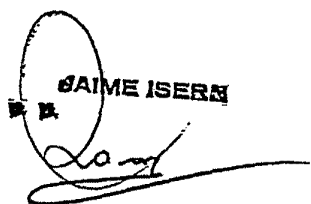


340262

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 de Mayo de 1967

p.a.



Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ