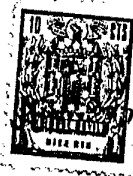


387248

16



Int. Cl. ³ : C07F//A61K

P - 46.820

Dossier N^o
846/70

Memoria descriptiva

SECCION TÉCNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C07 A61
SUBCLASE F K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SIMAFEX

entidad francesa

con domicilio en Avenue des Fours à Chaux,
Marans, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN
COMPUESTO CON ACTIVIDAD TERAPEUTICA"
(Clase Internacional C07d A61k)

387248



23 FEB 1971

5

Las sulfamidas, dotadas de propiedades terapéuticas interesantes, son difíciles de administrar. La mayoría, y sobre todo las más activas de entre ellas, son poco solubles. Sus sales de sodio se disuelven en el agua pero dan soluciones demasiado alcalinas para ser administradas al hombre, alcanzando su pH el valor de 9 e incluso sobrepasándolo. En las patentes francesas núm. 891.637 y 892.554, se ha propuesto aumentar la solubilidad de las sulfamidas combinándolas, mol a mol, con aldehidos-bisulfitos. De este modo no se pueden disolver más que algunos mg aproximadamente de sulfamida por litro.

10

15

Se ha conseguido ahora, según la invención, obtener soluciones de sulfamidas muy concentradas, que sobrepasan a veces 500 g por litro y que alcanzan corrientemente 200 g por litro a la temperatura ambiente, es decir mil veces la solubilidad obtenida en las patentes anteriormente citadas, teniendo al mismo tiempo un pH próximo a 7.

20

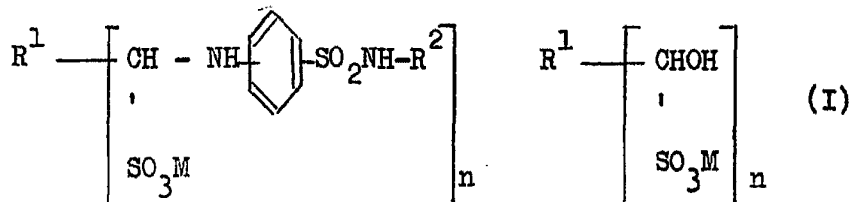
Se ha encontrado, en efecto, que de la combinación de dos moles de monoaldehido-bisulfito (o de un mol de dialdehido-bisulfito) y de un mol de sulfamida resulta un nuevo derivado, muy soluble en los disolventes deseados a un pH neutro y que tiene las propiedades farmacológicas de la sulfamida de que deriva.

25

La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de un medicamento, en particular de un medicamento antibacteriano, caracterizado porque consiste en poner en solución en un disolvente farmacéuticamente administrabable un derivado de sulfamida de fórmula:

387248

23 FEB 1964



5

en la cual n es un número entero, M un metal alcalino, R^1 tiene una valencia igual al valor de n y es un grupo alcoholo, furfurilo, piridinilo, arilo, eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes halógenos, alcoholo, alcoxi, parahidroxi o metahidroxi respecto a uno de sus enlaces con el resto de la molécula o un grupo polivalente que deriva de los grupos monovalentes precitados, R^2 es hidrógeno o un grupo pirimidilo disustituido por sustituyentes alcoholo, alcoxi, hidroxilo o por halógenos, un grupo piridazinilo, tiofurazanilo, tiazolilo o tiadiazolilo, eventualmente sustituido por uno o varios de los sustituyentes precitados.

10

15

Con preferencia, n es igual a 1 ó 2, y M es ventajosamente sodio.

20

Del mismo modo, los radicales alcoholo, las porciones alcohólicas de los radicales alcoxi y los sustituyentes polivalentes que les corresponden que figuran en la definición precitada son ventajosamente radicales inferiores, principalmente comprendidos entre C_1 y C_{12} .

25

Es preferible, en general, que R^1 sea un grupo arilo, principalmente un grupo fenilo.

Pero, por el contrario, cuando R^2 es hidrógeno, la gama de los grupos R^1 puede extenderse igualmente al hidrógeno y al radical X^3C- , siendo X un halógeno, principalmente el cloro.

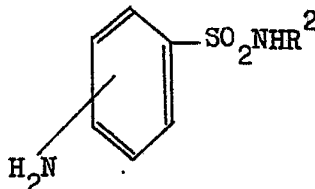
30

Los derivados (I), no sólo son muy solubles en el



agua, sino que también lo son a menudo en el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida, la dimetilacetamida, y el fosfato de trimetilo.

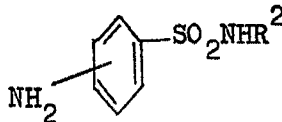
Se han obtenido resultados excelentes con los compuestos en los cuales $R^1-(CHO)_n$ es acetaldehído, vanillina, furfural, paraclorobenzaldehído, metaclorobenzaldehído, 2,4-diclorobenzaldehído, tereftaldehído, piperonal, 3,7-dimetil-7-hidroxiocetanal, parafluorobenzaldehído, glutaraldehído, un piridin-carboxaldehído, isobutiraldehído, pivaldehído, glicinaldehído o piridina-3-aldehído, y



es sulfanilamida, N1-(6-cloro 3-piridazinil)sulfanilamida, N1-(4,6-dimetil-2-pirimidil)sulfanilamida, N1-(5-metil 1,3,4-tiadiazol 2 il)sulfanilamida, N1-2-tiazolilsulfanilamida, sulfametiltiazol, sulfaetiltiazol, N1-(5-metoxi 2-pirimidil)sulfanilamida, N1-(2,4-dimetil 6-pirimidil)sulfanilamida, N1 (3,4-dimetil 5-isoxazolil)sulfanilamida, o N1-(6-metoxi-3 piridazinil)sulfanilamida.

Se pueden caracterizar estos productos por su procedimiento de preparación y por su peso molecular determinado por crioscopia, así como por su solubilidad en los disolventes precitados, especialmente en el agua.

Para preparar los derivados de fórmula 1 precitados, se hace reaccionar un mol de una sulfamida de fórmula:



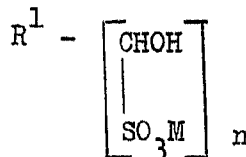
II

387248

23



con $2/n$ moles de aldehído-bisulfito de fórmula:



III

5

teniendo n , M , R^1 y R^2 los significados dados arriba.

Se efectúa con preferencia esta reacción en solución acuosa entre 50°C y 105°C , según los aldehídos y las sulfamidas de que se trate.

10

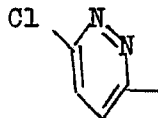
Es ventajoso ajustar en seguida el pH, que se encuentra en muchos casos ácido (estando comprendido el pH entre 4,5 y 7), a la neutralidad, porque ello no perjudica a la solubilidad, da las condiciones más deseadas para la administración del medicamento, y favorece la estabilidad del mismo.

15

Los ejemplos que siguen ilustran la invención. En todos estos ejemplos, la reacción se efectúa en un matraz de tres bocas esmerilado de vidrio pyrex, provisto de un agitador central, de un termómetro de inmersión, de un refrigerante de reflujo y de un electrodo de vidrio combinado, conectado a un medidor de pH.

20

Ejemplo 1 -



25

Se disuelven 40 g de sosa en 100 g de agua destilada. Se hace pasar a su través la cantidad teórica de gas sulfuroso (pH 4,7), y luego se añade, a temperatura inferior a 35°C , una solución de 1 mol de vanillina en 1500 g

30

387248



de agua a 80°C.

A la solución obtenida, se añaden a 40°C 0,495 moles de N₁-(6-cloro 3-piridazinil)sulfanilamida. Se lleva en 30 minutos a un reflujo suave. Se disuelve entonces la sulfamida. Se ajusta el pH, que es ahora de 5,5 a 7. Se vuelve a enfriar, se filtra y se evapora en condiciones suaves, a vacío (o por liofilización, o también por atomización).

5

Se obtiene una masa de color amarillo oscuro, cuyo color, determinado a 410 mμ en cuberta de 1 cm y en la solución de 33% es de 99 en el fotocolorímetro Lange. La solubilidad del producto, a pH 5,4, es de 53 g por 100 g de agua a 20°C y de 76 g por 100 g a pH 7.

10

Ejemplo 2 -

En lugar de la vanillina utilizada en el Ejemplo 1, se puede utilizar un mol de acetaldehído disuelto en su peso de agua.

15

Conocida la volatilidad del acetaldehído, es necesario comprobar mediante reactivos apropiados el exceso eventual del bisulfito.

20

La disolución tiene lugar a 80°C; el pH desciende a 4,7. Se ajusta el pH a 6,9, se filtra sobre negro de humo y se evapora como en el ejemplo 1.

Se obtiene una masa amarilla oscura extremadamente higroscópica que da soluciones del 33% estables cuya coloración a 410 mμ es de 5 y cuya solubilidad es superior a 200 g por 100 ml de agua.

25

Ejemplo 3 -

En lugar de la vanillina utilizada en el Ejemplo 1, se puede utilizar 1 mql de furfural introducido gota a gota sin dilución. La reacción se da por terminada a 60°C.

30

387248

23 FEB 1954



ten con agitación 19,2 g de furfural recientemente destilado entre 30 y 40°C. Se añaden luego 27,6 g de N₁-(4,6-dimetil-2-pirimidil)sulfanilamida. La disolución tiene lugar a 86°C. El pH es de 6,3. Por evaporación se obtiene un producto amarillo de aspecto cristalino soluble en agua y en sulfoxido de dimetilo en frío. Peso molecular por crioscopia: 637,6; calculado: 660,3.

5

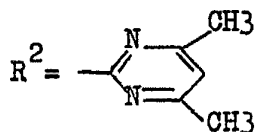
Ejemplo 8 -

Se reemplaza el furfural del ejemplo 7 por la vanillina, obteniéndose entonces una masa de color amarillo vivo cuyo color en solución al 33%, a 410 mμ en el fotocolorímetro Lange, es de 98. Peso molecular por crioscopia: 772,8; calculado: 772,8. Solubilidad en agua, superior a 150 g por 100 ml a 4°C.

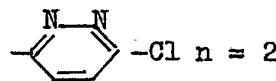
10

15

Ejemplos 9 y 10 -



6



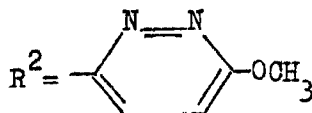
20

A 55 g de una solución de bisulfito sódico (0,2 moles), se añaden, en 15 minutos, 13,41 g de tereftaldehído entre 40 y 50°C. La masa cristaliza y se lleva a 57°C para obtener la disolución de la combinación bisulfítica. Se añaden luego 27,8 g de sulfadimerazina ó 0,2 moles de N₁-(6-cloro-3 pirimidil)sulfanilamida. La disolución tiene lugar a 101°C, y el pH es de 5,25. Se ajusta a 7 y se trata como en los ejemplos anteriores para obtener una masa cristalina gris-verde soluble en proporción de 200 g por 100 ml en agua a 80°C, y en proporción de más de 100 g por 100 ml a 4°C.

25

387248

23 FEB 1961

Ejemplo 11 -

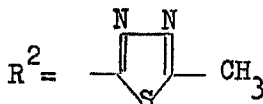
5

A una solución de 0,05 moles de bisulfito sódico, se añade una solución de 7,6 g de vanillina en 152 g de agua a 50°C.

Se añaden después 0,025 moles de N₁-(6-metoxi-3-piridazinil)sulfanilamida. La disolución es completa a 75°C. Se lleva el pH a 7 por adición de 4,0 g de una solución de sosa de riqueza 32,43%.

Por concentración, se obtiene una masa de color amarillo vivo, soluble en proporción superior al 135% en agua a 4°C.

15

Ejemplo 12 -

20

A 0,2 moles de la solución de bisulfito utilizada en el ejemplo 9, se añade una solución de 30,4 g de vanillina en 297,5 ml de agua corriente. Se añaden 50 ml de agua y se lleva a 80°C. La combinación bisulfítica se disuelve.

25

Se añade, a la misma temperatura, 0,1 mol de sulfametoxipiridazina. La disolución es rápida. El pH desciende a 5, y se lleva a 7 por adición de 30 g de una solución de sosa el 6,4%.

30

Por el tratamiento habitual, se obtiene una masa de color amarillo claro cuya solubilidad es superior al 100%



a 5°C en el agua.

Absorción de la solución al 10%: 75, a 410 mμ.

Ejemplo 19 -

5



10

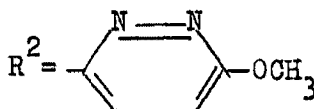
A una solución de 54 g de bisulfito que contiene 0,2 moles, se añaden 30,4 g de vanillina disuelta en 608 g de agua a 50°C.

15

Se añade, a 29°C, 0,1 mol de sulfamida. La disolución tiene lugar a 100°C. El pH es de 3,9 y se lleva a 7,3 y trata como anteriormente para obtener 78 g de un producto de color amarillo oscuro cuya coloración en las condiciones precitadas es de 95, y la solubilidad superior a 100 g/100 ml a 4°C en agua, así como en sulfóxido de dimetilo.

Ejemplo 20 -

20

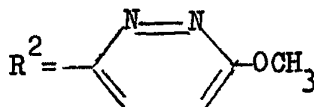


25

A 28 g de una solución de bisulfito sódico que contiene 0,1 moles, se añaden 17,2 g de 3,7-dimetil-7-hidroxioctanal entre 16 y 48°C. Se añaden después 0,05 moles de sulfamida. La disolución tiene lugar a 80°C.

El tratamiento habitual proporciona 42 g de un producto de color amarillo muy pálido cuya coloración en las condiciones precitadas es de 89 y la solubilidad en agua o en sulfóxido de dimetilo es superior a 100 g/100 ml a 4°C.

387248

Ejemplo 21 -

5

En una solución de 54 g de bisulfito sódico que contiene 0,2 moles, se vierten, en atmósfera de nitrógeno, 0,2 moles de parafluorobenzaldehído a 50°C. La combinación bisulfitica cristaliza y es necesario añadir 150 ml de agua para obtener su disolución.

10

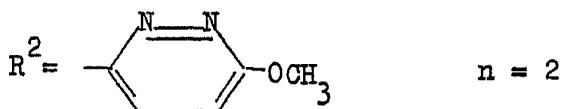
Se añaden 28 g de la sulfamida y se lleva a 72°C para obtener la disolución. El pH es entonces de 5,5.

Se trata como ordinariamente para obtener 66 g de un producto de aspecto cristalino amarillo claro cuya coloración en las condiciones precitadas es de 80; la solubilidad es superior a 100 g en 100 ml de agua o de sulfóxido de dimetilo a 4°C.

15

Ejemplo 22 -

20



Se disuelven 30,82 g de la doble combinación bisulfitica del aldehído glutárico en 90 ml de agua a 50°C.

25

Se añaden 28,02 g de la sulfamida. La disolución tiene lugar a 95°C, con pH de 4,9.

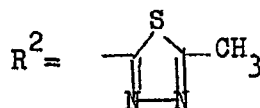
El tratamiento habitual proporciona una masa soluble en proporción mayor del 200% a 5°C en el agua y en proporción mayor del 100% a 20°C en sulfóxido de dimetilo.

387248

23 FEB 1950



Ejemplos 23 y 24 -



5 En una solución de 56,4 g de bisulfito sódico, se
vierte la cantidad equimolecular de piridina-3 carboxaldehi
do (0,2 moles); se añaden 50 ml de agua para evitar la cris
talización de la combinación bisulfítica a 36°C. Se carga
0,1 mol de sulfametiltiazol a esta temperatura y se lleva
10 progresivamente a 90°C, temperatura a la cual tiene lugar
la disolución. El pH es de 5,3; se ajusta a 7 y se trató co
mo anteriormente para obtener 68 g de un producto soluble
en proporción superior a 200 g/100 ml a 5°C en agua y en
proporción superior al 130% a 20°C en el sulfóxido de dime
15 tilo.

El mismo ensayo puede repetirse con la piridina-4
carboxaldehído. Se obtiene un resultado similar.

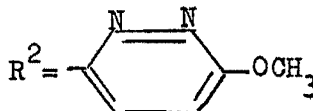
Ejemplo 25 -

20 En el ejemplo anterior, se reemplazan las piridi
nas-carboxaldehídos por el aldehído isobutírico.

La disolución tiene lugar a 78°C. El pH es enton
ces de 3,5.

25 Después del ajuste, se obtienen 56 g de un produc
to soluble en proporción superior al 200% a 5°C en el agua,
y superior al 130% a 20°C en el sulfóxido de dimetilo.

Ejemplo 26 -



30

387248

23 FEB 1974

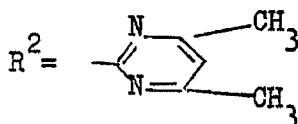


En una solución que contiene 0,05 moles de bisulfito sódico, se vierte, a 20°C, aldehído piválico (0,05 moles).

5 Se añaden 0,025 moles de la sulfamida. La disolución tiene lugar a 90°C, quedando una pequeña cantidad de insolubles (0,12 g).

Se ajusta el pH, y se concentra en condiciones lo más suaves posible, para obtener 13 g de un producto que da una solución acuosa inestable.

10 Ejemplo 27 -



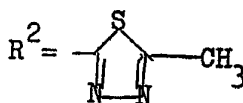
15 A una solución de 0,1 mol de bisulfito sódico con un peso de 27,5 g, se añaden 22,5 g de una solución al 40% de glicinaldehído. Se controla el exceso de bisulfito, lo que conduce a añadir 2,5 g de la solución anterior. Se lleva a reflujo, quedando una cantidad de insolubles que no desaparece ni aun por dilución con 100 ml de agua y ajuste del pH a 7. Después de enfriar, se filtra. La proporción de insolubles representa únicamente 0,6 g.

20 El filtrado, evaporado en las condiciones anteriores, proporciona 27 g de un producto cristalino amarillo (color 96) en las condiciones anteriores, soluble en proporción superior al 200% a 4°C en el agua y en el sulfóxido de dimetilo a 30°C (masa vítrea a 20°C).

Ejemplos 28 y 29 -

En los ensayos 23 y 24, se ha reemplazado la sulfanilamida en la que

30



387248

16



trado 180 ml de la solución precedente. La vaca está en vías de curación al cabo de 3 días.

El derivado del ejemplo 1 no es tóxico. La dosis letal al 50% es de 4 g por kilogramo en el caso del ratón y la rata.

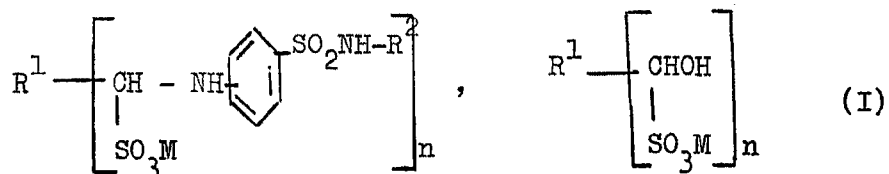
Este compuesto puede administrarse igualmente por vía oral.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 16 de Enero de 1.970, bajo el N^o 70 01 517, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

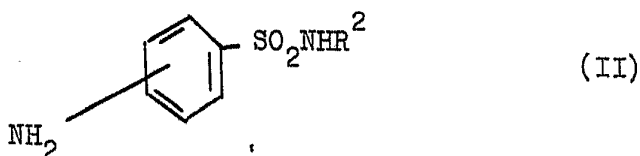
1^a.- Procedimiento de preparación de un compuesto con actividad terapéutica de fórmula



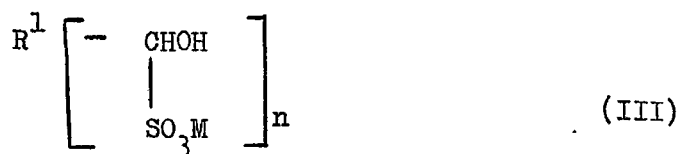
14.6.73



en la que n es un número entero, M es un metal alcalino,
 R^1 tiene una valencia igual al valor de n y es un grupo
 alcohilo, furfurilo, piridinilo, arilo, eventualmente sus-
 tituido por uno o varios sustituyentes halógenos, alcohi-
 5 lo, alcoxi amino, parahidroxi o metahidroxi con relación
 a uno de sus enlaces con el resto de la molécula o un gru-
 po polivalente que deriva de los grupos monovalentes pre-
 citados, R^2 es hidrógeno o un grupo pirimidilo disustitui-
 do por sustituyentes alcohilo, alcoxi, hidroxilo o por haló-
 10 genos, un grupo piridazinilo, tiofurazanilo, tiazolilo o
 tiadiazolilo eventualmente sustituido por uno o varios de
 los sustituyentes precitados, caracterizado porque se ha-
 ce reaccionar un mol de una sulfamida de fórmula



con $2/n$ moles de aldehído bisulfito de fórmula



25 teniendo n , M , R^1 y R^2 los significados que se han dado an-
 teriormente.

387248 16 JUN. 1973

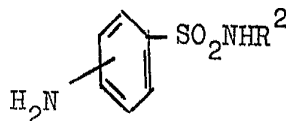


2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que n es igual a 1 ó 2.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que los radicales alcohilo, las porciones alcohólicas de los radicales alcoxi y los sustituyentes polivalentes que les corresponden que figuran en la fórmula (I) son radicales inferiores.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que R^1 es un grupo arilo, principalmente fenilo.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que $R^1-(CHO)_n$ es acetaldehído, vanillina, furfural, paraclorobenzaldehído, metaclorobenzaldehído, 2,4-diclorobenzaldehído, tereftaldehído, piperonal, 3,7-dimetil-7 hidroxioctanal, parafluorobenzaldehído, aldehído glutárico, un piridin-carboxaldehído, aldehído isobutírico, aldehído pivalico o glucinaldehído, y



es sulfanilamida, N1-(6-cloro 3-piridazinil)sulfanilamida, N1-(4,6-dimetil-2-pirimidil)sulfanilamida, N1-(5-metil 1,3,4-tiadiazol-2 il)sulfanilamida, N1-2-tiazolilsulfanilamida, N1-2-tiazolilsulfanilamida, sulfametiltiazol, sulfaetiltia

25

387248

16 JUN



zol o N1-(6-metoxi-3 piridazinil)sulfanilamida.

6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, ca
racterizado porque se efectúa la reacción entre 50 y 105^oC
y en solución, particularmente en solución acuosa.

5 7^a.- Procedimiento de preparación de un compues-
to con actividad terapéutica.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante
cede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de diez y ocho hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 JUN. 1973

P.A.

Alberto de Elzoburu
P.A. Madrid