

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(RAN 4440/135)

PATENTE DE INVENCION

19 ES	21	NUMERO	A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		432780	
		11 DIC. 1974	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
17400/73	12-12-73	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION BACTERI- CIDA"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)
Erika Böni - Marc Montavon

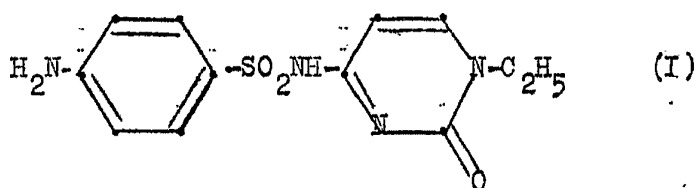
73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a composiciones bactericidas y a un procedimiento para su preparación.

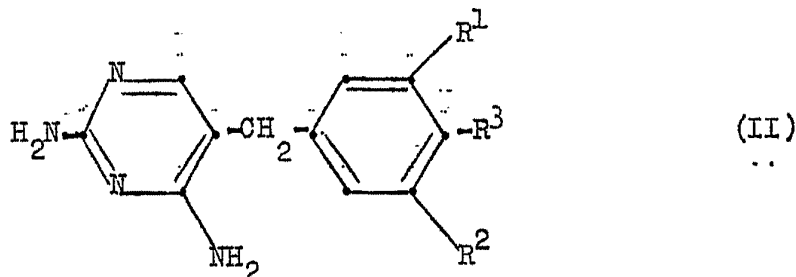
5. Las composiciones bactericidas proporcionadas por el presente invento contienen la sulfonamida de la fórmula



10. o una sal respectiva fisiológicamente aceptable con una base fuerte y un potenciador sulfonamídico.

15. El compuesto de la fórmula I es un compuesto conocido dotado de actividad bactericida. Se ha descubierto que con la adición de un potenciador sulfonamídico se puede aumentar hasta un valor sorprendente la actividad quimioterapéutica y especialmente la actividad bactericida en la orina del compuesto de la fórmula I y sus sales.

20. Los potenciadores sulfonamídicos especialmente apropiados, de conformidad con el presente invento, son las 2,4-diamino-5-bencil-pirimidinas de la fórmula general



25. en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de alcoxilo inferior,

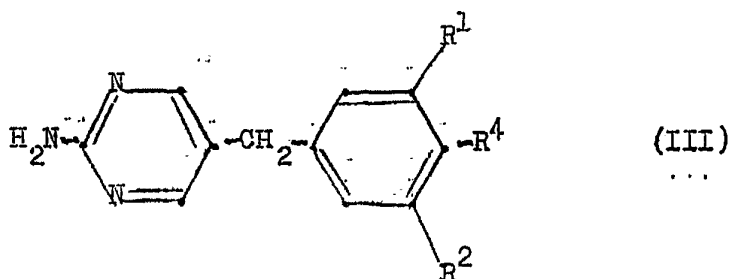
R<sup>2</sup> representa un grupo de alcoxilo inferior

5. y  
R<sup>3</sup> representa un grupo amino, (alquilo inferior) amino, di(alquilo inferior)amino o de alcoxilo inferior,

y sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables.

10. Los términos "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior", tal como se utilizan en esta descripción y en las reivindicaciones anexas, incluyen grupos alquílicos y alcoxílicos de cadena lineal y ramificada que contienen, de preferencia, 7 átomos de carbono a lo sumo, especialmente de 1 a 4, tal como los grupos de metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, isopropoxilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, isobutoxilo y butoxilo terciario. Un grupo alcoxílico inferior preferido es el grupo metoxílico. Las 2,4-diamino-5-bencil-pirimidinas de la fórmula II especialmente preferidas son la 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina y la 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina.
- 15.
- 20.

25. Siempre que no sean conocidas, las 2,4-diamino-5-bencil-pirimidinas de la fórmula II pueden prepararse de forma de por sí conocida o, por ejemplo, clorando o bromando en forma ya conocida un compuesto de la fórmula general



5. en la que  $R^4$  representa un grupo amino, (alquilo inferior) amino o di(alquilo inferior)amino y  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado antes indicado, y haciendo reaccionar el compuesto halo resultante con amoníaco.
10. La reacción con amoníaco se lleva a cabo, convenientemente, en solución alcohólica, especialmente metanólica, a una temperatura comprendida entre 80°C y 200°C, preferentemente entre alrededor de 100°C y 150°C. Debido a que estas temperaturas se hallan por encima del punto de ebullición del metanol, la reacción se efectúa en un sistema cerrado (por ejemplo en una autoclave).
15. Las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de 2,4-diamino-5-bencil-pirimidinas de la fórmula II pueden prepararse utilizando ácidos inorgánicos y orgánicos convencionales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido metansulfónico y ácido p-toluensulfónico.
- 20.
- 25.

En calidad de bases fuertes fisiológicamente aceptables para la preparación de sales de N-sulfanilil-1-etilcitosina de la fórmula I pueden utilizarse bases

inorgánicas y orgánicas convencionales, especialmente hidróxidos de metal alcalino y alcanolaminas como la etanolamina.

5. La relación ponderal entre sulfonamida y potenciador sulfonamídico en las composiciones bactericidas proporcionadas por el presente invento se encuentra, convenientemente, entre 1:1 y 40:1, preferentemente 5:1. Estas composiciones bactericidas no solo incluyen mezclas constituidas únicamente por los dos ingredientes activos, 10. o sea la sulfonamida y el potenciador sulfonamídico, sino también mezclas que contienen una o más sustancias adicionales.

15. El procedimiento proporcionado por el presente invento para la preparación de las composiciones bactericidas antes citadas comprende mezclar el ingrediente de sulfonamida con el ingrediente potenciador de sulfonamida, utilizándose convenientemente la sulfonamida y el potenciador de sulfonamida en una relación ponderal comprendida entre 1:1 y 40:1, preferentemente 5:1. El procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. 20.

25. Las composiciones bactericidas proporcionadas por el presente invento, que poseen una buena tolerancia o ligera toxicidad, son activas contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, como coli y Proteus bacilli, Klebsiellae, Aerobacter y Enterococci. Estas composiciones son especialmente activas, por ejemplo, contra Escherichia coli, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter aerogenes y Streptococcus

faecalis. Por consiguiente, son apropiadas para combatir y prevenir infecciones bacterianas, especialmente las infecciones llamadas de cavidad como son las infecciones del tracto urinario. La administración de las presentes composiciones bactericidas puede llevarse a cabo por vía oral o parenteral.

5. Cuando se administró por vía oral, a ratas 200 mg/kg de una mezcla 5:1 de N-sulfanilil-1-etilcitosina y 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina se observó una actividad muy buena. La actividad, medida en la orina, de esta combinación contra E. coli es, por ejemplo, 92 veces mayor que la de 200 mg/kg de N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-amino-hidantoina y 203 veces mayor que la cantidad correspondiente (o sea 167 mg/kg) de la N-sulfanilil-1-etilcitosina sin potenciar.

10. Las composiciones bactericidas proporcionadas por el presente invento pueden administrarse en forma de preparados farmacéuticos que contengan un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apropiado para administración oral o parenteral como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores.

25.

El preparado de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse en forma de por sí conocida.

5. Una pastilla apropiada para ser utilizada en medicina humana puede contener, por ejemplo 400 mg de N-sulfanilil-1-etilcitosina y 80 mg de 2,4-diamino-5--(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina y una pastilla para niños puede contener el 50% de cada una de estas cantidades. La dosis administrada por día puede o debe, ajustarse a las exigencias individuales y variar dentro de amplios límites.
- 10.

Los ejemplos que siguen ilustran el presente invento.

EJEMPLO 1

15. Preparados medicinales que contienen N-sulfanilil-1-etilcitosina y 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina en una relación ponderal de 5:1 (ingrediente activo).

a) Pastillas:

	Ingrediente activo	480 mg	240 mg
20.	Manitol	-	50 mg
	Lactosa	30 mg	50 mg
	Avicel	120 mg	147 mg
	Tilosa	5 mg	3 mg
	Talco	14 mg	9 mg
25.	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>	<u>1 mg</u>
		650 mg	500 mg

Se mezcla el ingrediente activo con una porción de Avicel, lactosa y, eventualmente, almidón de maíz. Se granula la mezcla con una solución de Tilosa acuosa o

acuoso-alcohólica y se seca, comprimiéndose después de la adición de los ingredientes restantes para formar pastillas.

5. b) Solución para inyección en ampollas de 5 cc:

Ingrediente activo	480,0 mg	480,0 mg
Hidróxido sódico	59,1 mg	-
Dietanolamina	-	155,4 mg
Agua para inyección hasta 5 cc.		

10. Se llenan las ampollas bajo nitrógeno y se esterilizan en una autoclave a 120°C.

c) Cápsulas:

Ingrediente activo	240,0 mg	480 mg
Metilcelulosa	2,5 mg	5 mg
Talco	4,0 mg	8 mg
Primojel	7,5 mg	15 mg
Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>	<u>2 mg</u>
	255,0 mg	510 mg

20. Se humedece el ingrediente activo con una solución de metilcelulosa y se amasa. Luego se granula la masa, se seca y se tamiza. Se combina con el granulado una mezcla de Primojel, talco y estearato de magnesio. El envasado en cápsulas de gelatina acoplables se efectúa con una máquina encapsuladora automática.

EJEMPLO 2

25. Preparados medicinales que contienen N-sulfanilil-1-etilcitosina y 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina en una relación ponderal de 5:1 (ingrediente activo).

a) Pastillas:

5.	Ingrediente activo	500 mg	250 mg
	Manitol	30 mg	30 mg
	Almidón de maíz	50 mg	30 mg
	Talco	18 mg	9 mg
	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>	<u>1 mg</u>
		600 mg	320 mg

10. Se mezcla el ingrediente activo con el manitol y una porción del almidón de maíz, se humedece con una pasta de almidón de maíz y se amasa. Luego se granula la masa, se seca y se tamiza, pudiéndose comprimir, después de la adición de los ingredientes restantes, para formar pastillas.

b) Capsulas:

15.	Ingrediente activo	500 mg	250 mg
	Pharmacoat 603	5 mg	3 mg
	Primojel	10 mg	7 mg
	Talco	9 mg	9 mg
	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>	<u>1 mg</u>
20.		525 mg	270 mg

25. Se humedece el ingrediente activo con una solución acuosa de Pharmacoat y se amasa. Luego se granula la masa, se seca y se tamiza y, después de la adición de los ingredientes restantes, está preparada para envasarse en cápsulas con una máquina encapsuladora automática.

= . =

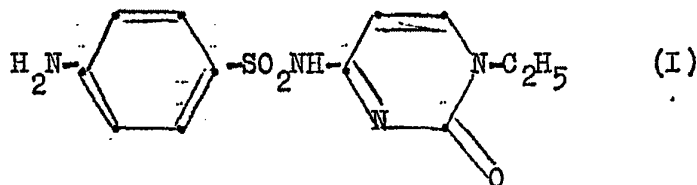
N O T A

Descrito el objeto del presente invento se de-

claran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 17400/73 del 12 de Diciembre de 1973.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de una composición bactericida, constituyente de la materia activa en preparados farmacéuticos aptos para el tratamiento terapéutico ó prevención de infecciones bacterianas caracterizado por combinarse la sulfonamida de la fórmula I,

10.

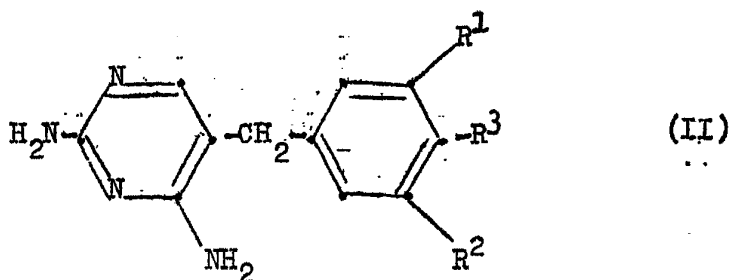


15. o una sal respectiva fisiológicamente aceptable, con una base fuerte y un potenciador de sulfonamida.

20. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización, la combinación de la sulfonamida y el potenciador sulfonamídico se verifica en una relación ponderal comprendida entre 1:1 y 40:1.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque más especialmente se combina la sulfonamida y el potenciador sulfonamídico en una relación ponderal de 5:1.

25. 4. Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el potenciador sulfonamídico está constituido por una 2,4-diamino-5-bencil-pirimidina de la fórmula general



5.

en la que

$R^1$  representa un grupo de alcoxilo inferior,

$R^2$  representa un grupo de alcoxilo inferior

y

10.

$R^3$  representa un grupo amino, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)amino o de alcoxilo inferior,

o una sal de adición de ácido respectiva fisiológicamente aceptable.

15.

5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque más especialmente dicha 2,4-diamino-5-bencil-pirimidina es la 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina.

20.

6. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque también especialmente dicha 2,4-diamino-5-bencil-pirimidina es la 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina.

7. Un procedimiento para la preparación de una composición bactericida.

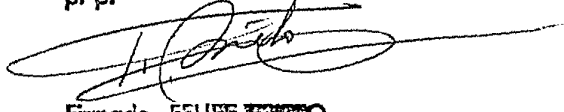
25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de Diciembre de 1974  
p. a.

JAIIME ISERN

p. p.



Firmado: FELIPE FRISO