



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.06.75 (P.181325)

Pierwszeństwo: 19.06.74 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.76

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1978

MKP C07d 51/44

Int. Cl.²
C07D 239/46

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffman — La Roche und Co. Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania sulfonamidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych sulfonamidów o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla podstawioną grupą alkilową o 1—3 atomach węgla, a R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, z tym zastrzeżeniem, że gdy R¹ oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, to także R² oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli z zasadami.

Przykładami grup alkilowych o 1—3 atomach węgla są grupa metylowa, etylowa, propylowa i izopropylowa, przy czym grupa metylowa jest grupą korzystną. Przykładami grup cykloalkilowych o 3—6 atomach węgla są grupy cyklopropylowa, cyklobutylowa, cyklopentylowa i cykloheksylowa.

Korzystne są związki o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla podstawioną grupą alkilową o 1—3 atomach węgla, a R² oznacza atom wodoru. Szczególnie korzystnymi związkami o wzorze ogólnym 1 są N¹-(1-cyklopropylometylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid, N¹-(1-cyklopropylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid, N¹-(1-cyklopropylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid, N¹-(1-cy-

2

kloheksylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid, N¹-(1-cykloheksylo-1,2-dwuwodoro-5-metylo-2-keto-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid, N¹-(1-etylo-1,2-dwuwodoro-5-metylo-2-keto-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid, N¹-(1-cyklopropylo-1,2-dwuwodoro-5-metylo-2-keto-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid.

Związki o wzorze ogólnym 1 tworzą fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z zasadami np. z wodorotlenkami metali alkalicznych, takimi jak wodorotlenek sodowy lub wodorotlenek potasowy lub z aminami, takimi jak dwucykloheksyloamina, etyloamina lub etanoloamina.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 i ich fizjologicznie dopuszczalne sole z zasadami wytwarza się w ten sposób, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R¹ i R² mają podane powyżej znaczenie, a R⁴ oznacza grupę alkanoilową, ogrzewa się w alkalicznym roztworze wodnym w temperaturze 25—100°C i otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalne sole z zasadami. Produkt reakcji można wydzielać z roztworu znanymi sposobami, np. przez krystalizację.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 można wytwarzać w znany sposób, np. według belgijskiego opisu patentowego nr 806 263.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich fizjologicznie dopuszczalne sole z zasadami są cennymi środkami przeciwbakteryjnymi, np. działają przeciwko S.

aureus Smith, *S. pyogenes* 4, *P. vulgaris* 190 i *S. typhosa* P58a. Działanie przeciwbakteryjne nowych związków można wykazać na zwierzętach ciepłokrwistych, np. na szwajcarskich białych myszach o ciężarze ciała 18–20 g. Myszy zakaża się przez podanie dootrzewnowe 0,5 ml szczepionki, która zawiera 100–1000-krotną najmniejszą dawkę śmiertelną danego organizmu w 5% roztworze z suszonej śluzówki żołądka świni (z *S. pyogenes* 4 sporządza się zawiesinę w bulionie mięsny bakterijnym przetwarzanym przy użyciu papainy). Zakażającą szczepionkę uzyskuje się z hodowli nastawianej poprzedniego dnia. Związki badane podaje się doustnie w następujący sposób: dwukrotnie w odstępach 5 godzinnych w dniu zakażenia, jak również w dniu następnym, oraz po jednym razie drugiego i trzeciego dnia po zakażeniu. Padłe zwierzęta poddaje się sekcji, natomiast pozostałe przy życiu pozostawia się pod obserwacją w ciągu 2 tygodni.

Nowe związki przerabia się znanymi sposobami i przy użyciu zwykłych obojętnych, organicznych lub nieorganicznych nośników i środków pomocniczych na preparaty farmaceutyczne, które można podawać doustnie lub pozajelitowo. Przykładami takich preparatów są tabletki, drażetki, czopki, kapsułki, maście, roztwory, zawiesiny lub emulsje. Można stosować wszelkie znane nośniki, takie jak woda, żelatyna, guma arabska, mleko, cukier, skrobia, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, glikole polialkilenowe, wazelina itd. oraz środki pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole w celu zmiany ciśnienia osmotycznego i bufory.

Ilość substancji czynnej zawartej w preparacie może się zmieniać w szerokich granicach. Jednakże kapsułki zawierają korzystnie około 100–500 mg związku o wzorze ogólnym 1 lub równoważną ilość fizjologicznie dopuszczalnej soli z zasadą.

Dawka dzienna może się zmieniać w zależności od diagnozy lekarza. W zwykłych warunkach może ona wynosić do około 80 mg/kg dziennie.

Sulfonamidy, wytwarzane sposobem według wynalazku, można także stosować łącznie ze znanymi potencjatorami typu 2,4-dwuamino-5-benzylpirymidyny o wzorze ogólnym 3, w którym R^3 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–7 atomach węgla, R^4 oznacza atom wodoru lub grupę alkoksylową o 1–7 atomach węgla, R^5 oznacza grupę aminową, alkiloaminową o 1–7 atomach węgla, dwualkiloaminową z grupami alkilowymi o 1–7 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1–7 atomach węgla, a R^6 oznacza grupę alkoksylową o 1–7 atomach węgla, z tym zastrzeżeniem, że gdy R^3 oznacza grupę alkilową o 1–7 atomach węgla, to R^4 oznacza atom wodoru, a R^5 oznacza grupę alkoksylową o 1–7 atomach węgla, lub z ich fizjologicznie dopuszczalnymi solami addycyjnymi z kwasami.

Korzystnymi związkami o wzorze ogólnym 3 są 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójmetyksybenzyl)-pirymidyna, 2,4-dwuamino-5-(4-amino-3,5-dwumetyksybenzyl)-pirymidyna i 2,4-dwuamino-5-(2-metylo-4,5-dwumetyksybenzyl)-pirymidyna.

Potencjatory o wzorze ogólnym 3 można wytwarzać przez chlorowanie lub bromowanie związku o wzorze ogólnym 4, w którym R^3 , R^4 , R^5 i R^6 mają podane powyżej znaczenia i przez działanie amoniakiem na uzyskany związek. Reakcję z amoniakiem prowadzi się korzystnie w niższym alkanolu jako rozpuszczalniku, korzystnie w metanolu. Odpowiedni zakres temperatury wynosi około 80–200°C, korzystnie 100–150°C. Ponieważ ten zakres temperatury znajduje się powyżej temperatury wrzenia metanolu, reakcję prowadzi się korzystnie w układzie zamkniętym, (np. w autoklawie. Chlorowanie lub bromowanie związku o wzorze ogólnym 4 prowadzi się w znany sposób.

Potencjatory o wzorze ogólnym 3 można przeprowadzać w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Przykładami odpowiednich soli są kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas malonowy, kwas bursztynowy, kwas maleinowy, kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas jabłkowy, kwas fumarowy, kwas metanosulfonowy lub kwas p-toluenosulfonowy.

Mieszaniny substancji czynnych zawierające sulfonamid o wzorze ogólnym 1 i potencjator o wzorze ogólnym 3, wytwarza się przez zmieszanie poszczególnych składników, przy czym sulfonamid i potencjator mogą występować w stosunku wagowym od około 1:1 do około 40:1, korzystnie około 5:1. Mieszanie składników może odbywać się znanym sposobem. Te mieszaniny substancji czynnych są cennymi środkami przeciwbakteryjnymi i stosuje się je w taki sam sposób, jak to opisano dla związków o wzorze ogólnym 1.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. Mieszaninę 14,6 g N^4 -acetylo- N^1 -(1-cyklopropylometylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu i 146 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Po rozcieńczeniu 300 ml wody mieszaninę sączy się i doprowadza wartość pH do około 5 za pomocą kwasu octowego. Osad początkowo o konsystencji gumy szybko się zestala. Produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy nad wodorotlenkiem potasu. Otrzymuje się 10,4 g N^1 -(1-cyklopropylometylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 87–95°C. Po przekrystalizowaniu 10,0 g tego produktu z 50% etanolu otrzymuje się 8,03 g związku o temperaturze topnienia 90–92°C.

Materiał wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący

Mieszaninę 495 mg 1-cyklopropylometylocytozyny, 702 mg chlorku N -acetylo-sulfanililu, 10 ml acetonitrylu i 322 mg trójetylaminy ogrzewa się, mieszając, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Rozpuszczalnik usuwa się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość traktuje 10 ml wody i 3 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego. Alkaliczny roztwór dekantuje się nad nierozpuszczalnej pozostałości i klaruje drogą sączenia. Po dodaniu kwasu octowego do wartości pH=5 uzyskuje się gumowaty osad, który bardzo powoli ze-

stała się. Wodny roztwór dekantuje się, a pozostałość traktuje 2 ml gorącego etanolu. Po ochłodzeniu w kąpeli lodowej i przesączeniu otrzymuje się 280 mg N⁴-acetylo-N¹-(1-cyklopropylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu, który po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu wykazuje temperaturę topnienia 225—226°C.

Przykład II. 29,1 g N⁴-acetylo-N¹-(1-cyklopentylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu w 290 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Następnie rozcieńcza się 290 ml wody i zakwasza 60 ml kwasu octowego. Osad rozpuszcza się w 200 ml gorącego etanolu, roztwór traktuje węglem drzewnym, sączy i zateża pod obniżonym ciśnieniem do objętości 65 ml. Z roztworu tego w temperaturze pokojowej krystalizuje 15,2 g N¹-(1-cyklopentylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 167—171°C.

Przykład III. Roztwór 10,7 g N⁴-acetylo-N¹-(1-cyklopropylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu w 107 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu do temperatury poniżej 35°C dodaje się 15 ml kwasu octowego, otrzymuje gumowaty osad, który szybko zestala się. Otrzymuje się 7,45 g produktu o temperaturze topnienia 119—123°C. 7,35 g tego produktu rozpuszcza się w 735 ml gorącej wody z dodatkiem 12 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Następnie dodaje się 5 ml kwasu octowego, po czym gorący roztwór sączy się natychmiast i pozostawia w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 5,95 g N¹-(1-cyklopropylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 124—126°C.

Przykład IV. 27,9 g N⁴-acetylo-N¹-(1-cykloheksylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu i 280 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni parowej, rozcieńcza 280 ml wody, chłodzi do temperatury pokojowej i wkrapla 76 ml kwasu octowego. Otrzymuje się 21,4 g surowego N¹-(1-cykloheksylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 100—120°C w postaci drobnego osadu.

Surowy produkt oczyszcza się w sposób następujący.

Do roztworu 20,0 g otrzymanego związku w 120 ml gorącego etanolu wprowadza się 11,5 g dwucykloheksyloaminy. Gorący roztwór sączy się szybko, po czym pozostawia do krystalizacji początkowo w temperaturze pokojowej, a następnie w ciągu nocy w szafie chłodniczej. Otrzymuje się 15,8 g soli dwucykloheksyloaminowej N¹-(1-cykloheksylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 126—128°C.

15,5 g otrzymanej soli dwucykloheksyloaminowej miesza się z 300 ml wody, 75 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 250 ml eteru. Warstwę eterową oddziela się, a fazę wodną ponownie przemywa 250 ml eteru. Roztwór wodny

rozcieńcza się następnie 1200 ml wody, ogrzewa do temperatury 90°C, szybko zakwasza 15 ml kwasu octowego i pozostawia w ciągu 3 dni. Otrzymuje się 8,50 g N¹-(1-cykloheksylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 153—156°C w postaci osadu, który rozpuszcza się w 60 ml gorącego metanolu. Roztwór sączy się, zateża do objętości 25 ml i pozostawia przez noc do krystalizacji. Otrzymuje się 7,10 g N¹-(1-cykloheksylo-1,2-dwuwodoro-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 155—157°C.

Przykład V. Mieszaninę 169 mg N⁴-acetylo-N¹-(1-cykloheksylo-1,2-dwuwodoro-5-metylo-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu i 1,7 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 30 minut na łaźni parowej, rozcieńcza taką samą ilością wody i ponownie ogrzewa w ciągu 30 minut. Mieszaninę chłodzi się, zakwasza wkraplając kwas octowy, rozcieńcza 1 ml wody i pozostawia na okres 30 minut. 94 mg otrzymanego surowego produktu (łącznie wydajność 123 mg) rozpuszcza się w 2 ml ciepłego metanolu, po czym mieszaninę zateża się w strumieniu azotu do 1/4 objętości. Otrzymuje się 48,9 mg N¹-(1-cykloheksylo-1,2-dwuwodoro-5-metylo-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 203—206°C.

Przykład VI. 1,00 g N⁴-acetylo-N¹-(1-etylo-1,2-dwuwodoro-5-metylo-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu ogrzewa się w 10 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego na łaźni parowej w ciągu 1 godziny. Mieszaninę rozcieńcza się 20 ml wody, chłodzi i zakwasza kwasem octowym. Osad przemywa się wodą, uzyskując 0,72 g produktu o temperaturze topnienia 174—176°C. Po przekrystalizowaniu 0,50 g tego produktu z 30 ml etanolu otrzymuje się 0,35 g N¹-(1-etylo-1,2-dwuwodoro-5-metylo-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 176—178°C.

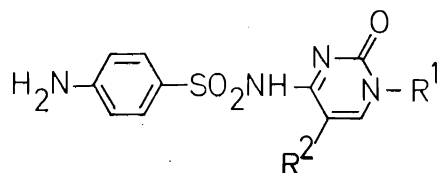
Przykład VII. 500 mg N⁴-acetylo-N¹-(1-cyklopropylo-1,2-dwuwodoro-5-metylo-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu w 5 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni parowej. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 10 ml wody, chłodzi i zakwasza 1 ml kwasu octowego. Osad początkowo oleisty zestala się szybko. Osad ten odsącza się, otrzymując 332 mg produktu o temperaturze topnienia 128—133°C. Po przekrystalizowaniu tego produktu z 7 ml etanolu otrzymuje się 120 mg N¹-(1-cyklopropylo-1,2-dwuwodoro-5-metylo-2-keto-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu o temperaturze topnienia 134—136°C.

Zastrzeżenia patentowe

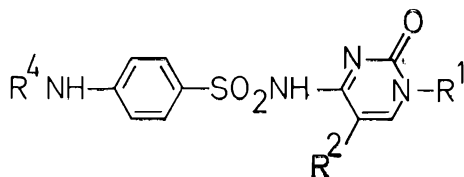
Sposób wytwarzania nowych sulfonamidów o wzorze ogólnym I, w którym R¹ oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla podstawioną grupą alkilową o 1—3 atomach węgla, a R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, z tym zastrzeżeniem, że gdy R¹ oznacza grupę

alkilową o 1—3 atomach węgla, to także R^2 oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, oraz fizjologicznie dopuszczalnych soli tych związków z zasadami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 i R^2 mają podane powy-

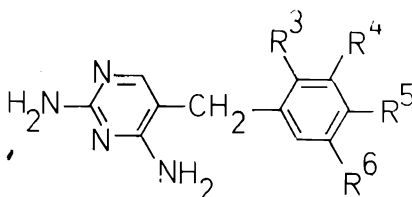
żej znaczenie, a R^4 oznacza grupę alkanoilową, ogrzewa się w alkalicznym roztworze wodnym w temperaturze 25—100°C, i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalną sól z zasadą.



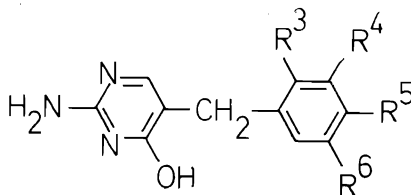
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4