

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68474

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,7/01

Zgłoszono: 05.I.1968 (P 124 546)

Pierwszeństwo: 06.I.1967 Szwajcaria

MKP C07d 51/44

Opublikowano: 1.VIII.1973

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej

Właściciel patentu: Ciba-Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfanilamidu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfanilamidu.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór lub grupę cyklopropylową, przy czym jeden z tych podstawników stanowi grupę cyklopropylową, a R_3 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksylową, oraz sole tych związków z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami, odznaczają się silnym działaniem bakteriobójczym. Dlatego mogą być one przydatne w leczeniu chorób zakaźnych.

W związkach o wzorze ogólnym 1 R_3 jako grupa alkilowa oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową lub izopropylową, a jako grupa alkoksylowa, oznacza grupę metoksylową, etoksylową, n-propoksylową lub izopropoksylową.

Sposób wytwarzania nowych związków polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1' i R_2' oznaczają grupę cyklopropylową lub niższą grupę alkilotio, przy czym jeden z tych podstawników stanowi grupę cyklopropylową, R_3 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksylową a X oznacza grupę aminową lub grupę acyloaminową, redukuje się z jednoczesnym odłączeniem niższej grupy alkilotio, a następnie ewentualnie przekształca się grupę X otrzymanego produktu w wolną grupę aminową i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z zasadą nieorganiczną lub organiczną.

2

Korzystne jest, jeśli niższą grupę alkilotio R_1 albo R_2 stanowi rodnik metylotio lub etylotio. Środkiem redukującym związki o wzorze ogólnym 2 może być na przykład Ni-Raney'a stosowany w roztworach alkalicznych, na przykład roztworach węglanów sodowego lub potasowego albo roztworach amoniaku.

Ewentualne przekształcenie grupy X w produkt reakcji o wzorze ogólnym 2 w wolną grupę aminową prowadzi się, zależnie od charakteru tej grupy, na drodze hydrolizy lub redukcji.

Grupy acyloaminowe, takie jak grupa acetyloaminowa, można drogą hydrolizy przekształcać w grupy aminowe. Taką hydrolizę uwalniającą grupę aminową prowadzić można w środowisku kwaśnym, na przykład w środowisku stężonego kwasu solnego, lub ogrzewając w rozcieńczonym metanolowym roztworze kwasu solnego. Hydrolizę można prowadzić też w środowisku alkalicznym, na przykład za pomocą rozcieńczonego ługu sodowego w temperaturze 20–100°C.

Pierwszą grupę związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2, w którym R_2' oznacza grupę cyklopropylową otrzymuje się w następujący sposób: Substancję wyjściową α -alkilo- lub α -alkoksy- pochodną estru etylowego kwasu β -keto-cyklopropionopropionowego przeprowadza się działaniem tiomocznika, w środowisku alkoholu etylowego, w niższą 5-alkilo- lub 5-alkoksy- pochodną 6-cyklopropylo-2-merkpto-4-hydroksypirymidyny, która

z kolei w reakcji z jodkiem metylu w roztworze wodorotlenku sodowego daje odpowiednie pochodne 6-cyklopropylo-2-metylotio-4-hydroksypirymidyny, podstawione w pozycji 5. Związki te przeprowadza się działaniem tlenochloru fosforu w obecności N,N-dwumetyloaniliny w niższe 5-alkilowe lub 5-alkoksylowe pochodne 6-cyklopropylo-2-metylotio-4-chloropirymidyny, które kondensuje się w obecności trójmetyloaminy w środowisku sulfotlenku dwumetylu z solą sodową związku o wzorze ogólnym 3, w którym X ma znaczenie podane dla związku 2. Reakcja ta zachodzi z wydzielaniem chlorowodoru.

Drugą grupę związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2, w którym R_1' oznacza grupę cyklopropylową otrzymuje się na przykład stosując jako substancję wyjściową cyklopropylokarboksylamidynę. Związek ten przeprowadza się w odpowiednią pochodną 2-cyklopropylo-4,6-dwuhydroksypirymidyny, podstawioną w pozycji 5- niższymi grupami alkilowymi albo alkoksylowymi, działaniem niższych alkilowych albo alkoksylowych pochodnych estrów dwualkilowych kwasu malonowego, na przykład pochodnych estru dwumetylowego kwasu malonowego w środowisku alkoholu metylowego i w obecności metanolanu sodowego. Otrzymaną dwuhydroksypirymidynę można przeprowadzić na przykład za pomocą tlenochloru fosforu, w obecności N,N-dwumetyloaniliny, w odpowiednie pochodne 4,6-dwuchloropirymidyny, które przetwarzają się działaniem równomolowych ilości soli sodowej merkaptanu metylowego, w środowisku alkoholu etylowego w pochodne 2-cyklopropylo-4-chloro-6-metylotiopirymidyny podstawionej w pozycji 5 niższą grupą alkilową lub alkoksylową. Tę pochodną 4-chloropirymidyny podobnie jak odpowiedni produkt przejściowy prowadzący do substancji wyjściowych pierwszej grupy poddaje się kondensacji z solą sodową związku o wzorze ogólnym 3.

W sposób analogiczny do opisanych wyżej otrzymać można związki o wzorze ogólnym 2, w którym R_1' lub R_2' oznaczają grupę tioetylową. Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymywane sposobem według wynalazku przeprowadza się ewentualnie w sole działaniem nieorganicznych lub organicznych zasad. Wytwarzanie tych soli następuje na przykład przez reakcję związków o wzorze ogólnym 1 z równoważną ilością zasady w odpowiednim rozpuszczalniku wodno-organicznym lub organicznym, jak na przykład alkohol metylowy lub etylowy, eter etylowy, chloroform albo chlorek metylenu. Jako środki lecznicze zamiast wolnych związków o wzorze ogólnym 1 można stosować sole z zasadami. Odpowiednimi solami są te, których kationy w stosowanych dawkach nie wykazują fizjologicznego działania. Jest także pożądane, aby sole stosowane w terapii dawały się łatwo krystalizować i aby nie wykazywały, ewentualnie wykazywały tylko w niewielkim stopniu, właściwości higroskopijne. Wymagania te spełniają na przykład sole sodowe, potasowe, magnezowe, wapniowe i amonowe, a także etyloaminowe, dwumetyloaminowe, dwuetyloaminowe, trójetyloaminowe, etylenodwuaminowe, cholino- we, benzyloaminowe, dwubenzyloaminowe, pirymidynowe, piperydynowe, morfolinowe, N-etylopipe-

rydynowe, aminoetanolowe, dwuetyloaminoetanolowe, dwuetyloaminowe, trójetyloaminowe i 1-(2-hydroksyetylo)-piperydynowe.

Nowe pochodne sulfanilamidowe odpowiadające wzorowi ogólnemu 1 mogą być stosowane w terapii jako środki do użytku wewnętrznego lub zewnętrznego, na przykład w leczeniu chorób zakaźnych wywołanych przez bakterie gramdodatnie, takie jak stafylokokki, pneumokoki, a także przez bakterie gramujemne, takie jak *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*.

Nowe związki można stosować doustnie lub pozajelitowo. Dzienna dawka wolnych zasad lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli wynosi 100—5000 mg dla dorosłych. Odpowiednie postacie dawkowania jednostkowego, takie jak tabletki lub ampułki, zawierają korzystnie 100—700 mg substancji czynnej lub jej soli farmaceutycznie dopuszczalnej. Związki, których dotyczy wynalazek, mogą być w odpowiednich ilościach stosowane także w innych postaciach, na przykład syropów, maści lub zasypek.

Postacie dawkowania jednostkowego do podawania doustnego zawierają korzystnie 60—90% związku o wzorze ogólnym 1 lub jego soli farmaceutycznie dopuszczalnej jako substancji biologicznie czynnej. W produkcji tych środków łączy się substancję biologicznie czynną ze stałymi, sproszkowanymi nośnikami takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia — na przykład skrobia ziemniaczana, kukurydzana, albo amylopektyna oraz sproszkowany blaszeniec, sproszkowana pulpa cytrusowa, pochodne celulozy albo żelatyna, ewentualnie z dodatkami środków nadających poślizg, takich jak stearyniany magnezu albo wapnia lub poliglikole etylenowe o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym, stosowane normalnie w produkcji tabletek.

Ampułki do stosowania pozajelitowego, zwłaszcza do podawania domięśniowego zawierają korzystnie rozpuszczalną w wodzie sól substancji biologicznie czynnej o stężeniu 5—10%, ewentualnie z odpowiednimi środkami stabilizującymi i substancjami o działaniu buforującym w roztworze wodnym. Przytoczony przepis wyjaśnia bliżej wytwarzanie tabletek: 100 kg N^1 -(6-cyklopropylo-5-metoksy-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu miesza się z 13 kg wysuszonej skrobii kukurydzanej i 13 kg laktozy. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się 3 kg gliceryny i 5 kg żelatyny rozpuszczonych w wodzie destylowanej i ugniata całość w ciągu 20 minut. Po ujednolodnieniu masy przepuszcza się ją przez sito o 25 oczkach na 1 cm² i suszy. Wysuszony granulat odsiewa się na sicie o 60 oczkach na cm² i miesza w ciągu 1 godziny z 7,5 kg skrobii ziemniaczanej, 7,5 kg talku i 1 kg stearynianu magnezowego. Z otrzymanej masy formuje się milion tabletek po 150 mg, zawierających po 100 mg substancji czynnej.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 i nie opisanych dotychczas produktów nie ograniczając jednakże zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 7,3 g N^1 -(6-cyklopropylo-5-metoksy-2-metylotio-4-pirymidynylo)-sulfanilamidu do-

daje się do roztworu zawierającego 2,2 g węgla sodowego w 135 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60°C, w której tworzy ona roztwór, po czym dodaje się 95 g niklu Raney'a. Całość ogrzewa się do wrzenia mieszając i utrzymuje w tym stanie na łaźni o temperaturze 110° w ciągu 3,5 godziny. Uzyskaną zawiesinę odsącza się, a przesącz zakwasza 6n kwasem solnym do pH 5—6 czemu towarzyszy wytrącanie się surowego produktu. Produkt ten rekrytalizuje się z mieszaniny wodno-etanolewej, uzyskując N¹-(6-cyklopropylo-5-metoksy-4-pyrimidynylo)-sulfanilami o temperaturze topnienia 201—203°C.

Wyjściowy N¹-(6-cyklopropylo-5-metoksy-2-metylotio-4-pyrimidynolo)-sulfanilamid otrzymuje się w sposób podany niżej.

Do roztworu otrzymanego przez rozpuszczenie 7,15 g sodu w 145 ml bezwodnego alkoholu etylowego dodaje się 39,5 g estru etylowego kwasu α -metoksy- β -ketocyklopropanopropionowego i 28 g tiomocznika. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Stanowi ona początkowo roztwór, a następnie zawiesinę. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w 70 ml ciepłej wody. Wodny roztwór miesza się z 1 g węgla aktywowanego, po czym filtruje. Przesącz zakwasza się 6n kwasem solnym do pH 5, chłodzi w ciągu 1 godziny w kąpieli lodowej i odsącza surową 6-cyklopropylo-5-metoksy-2-merkapt-4-hydroksypyrimidynę o temperaturze topnienia 213—215°C (z rozkładem).

10 g otrzymanego analogicznie jak wyżej merkaptanu rozpuszcza się w roztworze 2,14 g NaOH w 10 ml wody o temperaturze 70°C, a następnie dodaje się 20 ml alkoholu etylowego i całość chłodzi do temperatury 30°C. Do mieszaniny tej dodaje się przy mieszaniu 7,17 g jodku metylu i ogrzewa całość do temperatury 50°C utrzymując tę temperaturę w ciągu 20 minut, a następnie zakwasza 2n kwasem solnym do pH 5. Po godzinnym chłodzeniu w kąpieli lodowej odsącza się wytrącony żółty osad, który suszy się nad P₂O₅. Tak otrzymana surowa 6-cyklopropylo-5-metoksy-2-metylotio-4-hydroksypyrimidyna topnieje w temperaturze 155—166°C.

Po rekrytalizacji z alkoholu etylowego zawierającego niewielką domieszkę wody uzyskuje się oczyszczony produkt o temperaturze topnienia 165—167°.

11,3 g surowej 6-cyklopropylo-5-metoksy-2-metylotio-4-hydroksypyrimidyny wprowadza się do mieszaniny składającej się z 79 ml tlenochloru fosforu i 6,48 g N,N-dwumetyloaniliny. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni o temperaturze 110°C w ciągu 1,5 godziny, a otrzymany brunatny roztwór załącza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość wylewa się na lód, a otrzymaną w ten sposób emulsję ekstrahuje się trzykrotnie eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się kolejno lodowatym 5% roztworem kwaśnego węgla sodowego i nasyconym roztworem chloru sodowego, a następnie suszy nad siarczanem sodowym, oddestylowuje eter i pozostałość luguje trzykrotnie gorącym heksanem. Po oddestylowaniu heksanu uzyskuje się

jako pozostałość surową, oleistą 6-cyklopropylo-5-metoksy-2-metylotio-4-chloropyrimidynę.

Mieszaninę 7,4 g 6-cyklopropylo-5-metoksy-2-metylotio-4-chloropyrimidyny, 15,5 g sulfanilamidu — Na, 53 ml sulfotlenku dwumetylu i 0,78 g trójmetryloaminy rozpuszcza się w 7 ml dwumetyloformamidu, a następnie miesza w ciągu 42 godziny ogrzewając na łaźni o temperaturze 60—70°C. Qtrzymaną ciemnobrązową zawiesinę odparowuje się do sucha pod ciśnieniem 0,1 tora. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i doprowadza pH roztworu do wartości 9, przepuszczając CO₂. Po dwugodzinnym mieszaniu, przy jednoczesnym chłodzeniu w lodzie, odsącza się nie przereagowany sulfanilamid, a przesącz zakwasza 5n kwasem solnym do pH 5. Po upływie 1 godziny odsącza się wytrącony surowy produkt i suszy go nad P₂O₅, po czym krystalizuje się go z mieszaniny etanolu i wody uzyskując czysty N¹-(6-cyklopropylo-5-metoksy-2-metylotio-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid o temperaturze topnienia 205—207°C.

Przykład II. W sposób analogiczny jak w przykładzie I otrzymuje się surowy N¹-(2-cyklopropylo-5-metylo-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid z 1 g N¹-(2-cyklopropylo-5-metylo-6-metylotio-4-pyrimidynylo)-sulfanilamidu w roztworze zawierającym 0,32 g węgla sodowego w 20 ml wody i 5 g niklu Raney'a. Otrzymany po przekrytalizowaniu z mieszaniny 2-metoksyetanolu i wody czysty związek topnieje w temperaturze 272—273°C.

Przykład III. W sposób analogiczny jak w przykładzie I z mieszaniny 2,5 g N¹-(6-cyklopropylo-5-metylo-2-metylotio-4-pyrimidynylo)-sulfanilamidu, 50 ml wody i 0,8 g węgla sodowego, traktowanej 12,5 g niklu Raney'a, otrzymuje się surowy N¹-(6-cyklopropylo-5-metylo-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid. Po krystalizacji z mieszaniny dwumetyloformamidu, wody i etanolu uzyskuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 237—239°C.

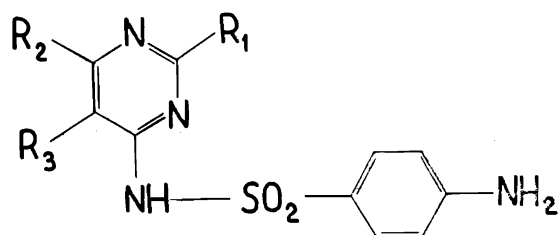
Przykład IV. W sposób analogiczny jak w przykładzie I na 3,7 g N⁴-acetylo-N¹-(6-cyklopropylo-5-metoksy-2-metylotio-4-pyrimidynylo) - sulfanilamidu, w roztworze 1,5 węgla sodowego w 100 ml wody, działa się 18 g niklu Raney'a. Otrzymaną zawiesinę sączy się, a w przesączu rozpuszcza się 10 g NaOH po czym utrzymuje go w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia, ogrzewając pod chłodnicą zwrotną na łaźni w temperaturze 100°C. Surowy N¹-(6-cyklopropylo-5-metoksy-4-pyrimidynylo)-sulfanilamid wytrąca się przez zakwaszenie roztworu 6n kwasem solnym do pH 5—6. Surowy produkt przekrytalizowuje się z mieszaniny etanolowo-wodnej uzyskując produkt identyczny z otrzymywanym w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe

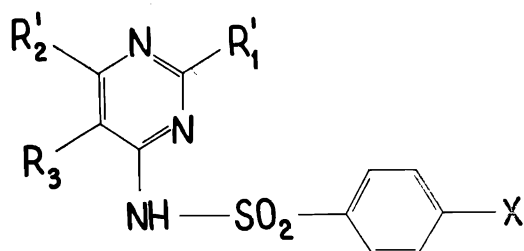
Sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfanilamidu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru lub grupę cyklopropylową, przy czym jeden z tych podstawników stanowi grupę cyklopropylową, a R₃ oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksylową ewentualnie w postaci ich soli z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2,

w którym R_1' i R_2' oznaczają grupę cyklopropylo-
wą lub niższą grupę alkilotio, przy czym jeden
z tych podstawników stanowi niższą grupę cyklo-
propylo-
wą, R_3 oznacza niższą grupę alkilową lub
alkoksylową, a X oznacza grupę aminową lub
grupę acyloaminową, redukuje się z jednoczesnym

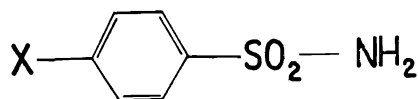
odszczepieniem niższej grupy alkilotio, a następnie
ewentualnie przekształca się grupę X otrzyma-
nego produktu reakcji w wolną grupę aminową
i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewen-
tualnie przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub
organiczną zasadą.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3