

**NORGE**



**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**Utlegningskrift nr. 121603**

Int. Cl. C 07 d 51/44 Kl. 12p-7/01

Patentsøknad nr. 2321/68 Inngitt 14.VI 1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 24.XII-68

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 22.III 1971

Prioritet begjært fra: 23.VI-67 Sveits,  
nr. 8986/67

---

J.R. Geigy A.G.,  
Schwarzwaldallee 215, Basel, Sveits.

Oppfinner: Markus Zimmermann, Steinbrecheweg 8,  
Riehen, Sveits.

Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg.

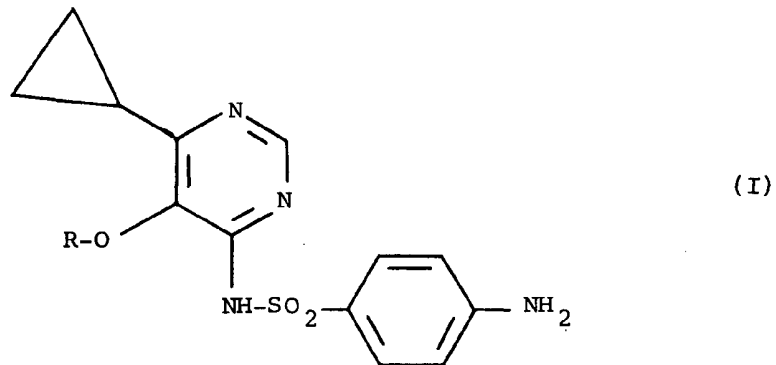
Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye terapeutisk  
aktive derivater av sulfanilamid.

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling  
av nye derivater av sulfanilamid.

Det ble nå overraskende funnet at forbindelser med den gene-  
relle formel I,

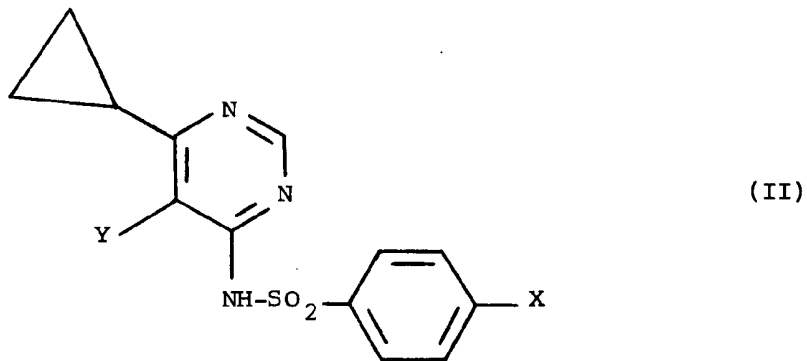
121608

2



hvor R betyr metyl- eller etylgruppen, såvel som deres salter med uorganiske eller organiske baser, innehar fremragende antibakteriell virkning. De egner seg for behandling av infeksjonssykdommer og utmerker seg ved en langvarig virkning.

Forbindelsene med den generelle formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen, idet man omsetter en forbindelse med den generelle formel II,



hvor X betyr aminogruppen eller en til denne overførbar, nitrogenholdig gruppe og Y brom eller jod, med et alkanolat med den generelle formel III,



hvor Me betyr et alkalimetallatom og

R har den under formel I angitte betydning, omdanner, hvis nødvendig, gruppen X i det erholdte reaksjonsprodukt til den frie aminogruppe og overfører, hvis ønsket, en erholdt forbindelse med den generelle formel I til et salt med en uorganisk eller organisk base.

Omsetningen foretas fortrinnsvis i nærvær av en katalysator og et syrebindende middel i et oppløsningsmiddel. Egnede katalysatorer er f.eks. kobber-I-jodid, oksyder av en- og/eller to-verdig kobber eller blandinger av slike katalysatorer med metallisk kobber eller med andre kobber-forbindelser eller med jern-III-oksyd. Som syrebindende middel kan man gjøre bruk av det anvendte alkanolat i overskudd. Videre kan tertiære organiske baser, f.eks. trietylamin, homologer av pyridin, spesielt 2,4,6-trimetyl-pyridin, anvendes. Disse baser, tilsatt i overskudd, kan også tjene som oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmidler er f.eks. alkanoler, som tilsvarer alkanolatene med den generelle formel III, egnet, såvel som også karboksylsyreamider, som f.eks. N,N-dimetyl-formamid eller N,N-dimetyl-acetamid. Omsetningen foretas ved øket temperatur, fortrinnsvis ved 100 - 190<sup>o</sup> og, om nødvendig, i lukket kar.

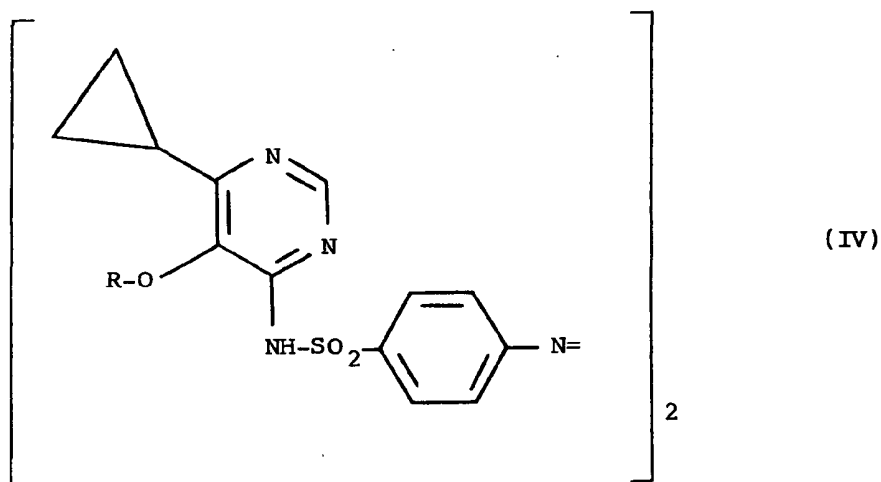
Den eventuelt etterfølgende overføring av gruppen X i reaksjonsproduktet med den generelle formel II til den frie aminogruppe er alt etter typen av denne gruppe en hydrolyse eller en reduksjon.

Ved hydrolyse til aminogruppen overførbare rester X er f.eks. acylaminorester, som acetamidoresten, eller lavere alkoksykarbonylaminorester, som metoksykarbonylaminoresten, videre benzyloksy- eller fenoksy-karbonylaminoresten såvel som substituerte metylenaminogrupeer, som benzyllidenaminoresten eller p-dimetylaminobenzylidenaminoresten. Denne hydrolyse for fritsetning av aminogruppen kan f.eks. foretas i surt medium, som konsentrert saltsyre eller ved oppvarming i fortynnet metanolisk saltsyre. Den kan også finne sted under alkaliske betingelser, f.eks. ved hjelp av fortynnet natronlut ved temperaturer mellom 20 og 100<sup>o</sup>.

121608

4

Som ved reduksjon til aminogruppen overførbare rester kommer f.eks. i betraktning: nitrogruppen, benzyloksykarbonylamino-gruppen eller substituerte azorester, som fenylazo- eller p-dimetylamino-fenylazoresten eller azoresten av forbindelsen med den generelle formel IV,



hvor R har den under formel I angitte betydning. Reduksjonen av nitrogruppen til aminogruppen kan f.eks. foretas ved hjelp av jern i eddiksyre eller saltsyre. Et egnet reduksjonsmiddel for benzyloksykarbonylamino-gruppen er f.eks. natrium i flytende ammoniakk. Den reductive spaltning av azo-gruppen kan f.eks. foretas ved hjelp av natriumditionit i etanol eller vann, videre ved hjelp av sink i iseddik eller saltsyre eller også ved hjelp av tinn(II)klorid i saltsyre.

Et under den generelle formel II fallende utgangsstoff, N<sup>1</sup>-(5-brom-6-cyklopropyl-4-pyrimidinyl)-sulfanilamidet, kan fremstilles ved å gå ut fra 6-cyklopropyl-4-pyrimidinol f.eks. som følger: Man bromerer pyrimidinolet med brom i iseddik til 5-brom-6-cyklopropyl-4-pyrimidinol, hvilket med fosforoksyklorid i pyridin gir 4-klor-5-brom-6-cyklopropylpyrimidinet; dette pyrimidinderivat omsettes deretter med sulfanilamidnatrium i dimetylformamid i nærvær av trimetylamin under avspaltning av natriumklorid.

Ytterligere utgangsstoffer av denne type, forbindelser, som i

stedet for den frie aminogruppe inneholder en acylert amino- eller nitrogruppe, kan fremstilles analogt. En videre type av utgangsstoffer med den generelle formel II omfatter jodider, som tilsvarer de nevnte bromider. En slik gruppe av jodider, 4-(5-jod-6-cyklopropyl-4-pyrimidinsulfamoyl)-acetanilidene, oppnår man f.eks., når man acetylerer og joderer tilsvarende N<sup>1</sup>-(6-cyklopropyl-4-pyrimidinyl)-sulfanilamider i en arbeidsprosess med eddiksyreanhydrid i iseddik.

De etter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen erholdte forbindelser med den generelle formel I overføres deretter, hvis ønsket, med uorganiske eller organiske baser til deres salter. Fremstillingen av slike salter finner f.eks. sted ved omsetning av forbindelser med den generelle formel I med den ekvivalente mengde av en base i et egnet vandig-organisk eller organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. metanol, etanol, eter, kloroform eller metylenklorid.

Til anvendelse som legemidler kan i stedet for de frie forbindelser med den generelle formel I deres salter med baser anvendes. Egnede salter er slike, hvis kationer ikke viser fysiologiske egenvirkninger i de doseringer som kommer på tale. Videre er det av fordel, når de salter som anvendes som legemidler, er godt krystalliserbare eller ikke eller lite hygroskopiske. Egnede salter er f.eks. natrium-, kalium-, magnesium-, kalsium- og ammoniumsalter såvel som salter med etylamin, dimetylamin, dietylamin, trietylamin, etylendiamin, kolin, benzylamin, dibenzylamin, pyridin, piperidin, morfolin, N-etyl-piperidin, aminoetanol, dietylaminetanol, dietanolamin, trietanolamin og 1-(2-hydroksyetyl)-piperidin.

De nye derivater av sulfanilamid tilsvarende den generelle formel I egner seg for tilberedelse av legemidler for innvortes eller utvortes anvendelse, f.eks. for behandling av infeksjoner ved grampositive bakterier, som Staphylokokker, Streptokokker, Pneumokokker såvel som ved gramnegative bakterier, som Salmonella typhi, Escherichia coli og Klebsiella pneumoniae.

Sammenlignende forsök er utfört med en substans fremstilt ifölge nærværende oppfinnelse og en substans kjent fra den hollandske patentansökning 6 513 321. Således ble den terapeutiske virkning og den biologiske halveringstid bestemt for følgende substanser:

- I  $N^1$ -(6-cyklopropyl-4-pyrimidyl)-sulfanilamid  
(ifølge holl. patentansökning 6 513 321)
- II  $N^1$ -(5-metoksy-6-cyklopropyl-4-pyrimidinyl)-sulfanilamid  
(ifølge nærværende oppfinnelse)

Følgende forsöksmetodikk ble brukt:

Terapeutisk virkning på mus.

5 mus ble intraperitonealt infisert med *Streptococcus haemolyticus*. Substansene som skal prøves, blir suspender i CMC-opp-løsning og applisert med en spiserörsonde på infeksjonsdagene 2 x, derpå 1 x i 4 dager. Den curative dose ( $CD_{50}$ ) blir be-regnet etter Reed og Muench.

Biologisk halveringstid hos mennesker.

Forsökspersonen inntok 1 g av prøvesubstansen. Bestemmelse av konsentrasjonen av prøvesubstansen i blodserum skjer på for-skjellige tidspunkt etter inntagelsen. (Kjemisk metode for bestemmelse av den frie og den frie + acetylert form.)

De følgende resultater ble oppnådd:

Substans	$CD_{50}$ i mg/kg	Biologisk halveringstid i timer
I	33	20 - 30
II	11	165

Resultatene viser at substansen II ifølge nærværende oppfin-nelse har sterkere terapeutisk virkning og en betydelig lengere

biologisk halveringstid enn forbindelsen I ifølge den hollandske patentansökning 6 513 321.

De nye aktivstoffene kan administreres peroralt og parenteralt. De dagelige doser av de frie baser eller av farmasøytisk aksepterbare salter av de samme beveger seg mellom 100 og 1000 mg for voksne pasienter. Egnede doseenhetsformer, som tabletter eller ampuller inneholder fortrinnsvis alt etter doseringsintervall 100 - 700 mg av et aktivstoff ifølge oppfinnelsen eller av et farmasøytisk aksepterbart salt av det samme. Videre kommer også anvendelsen av de tilsvarende mengder av ikke-enkelt-doserte administrasjonsformer, som siruper, salver eller pudder, i betraktning.

Doseenhetsformer for den perorale anvendelse inneholder som aktivstoff fortrinnsvis mellom 60 og 90 % av en forbindelse med den generelle formel I eller av et farmasøytisk aksepterbart salt av en slik.

Det etterfølgende eksempel redegjør nærmere for fremstillingen av nye forbindelser med den generelle formel I og av hittil ikke beskrevne mellomprodukter. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

#### EKSEMPEL

a) En blanding av 8,3 g natriummetylat, 19,0 g  $N^1$ -(5-brom-6-cyklopropyl-4-pyrimidinyl)-sulfanilamid, 4,95 g kobber(I)jodid, 20 ml tørr metanol og 133 ml 2,4,6-trimetylpyridin røres ved en badtemperatur på 140 - 150° i 16 timer. Derved oppstår en mørkebrun suspensjon, som man fortynner etter avkjøling med 500 ml eter og vasker derpå tre ganger hver gang med 200 ml vann. Den vandige fase røres med kull i 15 minutter og ansyres etter filtrering med 6-n saltsyre på pH 4 - 5, hvorpå en suspensjon oppnås. Denne ekstraherer man i 7 timer kontinuerlig med metylenklorid, tørker deretter ekstraktet med natriumsulfat og oppnår etter avdestillering av oppløsningsmidlet en gul rest. Den samme omkrystalliseres fra metanol og derved oppnås det rene  $N^1$ -(5-metoksy-6-cyklopropyl-4-pyrimidinyl)-sulfanil-

121603

8

amid med smeltepunkt 201 - 203°.

Utgangsstoffet, N<sup>1</sup>-(5-brom-6-cyklopropyl-4-pyrimidinyl)-sulfanilamidet, kan oppnås som følger:

b) 22,6 g 6-cyklopropyl-4-pyrimidinol oppløses i 400 ml iseddik og for oppløsning dryppes i løpet av 90 minutter en slik av 27,4 g brom i 200 ml iseddik. Reaksjonen er lett eksoterm. Man lar reaksjonsblandingen stå i noen timer, idet temperaturen holdes mellom 20 og 25°. Deretter avdestillerer man oppløsningsmidlet under vakuum ved en badtemperatur på 40°. Den beigefargede rest oppløses i 500 ml l-n natronlut, og den blakke oppløsning filtreres gjennom kiselgur ("Celite" nr. 545, varemerke til Johns Manville International Corp., New York). Man innstiller filtratet med iseddik på pH 4 - 5 og avkjøler blandingen i 4 - 5 timer ved 0°. Det erholdte bunnfall filtreres fra og tørkes under vakuum ved 70°. Det rå 5-brom-6-cyklopropyl-4-pyrimidin-ol smelter ved 214 - 217°.

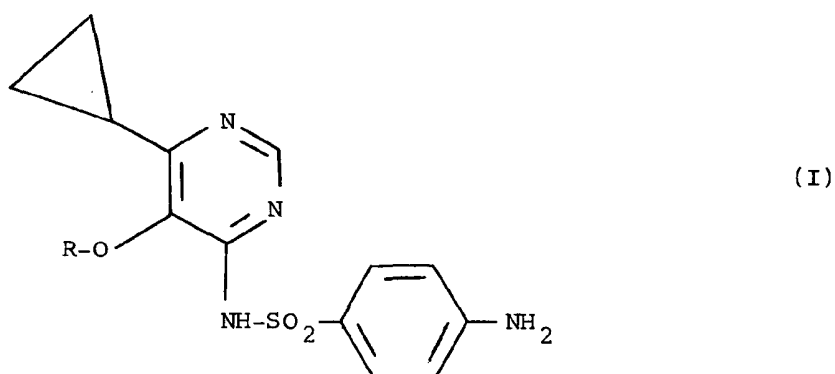
c) 31,8 g av den rå etter b) erholdte forbindelse tilsettes til en iskald blanding av 320 ml fosforoksyklorid og 16 ml pyridin, og blandingen oppvarmes i 1 time ved en badtemperatur på 90°. Den brune oppløsning inndampes ved 15 Torr, resten rives fire ganger hver gang med 50 ml eter, og eteroppløsningen nutsjes fra. Eteren avdestilleres, og det tilbakeblivende fargeløse, krystalline råprodukt tørkes. Det rå 5-brom-6-cyklopropyl-4-klor-pyrimidin smelter ved 86 - 87°.

d) 7 g av den etter c) erholdte klorforbindelse røres sammen med 14,6 g sulfanilamidnatrium, 23 ml tørt N,N-dimetylformamid og en oppløsning av 0,2 g trimetylamin i 2 ml N,N-dimetylformamid og oppvarmes i 40 timer ved en badtemperatur på 60 - 70°. Etter avkjøling fortynnes reaksjonsblandingen med 150 ml vann og pH innstilles på 4 - 5. Man rører den erholdte suspensjon i 1 time ved 20° og suger deretter av råproduktet med smeltepunkt 202 - 207°. Det rene N<sup>1</sup>-(5-brom-6-cyklopropyl-4-pyrimidinyl)-sulfanilamid med smeltepunkt 210 - 212° oppnår man fra råproduktet ved omkrystallisasjon fra 40 ml etylenglykol-mono-

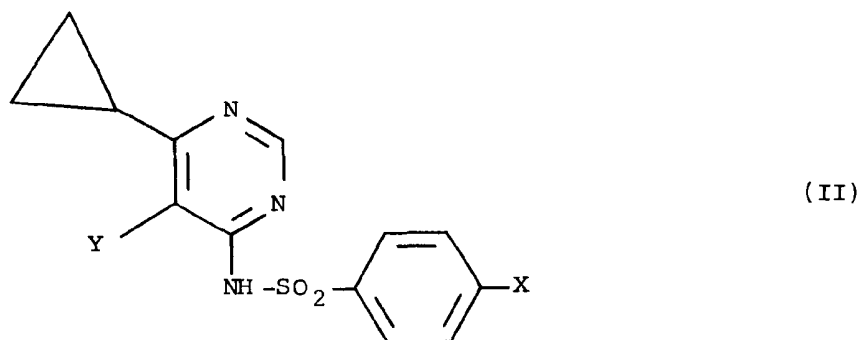
metyleter og 20 ml vann.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye terapeutisk aktive derivater av sulfanilamid med den generelle formel I,



hvor R betyr metyl- eller etylgruppen, såvel som deres salter med uorganiske eller organiske baser, k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter en forbindelse med den generelle formel II,



hvor X betyr aminogruppen eller en til denne overforbar, nitrogenholdig gruppe og Y brom eller jod, med et alkanolat med den generelle formel III,



**121603**

10

hvor Me betyr et alkalimetallatom og  
R har den under formel I angitte betydning,  
omdannes, hvis nødvendig, gruppen X i det erholdte reaksjons-  
produkt til den frie aminogruppe og overfører, hvis ønsket, en  
erholdt forbindelse med den generelle formel I med en uorganisk  
eller organisk base til et salt.

Anførte publikasjoner:

Chemical Abstract 65 (1966) 8931, a-f.