

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 466 456

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 79 24050**

(54) Nouveaux dérivés sulfamides solubles.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 143/80; A 61 K 31/18.

(22) Date de dépôt..... 27 septembre 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 15 du 10-4-1981.

(71) Déposant : NIVIERE Pierre, résidant en France.

(72) Invention de : Pierre Nivière.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jean Blum, 44-46, rue du Général-Cremer, 92700 Colombes.

Le secteur de la technique sur lequel porte la présente invention est celui des médicaments à usage humain et vétérinaire, et plus précisément celui des sulfamides.

On sait que les sulfamides sont très utilisés, notamment en médecine vétérinaire, sous forme de solutions injectables à des concentrations pouvant atteindre 20 à 30%. Les sels de sodium de sulfamides primitivement utilisés conduisent le plus souvent à des pH souvent supérieurs à 10 et de toutes façons incompatibles avec une bonne sécurité thérapeutique.

On a alors eu l'idée de combiner la fonction aniline libre des sulfamides avec un aldéhyde et le bisulfite de sodium, ce qui conduit à des alcoylsulfonates de sulfamide, ce qui permet d'obtenir des solutions relativement concentrées à des pH acceptables, certains auteurs proclamant en outre que ces modifications abaissent la toxicité initiale de ces médicaments.

Cette technique, quoique connue depuis de nombreuses années, n'a pas pu cependant s'imposer pour différentes raisons.

Notamment, il était normal de penser à utiliser principalement le formol qui est l'aldéhyde le plus courant et le plus économique, et de préparer ainsi des méthanesulfonates de sulfamide. On a du abandonner ces derniers dérivés car ils se sont révélés très stables dans les organismes vivants et inactifs par eux-mêmes de telle sorte que l'action antibiotique des sulfamides précurseurs se trouvait fortement diminuée sinon annihilée. Pour cette raison, on a utilisé des aldéhydes plus compliqués et plus onéreux, notamment l'acétaldéhyde, mais les conditions de la réaction sont alors difficiles et les rendements des réactions sont alors relativement faibles. De plus, les éthanesulfonates ainsi obtenus sont généralement très labiles et leurs solutions reprécipitent souvent les sulfamides d'origine pour des raisons souvent inexpliquées. En utilisant des aldéhydes plus complexes que l'acétaldéhyde, ces inconvénients ne font qu'augmenter. Un autre inconvénient majeur de ces alcoylsulfonates est leur fort pouvoir moussant qui est gênant lors de la fabrication, de la stérilisation qui se fait souvent par ultra-filtration et l'utilisation de ces dérivés.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de sulfamides, sous forme acide ou de sels, pharmaceutiquement acceptables, de formule générale (A) suivante: HO-CO-(CH₂)_n-CO-NH-CH-R-NH-C₆H₄-SO₂-NH-Ar, dans laquelle Ar représente un radical aromatique ou hétéroaromatique, non substitué ou substitué notamment par des radicaux alcoyle (C₁-C₄), alcoyloxy (C₁-C₄), halogéno, hydroxy, amino ou carboxy,

n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5 inclus,

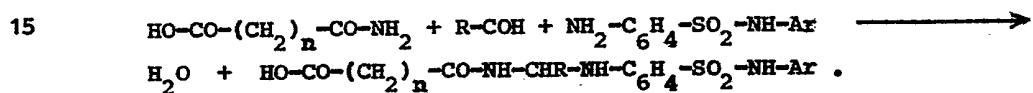
R représente un radical alcoyle (C₁-C₄), furfuryle, pyridyle, aryle,

40 un reste de sucre aldéhyde tel que le glucose ou le galactose, ou de préfér-

rence un atome d'hydrogène.

Parmi les nouveaux dérivés de l'invention ainsi définis, l'invention concerne tout particulièrement ceux pour lesquels n est égal à 2 et ceux pour lesquels R représente un atome d'hydrogène, ces deux caractéristiques pouvant naturellement s'ajouter.

La présente invention concerne également les procédés de préparation des dérivés de sulfamides de formule générale (A), qui consistent à faire réagir un sulfamide de formule générale (B) $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH-Ar}$, dans laquelle Ar a la même signification que dans la formule générale (A), avec un aldéhyde et un amido-acide aliphatique de formule générale (C) $\text{HO-CO-(CH}_2)_n-\text{CO-NH}_2$ dans laquelle n a la même signification que dans la formule générale (A), en présence ou non de réactifs secondaires notamment susceptibles de modifier le pH du milieu réactionnel, suivant la réaction de condensation théorique suivante:



Suivant l'invention, cette condensation peut être favorisée soit par un catalyseur acide tel que l'un des acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique ou formique, soit par un catalyseur basique tel que le bicarbonate de sodium, le carbonate de sodium, la soude, la potasse, une amine tertiaire.

20 Suivant l'invention, l'ordre dans lequel on fait réagir les matières premières n'est pas déterminant. Ainsi, par exemple dans le cas où l'aldéhyde utilisé est le formol, on peut commencer par former le méthylol de l'amido-acide ou celui du sulfamide et le faire condenser avec le troisième réactif 25 avec ou sans isolement préalable. On peut également condenser les trois réactifs simultanément, et cela est le plus souvent économiquement souhaitable de sorte que dans les exemples qui suivront, la condensation globale et simultanée sera seule évoquée, étant entendu que l'on pourrait tout aussi bien opérer par étapes successives.

30 Suivant l'invention, on peut utiliser comme milieu réactionnel un solvant polaire tel que l'acétone, l'alcool ou le diméthylformamide, mais pour des raisons économiques, on préfère, comme dans les exemples qui suivront, employer l'eau.

35 La température de la réaction n'est pas non plus caractéristique de l'invention. Elle varie généralement de l'ambiente à l'ébullition du solvant choisi. Dans l'eau, la température est ainsi de préférence de 100-105°C.

40 Etant donnée la très bonne stabilité des composés de l'invention, leur isolement n'est pas toujours indispensable et parfois on peut utiliser directement les solutions de condensation à des fins thérapeutiques après les avoir éventuellement neutralisées et stérilisées. Toutefois, les dérivés

de l'invention peuvent dans la majorité des cas être isolés et purifiés sous leur forme acide et ils supportent même alors une recristallisation dans des solvants généralement polaires tels que l'alcool ou l'acétone éventuellement additionnés d'eau.

5 Les nouveaux produits de l'invention de formule générale (A) préparés ainsi qu'il vient d'être exposé présentent de nombreux avantages par rapport aux alcoylsulfonates de sulfamides. Tout d'abord, ils sont de fabrication aisée et d'un prix de revient modeste, notamment, si l'aldéhyde et l'amido-acide choisis sont respectivement le formol et l'acide succinamique, mono-amide de l'acide succinique aisément préparé à partir de l'anhydride succinique et l'ammoniaque. Ils sont également facilement purifiables par recristallisation. En outre, en l'absence d'impuretés, ils possèdent une stabilité remarquable tant à l'état sec qu'en solution concentrée, tout au moins jusqu'à 50°C, à des pH pouvant varier de 2 à 10, ce qui permet de préparer à l'avance des solutions prêtes à l'emploi soit pour un usage oral, soit 10 pour l'administration parentérale. Cependant, au contact de certains dérivés organiques ou biologiques non encore identifiés mais présents dans des bouillons de culture tels que le milieu de Mueller-Hinton et dans l'organisme des animaux, ils subissent une dégradation suffisamment rapide pour leur conférer 15 une activité antibactérienne pratiquement équivalente à celle des sulfamides dont ils dérivent, et ceci avec un effet retard qui autorise une administration plus espacée. Enfin, on a constaté que la toxicité aigüe de ces produits 20 de l'invention est 3 à 10 fois moindre que celle des sulfamides d'origine.

Les études pharmacologiques des produits de l'invention sont encore actuellement en cours, mais elles ont déjà permis de dégager certaines toxicités et l'activité antibactérienne sur différentes souches notamment.

30 A titre d'exemples non limitatifs, on trouvera ci-dessous la toxicité aiguë des produits 1 et 2 dont la synthèse est exposée dans les exemples 1 et 2 ci-après. Les DL 50 obtenues sur des lots homogènes de souris mâles et femelles de type IOPS blanches, âgées de 5 semaines environ et d'un poids moyen de 22 g sont résumées dans le tableau ci-dessous:

Tableau I: DL 50 en mg/kg

	Composés : Sulfadimidine : Produit 1	: Sulfamétoxy : Produit 2 :
	: DL 50 :	: pyridazine :
35	: Per os : 900 :	: 6 000 : 600 :
	: I.P. : 400 :	: 1 200 : 400 :
		: 5 000 :
		: 900 :

Aux doses toxiques, les produits 1 et 2 se sont montrés nettement sédatifs.

Le traitement sur souris femelles de même race aux doses respectives de 40 100 mg/kg/jour I.P. et 200 mg/kg/jour per os pendant 10 jours n'a mis en

évidence aucune toxicité tant pour le produit 1 que pour le produit 2.

L'activité antibactérienne des produits de l'invention a été étudiée par la méthode des disques de diffusion sur milieu gélosé de Mueller-Hinton sur les souches *Sarcina lutea* CIP 5345 et *Salmonella abortus equi*.

Les résultats sont résumés dans les tableaux II et III, les chiffres indiqués représentant les diamètres des zones d'inhibition après incubation de 36 heures à 37° C.

Tableau II - *Sarcina lutea*

concentration en					
:	sulfamide	:	12 γ/ml	:	24 γ/ml
:	composés	:		:	48 γ/ml
10		:		:	
:	Sulfadimidine	:	15,5	:	19
15		:		:	25
:	Produit 1	:	15	:	17,5
		:		:	25
20					
:	Sulfaméthoxy- pyridazine	:	18,5	:	23,1
25		:		:	29
:	Produit 2	:	17	:	23
		:		:	28,2

Tableau III - *Salmonella abortus equi*

concentration en					
:	sulfamide	:	2 γ/ml	:	4 γ/ml
:	composés	:		:	
20		:		:	
:	Sulfadimidine	:	9,1	:	12,4
25		:		:	19
:	Produit 1	:	8,8	:	11
		:		:	19,2
:	Sulfaméthoxy- pyridazine	:	13,4	:	18
		:		:	25,1
30					
:	Produit 2	:	12,4	:	17,7
		:		:	24,4

La différence d'activité entre les produits 1 et 2 et les sulfamides d'origine peuvent être interprétés par le fait que la décomposition de ces premiers n'est pas encore achevée au bout de 36 heures, il est également possible que l'effet retard influe sur le diamètre des zones d'inhibition. On constate cependant, mis à part ce léger décalage, une très nette similitude entre les intensités d'activité aux différentes concentrations.

Il s'en suit que les composés de l'invention et notamment les produits 1 et 2 peuvent être utilisés comme agents antibactériens dans le traitement des principales maladies d'origine bactérienne. Ainsi, en cas de dysenterie consécutive à une intoxication alimentaire, on peut prescrire le produit 1

par voie orale pendant 3 jours à des doses de 500 à 1 500 mg chez l'adulte.

Dans le cas d'une affection urinaire ou pulmonaire, on préférera la voie intramusculaire à des doses de 200 à 600 mg par jour de produit 2 pendant 5 jours, ces doses pouvant être éventuellement largement dépassées

5 étant donné l'innocuité relative de ces composés. A noter qu'il suffit d'une seule administration par jour en raison de l'effet retard du médicament.

10 L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation suivants donnés à titre illustratif, étant entendu que de nombreuses variantes de préparation sont possibles et qu'il est possible de remplacer l'acide succinamique par un autre amido-acide et le formol par d'autres aldéhydes notamment l'acétaldéhyde, le furfural, le lactose, le galactose, le glucose, ect...

Exemple 1 - Produit 1 : n = 2, R = H, Ar = diméthyl-4,6 pyrimidyl-2

15 Dans un ballon à réaction muni d'un agitateur d'un reflux et d'un chauffage électrique, on introduit 600 ml d'eau, une mole de sulfadimidine acide soit 278 g, 5 moles de formol du commerce à 30% soit 150 ml, une mole d'acide succinamique soit 117 g et 2 moles de bicarbonate de sodium soit 168 g. On porte à reflux en agitant et au bout de 3 heures on constate que le mélange s'est complètement dissous. On poursuit le reflux pendant une heure pour 20 bien compléter la réaction et on refroidit. Le mélange reste homogène et son pH est 8,1 environ. On neutralise avec de l'acide chlorhydrique 5N jusqu'à pH 2-3. Le produit 1, sous forme acide précipite et on le recristallise dans l'alcool à 90°. Il se présente comme une poudre microcristalline blanche, parfois légèrement ocre ayant un point de fusion de 179 - 181° C (décomposition) 25 sur le banc Kofler.

Exemple 2 - Produit 2 : n = 2, R = H, Ar = méthoxy - 6 pyridazinyl - 3

On opère comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la sulfadimidine par la sulfaméthoxypyridazine. On recristallise dans l'isopropanol pour obtenir des microcristaux jaune clair fondant à 193 - 195° C (décomposition) 30 sur le banc Kofler, après recristallisation dans le mélange acétone, diméthylformamide 80 - 20.

Exemple 3 - Produit 3 : n = 2, R = CH_3 , Ar = méthoxy - 6 pyridazinyl - 3

Dans le même appareil que dans l'exemple 1, mais muni en plus d'une ampoule à brome, on introduit 700 ml d'eau, une mole d'acide succinamique, 35 et sans dépasser 5° C 2,5 moles d'acétaldéhyde. On laisse réagir à 10 - 15° C pendant 1 heure, et après avoir ajouté 2 moles de bicarbonate de sodium, on ajoute progressivement 1 mole de sulfaméthoxypyridazine. La température qui

s'abaisse à 5° C pendant l'introduction du carbonate remonte à environ 35° C. On chauffe alors progressivement jusqu'au reflux de 102 - 104° C en 2 heures.

Deux heures après avoir atteint cette température, tout est dissous et on poursuit le reflux encore 1 heure, et on refroidit. On termine comme dans 5 l'exemple 1, en recristallisant dans le dioxane. Le produit 3 est une pou-
dre cristalline blanc jaunâtre fondant à 166 - 8° C (banc Kofler) avec dé-
composition.

Exemple 4 - Produit 4 - n = 3, R = furfuryl - 2, Ar = diméthyl-4, pyrimidyl-2

On opère comme dans l'exemple 1, en remplaçant le formol par 1,2 mole 10 de furfural et l'acide succinamique par une mole du monoamide de l'acide. glutarique.

On obtient après recristallisation dans le dioxane le produit 4, pou-
dre blanche, fondant à 130° C sur le banc Kofler avec décomposition.

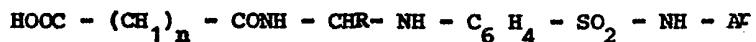
En opérant comme dans l'exemple, on obtient encore notamment les pro-
15 duits suivants :

Tableau IV

:	Produit N° :	n :	R :	Ar :	Sol.recrist.	:	P.F. Keflex :
:	:	:	:	:		:	avec décomp.:
:	5	2	H	méthyl-4 : thiazolyl 2 :	Acétone	:	177° C
20	6	2	H	chloro-6 : pyrida- : zinyl-3 :	Alcool	:	184° C
:	7	2	H	thiazolyl-2 :	Alcool	:	198° C

REVENDICATIONS

1). Sous forme acide ou de sels pharmaceutiquement acceptables, nouveaux dérivés de sulfamides de formule générale (A)



dans laquelle :

- 5 Ar représente un radical aromatique ou hétéroaromatique, non substitué ou substitué notamment par un ou plusieurs radicaux alcoyle ($\text{C}_1 - \text{C}_4$), alcoyloxy ($\text{C}_1 - \text{C}_4$), halogéno, hydroxy, amino et carboxy,
- n représente un nombre entier variant de 1 à 5,
- R représente un radical alcoyle ($\text{C}_1 - \text{C}_4$), pyridyle, aryle, un reste de sucre à fonction aldéhyde ou un atome d'hydrogène.
- 10 2). Les nouveaux dérivés de sulfamides suivant la revendication 1 caractérisés en ce que n est égal à 2.
- 3). Les nouveaux dérivés de sulfamides suivant l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisés en ce que R représente un atome d'hydrogène.
- 15 4). Les nouveaux dérivés de sulfamides suivant l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 caractérisés en ce que Ar représente l'un quelconque des radicaux diméthyl-4, 6 pyrimidyl-2, méthoxy-6 pyridazynyl-3, méthyl-4 thiazolyl-2, chloro-6 pyridazinyl-3 ou thiazolyl-2
- 5). Les procédés de préparation des nouveaux dérivés de sulfamides suivant 20 l'une quelconque des revendications 1, 2, 3 ou 4 caractérisés en ce que l'on fait réagir par étapes ou simultanément un sulfamide de formule générale (B), un aldéhyde et un amidoacide de formule générale (C)
- 6). Les procédés de préparation suivant la revendication 5 caractérisés en ce que l'on opère en milieu aqueux.
- 25 7). Les médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire caractérisés en ce qu'ils renferment à titre de principe actif principal ou secondaire à l'état pur ou en mélange l'un des nouveaux dérivés de la revendication 1.
- 8). Les médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire caractérisés en ce qu'ils renferment à titre de principe actif principal ou secondaire à 30 l'état pur ou en mélange l'un des nouveaux dérivés de la revendication 2.
- 9). Les médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire caractérisés en ce qu'ils renferment à titre de principe actif principal ou secondaire à l'état pur ou en mélange l'un des nouveaux dérivés de la revendication 3.
- 10). Les médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire caractérisés en 35 ce qu'ils renferment à titre de principe actif principal ou secondaire à l'état pur ou en mélange l'un des nouveaux dérivés de la revendication 4.