

271235

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali
dad alemana, domiciliada en BERLIN N 65,
Müllerstrasse, 170-172 (Alemania); por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS
SULFONAMIDAS".

====oOo=====

Se conocen derivados de sulfonamidas que están en
condición de rebajar el nivel del azucar en la sangre después
de su administración por vía bucal. Así se halló este efecto en
el 2-(p-aminobenzolsulfonamido)-5-isopropil-tiodiazol de M. Jan-
5 bon y sus colaboradores (Montpellier Méd. 21/22, 441 (1942),
además del cual se han llegado a conocer ultimamente más deri-
vados de sulfonamida del tiodiazol por la patente británica
822.947, así como del oxadiazol por la patente británica 826.539
En este campo han alcanzado una importancia particular las ureas
10 de sulfonilo sustituidas, de las cuales se han introducido en la
práctica la N¹-p-toluolsulfonil-N²-n-butil-urea, la N¹-p-aminoben-
zolsulfonil-N²-n-butil-urea así como la N¹-p-clorbenzolsulfonil-
N²-n-propil-urea (por ejemplo pat. brit. 808.071; F. Bertram y

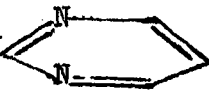





40 Las sulfamidas según el invento son medios que, apli-
cados por vía oral, disminuyen el azúcar en la sangre, y cuya
intensa y persistente acción es en parte superior a la de los
medios ya conocidos.

45 Una serie de las sustancias sugeridas por el invento
se distingue todavía por una toxicidad muy particularmente redu-
cida, tal como es deseable para un producto terapéutico permanen-
te que hay que ingerir diariamente durante todo el año.

50 En la siguiente Tabla 1 se indica la dosis media mortal
(LD50), ensayada con ratas después de la aplicación intravenosa,
así como el descenso máximo del azúcar en sangre expresado en % del
valor de partida, en conejos en ayunas después de aplicar por vía
bucal una dosis de 500 mg/kg, habiendo hecho figurar aquí, a títu-
lo comparativo, en primer lugar con el nº 1 la N¹-(4-metilbenzol-
sulfonil)-N²-n-butilurea (conocida con el nombre comercial de
55 RASTINON o TOLBUTAMIDE).

Tabla 1









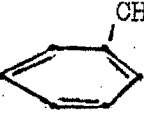


Nº de orden	Ejemplo nº.	A	SO ₂ NH		B	LD ₅₀	Disminución %
60	1	N ¹ -(4-metilbenzolsulfonil)-N ² -n-butilurea				0,89	41
	2	80		-CH ₃		1,2	44
	3	27		-O-CH ₃		1,1	51
	4	28		-O-C ₂ H ₅		0,95	42



65

70

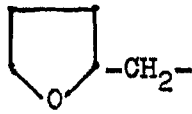
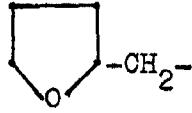
75

5	29		-	$-O-n-C_3H_7$	0,86	43
6	47		-	$-O-C_2H_4-O-CH_3$	1,8	52
7	52		-	$-O-C_2H_4-O-C_2H_4-O-C_2H_5$	2,7	49
8	1	CH_3- 	-	$-O-CH_3$	0,86	46
9	51	CH_3- 	-	$-O-C_2H_4-O-CH_3$	1,2	48
10	48	$Cl-$ 	-	$-O-C_2H_4-O-CH_3$	0,86	43
11	41	$F-$ 	-	$-CH_3$	1,0	45
12	20	CH_3-O- 	-	$-CH_3$	1,1	37
13	36	$Cl-$ 	-	$-O-CH_2-CH \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$	0,61	33
14	84	$CH_3-O-C_2H_4-O-$ 	-	$-O-n-C_3H_7$	0,77	24
15	12		-	$-O-CH_3$	0,7	24

27235



1,2 16 OCT 47

16	43	$n-C_4H_9-$	$-O-CH_3$	1,2	47
17	10	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH-CH_2-CH_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$-O-CH_3$	1,4	53
80	18	59	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2=C-CH_2- \end{array}$	$-O-C_2H_5$	0,86 38
19	67	$C_2H_5-O-C_2H_4-O-C_2H_4-$	$-O-CH_3$	5,5	30
20	68	$C_2H_5-O-C_2H_4-O-C_2H_4-$	$-O-C_2H_5$	3,1	46
21	73	$C_2H_5-O-(C_2H_4-O)_2-C_2H_4-$	$-O-C_2H_5$	4,3	35
85	22	78	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH-O-C_2H_4-O-C_2H_4 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$-O-CH_3$	3,4 34
23	60		$-O-CH_3$	2,4	42
24	61		$-O-CH_2-CH(CH_3)_2$	1,2	43

90 Dada la importancia oportunamente mencionada de la mayor atoxicidad posible en estos preparados con medicación permanente, se determino la potoxicidad subaguda administrando por vía oral a 10 ratas durante 4 semanas 100 mg/kg de sustancia cada día, procediendo después a examinar histologicamente los hígados de los animales



95 muertos. Los resultados de esta determinación de la toxicidad subaguda constan en la Tabla 2, y en las sustancias examinadas del grupo sugerido por el invento muestran asimismo una superioridad - en parte incluso considerable - frente a la N¹-(4-metilbenzol-sul fonil)-N²-n-butilurea, en donde de las tres sulfonilureas antes cita das introducidas en la práctica, esta combinación es indudablemen te la más tolerable.

Tabla 2

Ejemplo nº	S u s t a n c i a	Nº de animales con enfermedades de hígado	Observaciones al diagnóstico
105	N ¹ -(metilbenzolsulfonil)-N ² -n-butil-urea	4	fuertes necrosis y necrobiosis
10	2-isoamilsulfonamido-5-metoxipirimidina	5	insignificantes necrosis del hígado.
110	2-benzolsulfonamido-5-n-propoxipirimidina	1	insignificante alteración degenerativa del hígado.
80	2-benzolsulfonamido-5-metilpirimidina	0	ninguna alteración.
47	2-benzolsulfonamido-5-metoxietoxipirimidina	0	ninguna alteración.

115 Para fines terapéuticos, las sustancias según el invento se pueden administrar como sulfonamidas libres, como sales con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables, tales como por ejemplo hidróxido de sodio, de litio, de calcio, de amonio aminas, tales como metilglucamina, morfolina, piperacina, etanolami-



120 nas, etc., o también en forma de mezclas de sulfonamidas libres con un bicarbonato alcalino o carbonato apropiado.

La presentación de las sustancias se puede hacer con o sin las adiciones, sustancias portadoras, correctores de sabor, etc., usados corrientemente en la farmacopea galénica, o sea por ejemplo en forma de polvos, de tabletas, grageas, cápsulas, pildoras en forma de suspensiones o de soluciones.

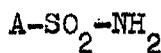
La preparación de estas combinaciones se realiza según métodos en sí conocidos, por ejemplo porque

a) a combinaciones de la fórmula general



en donde A tiene el significado indicado, Y representa un átomo de halógeno y n los números 0 hasta 2, se les hace reaccionar con 2-amino-5-B-pirimidina, en donde B tiene así mismo el significado señalado más arriba, y después, a las combinaciones obtenidas se las oxida en caso necesario para obtener los derivados del ácido sulfónico, o bien

b) a una combinación de la fórmula general



en donde A tiene el significado apuntado más arriba, se la hace reaccionar, convenientemente en forma de sus sales alcalinas, con una 2-halógeno-5-B-pirimidina, en donde B tiene el significado anterior, o bien

c) a una sal alcalina de las amidas de ácido de la fórmula general

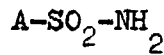


67.235



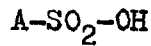
de ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, pentacloruro fosfórico o fosgeno, o bien

175 f) a las sulfonamidas de la fórmula general



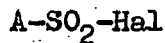
en donde A tiene el significado anterior, se las hace reaccionar con una 2-nitroamino- o 2-cianamino-5-B-pirimidina, en donde B tiene el significado anterior, o bien

180 g) a los ácidos sulfónicos de la fórmula general



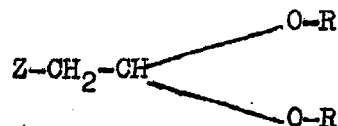
en donde A tiene el significado anterior, se les hace reaccionar según el método de Freudenberg con 2-acetilamino-5-B-pirimidinas, en donde B tiene el significado anterior, o bien

185 h) a sulfonilhalogenuros de la fórmula general



en donde A tiene el significado anterior, se les hace reaccionar según la patente francesa 891.930 con 2-bencilsulfonilamido-5-B-pirimidinas, en donde B tiene el significado anterior, y a los productos obtenidos se les hace reaccionar con un mol más de la correspondiente 2-aminopirimidina.

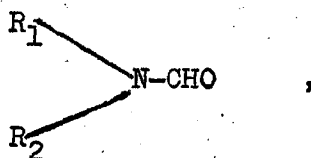
195 Las nuevas sulfamidas que disminuyen el azúcar en la sangre se preparan en la forma más conveniente a partir de las correspondientes 2-amino-5-Z-pirimidinas, en donde Z significa los grupos alquilo o alcoxi cuyos restos de hidrocarburo están interrumpidos por uno o varios átomos de oxígeno y/o cerrados en anillo. La preparación de las 2-amino-5-Z-pirimidinas a su vez se realiza mediante una sencilla reacción y en forma de un "procedimiento de un solo tarro" a partir de 1.1-dialcoxi-2-Z-etanos de la fórmula general.





en donde Z tiene el significado anterior y R significa un alquilo inferior, o, caso de que Z designe a un grupo alcoxi, -OR puede ser también igual a Z, a los cuales se les hace reaccionar con un medio de condensación, de preferencia pentacloruro de fósforo, conteniendo halógenoácido, apropiado para la reacción Vilsmeier, de tal modo que tenga lugar un intercambio de uno de los dos grupos alcoxi por halógeno y llevándose a cabo la condensación Vilsmeier al mismo tiempo o seguidamente por adición de una formamida de una base secundaria de la fórmula general

210



en donde R₁ y R₂ significan alquilo igual o desigual o, R₂, también un fenilo, de preferencia dimetilformamida, y al producto de la reacción obtenido de esta manera se le hace reaccionar finalmente con una solución de sal de guanidina e hidróxido alcalino o alcanolato alcalino en un alcohol inferior.

215

Ejemplo 1:

A una solución de 12,5 g de 2-amino-5-metoxipirimidina en 100 ml de agua se agregan 15 g de carbonato de calcio y 20 g de sulfocloruro de toluol. En el curso de media hora se calienta la mezcla hasta 80°C y a esta temperatura se la remueve durante dos horas hasta que haya desaparecido todo el sulfocloruro. Luego se añaden 20 ml de lejía de sosa al 30% y se clarifica la solución con carbón. Por precipitación con ácido clorhídrico concentrado se obtienen 21,5 gr de 2-(4-metilbenzolsulfonamido)-5-metoxipirimidina del punto de fusión de 196-197°C.

225

071235



Ejemplo 2:

230 15,3 g de 2-amino-5-n-propoxipirimidina se disuelve en 60 ml de piridina y se agitan con 19 g de sulfocloruro de toluol durante 2 horas a 60°C. La solución se vierte entonces en 300 ml. de agua, se aspira el precipitado y se lava con agua. Para la depuración se disuelve el producto filtrado en 300 ml de lejía de sosa 1 n, se clarifica con carbón y se filtra. Por precipitación con ácido clorhídrico se obtienen 29 g de 2-(4-metilbenzolsulfonamido)-5-n-propoxipirimidina del punto de fusión de 198-200°C.

235 Ejemplo 3:

Una mezcla finamente triturada de 18 g de 4-metoxibenzolsulfonamida de sodio y 14,5 g de 2-cloro-5-metoxipirimidina se calienta hasta 140°C agitándola simultáneamente durante 4 horas. La masa enfriada se disuelve en 300 ml de lejía de sosa 1 n y se clarifica con carbón. Por precipitación con ácido clorhídrico concentrado se obtienen 23,5 g de 2-(4-metoxibenzolsulfonamido)-5-metoxipirimidina del punto de fusión de 153-154°C.

Ejemplo 4:

245 18 g de 4-metoxibenzolsulfonamida de sodio y 31 g de yodometilato de 2-dimetilamino-5-etoxipirimidina se hierven en 200 ml de toluol seco durante 8 horas, agitando simultáneamente, en reflujo. Después del enfriamiento se aspira el precipitado, y después del secado al aire se le disuelve en 300 ml de lejía de sosa 1 n. Después de clarificar la solución con carbón se acidula el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. Se obtienen así 23 g de 2-(4-metoxibenzolsulfonamido)-5-etoxipirimidina del punto de fusión de 198-200°C.



16 0/1

Ejemplo 5:

255 12,9 g de β -dimetilamino- α -metoxiacroleina se disuelven
en 150 ml de metanol y con 5,5 g de sosa cáustica pulverizada y 20
g de p-toluol-sulfoguanidina se hierven durante 8 horas en reflujo,
removiendo simultáneamente. A continuación se destila el metanol
con remoción simultánea. El residuo se disuelve en 300 ml de lejía
260 con sosa 1 n y se clarifica con carbón. Por precipitación con ácido
clorhídrico se obtienen 21 g de 2-(4-metilbenzolsulfonamido)-5-
metoxipirimidina del punto de fusión de 196-197°.

Ejemplo 6:

265 12 g de 1,1,2-trimetoxietano se deslién con 21 g de pen
tacloruro de fósforo a 22-25° bajo enfriamiento simultáneo. La mez-
cla se sigue entonces removiendo todavía durante media hora a tem-
peratura ambiente. A continuación, enfriando al mismo tiempo, a
20-25° se agregan a gotas 22,5 ml de dimetilformamida. Se calienta
luego la mezcla hasta 40°, a cuya temperatura se produce la reac-
270 ción exotérmica, y durante 75 minutos todavía se la conserva a 60°.
Después del enfriamiento se van añadiendo a gotas 50 ml de metanol
bajo refrigeración simultánea. Después, con refrigeración simultánea
a 20-25° se incorpora esta solución en una suspensión de 24 g de
sosa cáustica pulverizada en 80 ml de metanol, y se sigue agitando
275 todavía durante media hora. La β -dimetilamino- α -metoxiacroleina
que existe ahora junto a sales inorgánicas se hierve durante 8 ho-
ras en reflujo, bajo remoción simultánea, después de haber agrega-
do 20 g de toluol-sulfoguanidina. El tratamiento posterior es igual
que en el ejemplo 5, en donde para continuar la depuración se re-
280 cristaliza el producto a partir de acetona al 50%. De esta manera,



671235

se obtienen 18,2 g de 2-(4-metilbenzolsulfonamido)-5-metoxipirimidina del punto de fusión de 196-197°.

Ejemplo 7:

25 g de 2-amino-5-metoxipirimidina se disuelven en
285 250 ml de benzol seco. Bajo refrigeración simultánea se agrega
entonces a gotas una solución de 16 g de cloruro de p-toluolsulfe
nil en 150 ml de benzol. A continuación se sigue agitando todavía
la mezcla durante media hora a 30°. Después del enfriamiento se
aspiran los cristales precipitados y se les seca al aire. Para se
290 parar el hidrocioruro de 2-amino-5-metoxipirimidina que se ha pre
cipitado al mismo tiempo, se remueve el producto filtrado con 100
ml de agua y se le filtra por succión. Se le disuelve entonces
todavía húmedo en 300 ml de ácido acético glacial, y se le oxida
dejándolo reposar durante 12 horas después de la adición de 60 ml
295 de perhidrol. A continuación se concentra la solución al vacío
hasta 100 ml y se le diluye en 300 ml de agua. Los cristales preci
pitados se aspiran y se les recristaliza a partir de acetona al
50%. Rendimiento 21,5 g de 2-(4-metilbenzolsulfonamido)-5-metoxipi
rimidina del punto de fusión de 196-197°.

300 Ejemplo 8:

25 g de 2-amino-5-metoxipirimidina se disuelven en 300
ml de benzol y a 5° se deslíe una solución de 22g de cloruro de
ácido p-toluolsulfínico en 100 ml de benzol. Se remueve todavía
durante 2 horas a temperatura ambiente. Se aspira el precipitado
305 de la mezcla de 2-(4-metilbenzolsulfonamido)-5-metoxi-pirimidina y
de clorhidrato de 2-amino-metoxipirimidina y, después de la extrac
ción del clorhidrato con agua, se le oxida como se indica en el
ejemplo 7. Rendimiento 23 g de 2-(4-metilbenzolsulfonamido)-5-me
toxipirimidina del punto de fusión de 196-197°.



70

310

Ejemplo 9:

17,7 g de 2-amino-5-ciclohexiloxipirimidina se disuelven en 60 ml de piridina. Después de la adición de 17 g de benzol sulfocloruro se calienta la mezcla durante 2 horas a 60°C. Se vierte entonces en 300 ml de agua, se filtra el precipitado formado y se disuelve en amoniaco diluido. Después de clarificar la solución con carbón se obtienen 30 g de 2-benzolsulfonamido-5-ciclohexiloxipirimidina por precipitación con ácido acético. Punto de fusión 225-226°C.

315

Ejemplo 10:

12,5 g de 2-amino-5-metoxipirimidina se disuelven en 60 ml de piridina y se deslíen con 17 g de isoamilsulfocloruro. La mezcla se remueve durante 3 horas a temperatura ambiente, y se la vierte luego en 300 ml de agua. El precipitado se filtra, se lava con agua y para la depuración se le disuelve en amoniaco diluido. Después de clarificar la solución con carbón se obtienen por precipitación con ácido acético, 20 g de 2-isoamilsulfonamido-5-metoxipirimidina del punto de fusión de 163-165°C.

320

325

Ejemplo 11:

12,5 g de 2-amino-5-metoxipirimidina se remueven en piridina con 18 g de etoxietil-sulfocloruro durante 3 horas a temperatura ambiente. Se destila luego la piridina al vacío y el residuo se remueve con 200ml de agua durante una hora. Se filtra el precipitado y, para la depuración, se le disuelve y precipita a partir de amoniaco diluido. Se obtienen así 20 g de 2-etoxietil-sulfonamido-5-metoxipirimidina del punto de fusión de 124-125°C.

330

335

271235



Ejemplo 12:

A una solución de 13 g de β -dimetilamino- α -metoxiacroleina en 250 ml de metanol se agregan 21 g de ciclohexil-sulfoguanidina del punto de fusión de 291° (preparada como de costumbre a base de guanidina y deciclohexil-sulfocloruro) y 6 g de metilato sódico, y se hierve luego la mezcla durante 4 horas removiéndola al mismo tiempo y en reflujo. A continuación se destila el metanol, el residuo se disuelve en agua y se acidula la solución acuosa con ácido acético. Al producto que se obtiene entonces se le aspira, se lava con agua y, para seguir depurándolo, se le disuelve en amoníaco diluido. Después de clarificar la solución amoniacal con carbón se obtienen por precipitación con ácido acético 22 g de 2-ciclohexilsulfonamido-5-metoxipirimidina del punto de fusión de 231-235°.

Ejemplo 13:

En una solución de 25 g de 2-amino-5-metoxipirimidina en 300 ml de éter absoluto se añaden a gotas, bajo refrigeración simultánea, 14 g de cloruro del ácido isoamilsulfénico, disuelto en 100 ml de éter absoluto. La mezcla reaccionante se remueve seguidamente todavía durante media hora hirviendo ligeramente. Se aspira luego la mezcla resultante de 2-isoamilsulfenamido-5-metoxipirimidina y de 2-amino-5-metoxipirimidina-hidrocloruro, se la remueve con 100 ml de agua y se la vuelve a filtrar. El residuo de filtro se disuelve en 200 ml de ácido acético glacial, y después de añadir 60 ml de perhidrol, se le deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se concentra la solución al vacío hasta unos 50 ml y la solución restante se diluye con 200 ml de agua con lo que se precipita 2-isoamilsulfenamido-5-metoxipirimidina cristalina que, después de la separación y recristalización a partir de alcohol al 50%, funde a 163-165°C. El rendimiento es de 12 g.

21235



365 Ejemplo 14:

25 g de 2-amino-5-etoxipirimidina se disuelven en 200 ml de éter absoluto, y a 5°, bajo remoción simultánea, se deslién con una solución de 15 g de cloruro del ácido isoamilsulfínico en 100 ml de éter. Se sgita todavía durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se aspira, y se le oxida con perhidrol análogamente al ejemplo 13. Después de la recristalización a partir de acetona al 50% se obtienen 14 g de 2-isoamilsulfonamido-5-etoxipirimidina del punto de fusión de 170-172°.

370 Ejemplo 15:

375 20 g de isoamilsulfoguanidina del punto de fusión de 198° (preparada a base de guanidina y se isoamilsulfocloruro), 12 g de metilato sódico y 16 g de dimetilester del ácido metoximalónico en 200 ml de metanol se calientan durante 4 horas en el autoclave a 110°C. Después del enfriamiento se destila el metanol, y el residuo se disuelve en 200 ml de agua. Por precipitación con ácido clorhídrico se obtienen 25 g de 2-isoamilsulfonamido-4,6-dihidroxi-5-metoxipirimidina. 25 g de esta combinación se hierven durante media hora bajo reflujo, sin más depuración, con 150 ml de oxiclорuro de fósforo. El exceso de oxiclорuro de fósforo se destila al vacío, se echa el residuo sobre hielo y se le remueve durante una hora. La solución acuosa resultante se clarifica con carbón y por adición de acetato sódico se la gradúa en pH 4-5- y se la sigue removiendo durante otras dos horas aproximadamente. A continuación se aspira el precipitado de 2-isoamilsulfonamido-4,6-diclor-5-metoxipirimidina y se remueve durante dos horas a 90°C en 300 ml de lejía de sosa l
385 n en presencia de 20 g de polvo de zinc. Una vez concluida la reducción se le filtra en caliente para separarlo de las sales de zinc.
390

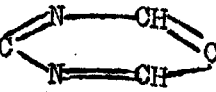


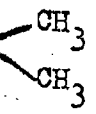






16

395 Del filtrado se obtienen finalmente, por precipitación con ácido acético, 18 g de 2-isoamilsulfonamido-5-metoxipirimidina que funde a 163-165°C después de la recristalización a partir de alcohol al 50%.

400 La reducción de la combinación de dicloro puede hacerse también en metanol en presencia de bases enlazadoras de ácidos tales como carbonato cálcico, por hidrogenación en presencia de paladio.

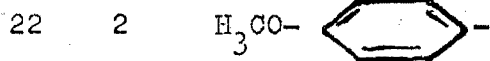
En forma análoga se prepararon las nuevas sulfamidas siguientes:

Nº de orden	Analog. al ejemplo	A—SO ₂ NH—C		C—B	Punto de fusión en °C
405	16	2	H ₃ C— 	—OC ₂ H ₅	201-203
	17	2	H ₃ C— 	—OCH 	208-209
	18	2	H ₃ C— 	—O—n—C ₄ H ₉	180-183
	19	2	H ₃ C— 	—CH ₃	256-260
410	20	2	H ₃ CO— 	—CH ₃	235-240
	21	2	H ₃ C— 	—C ₂ H ₅	218-219

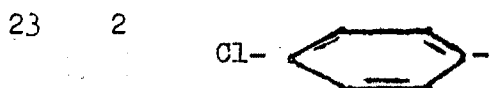


6144255

6
194-195

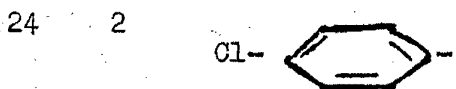


-C₂H₅



-OCH₃

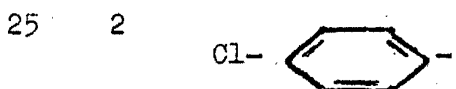
183-184



-OC₂H₅

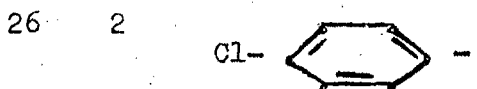
184-185

415



-O-n-C₃H₇

188-190



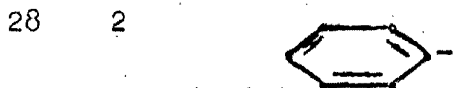
-OCH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

196-200



-OCH₃

172-174



-OC₂H₅

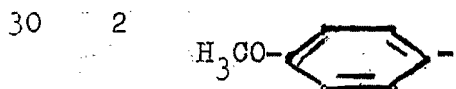
175-176



-O-n-C₃H₇

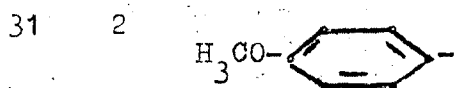
184-185

420



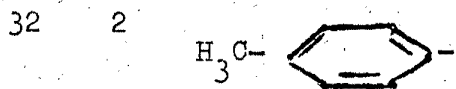
-OCH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

185-186



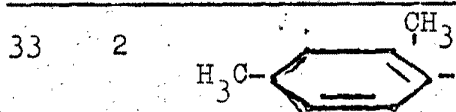
-O-n-C₄H₉

183-185



-n-C₃H₇

197-199



-OC₂H₅

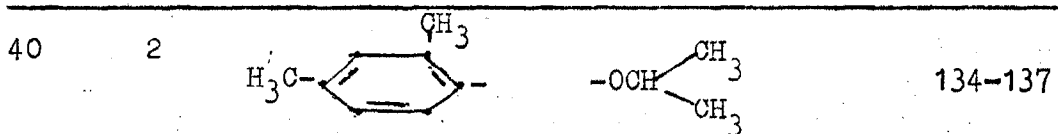
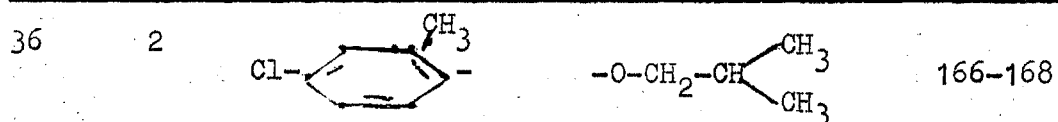
210-212



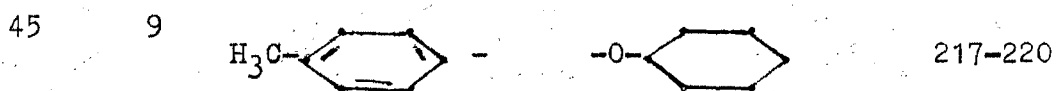
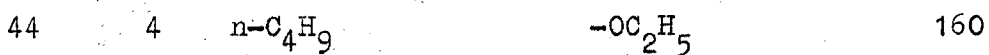
70



425



430





76

435

46	9		$-\text{CH}_2 \cdot \text{OC}_{25}\text{H}_5$	160
----	---	---	---	-----

47	9		$-\text{OC}_{24}\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$	152-154
----	---	---	--	---------

48	9		$-\text{OC}_{24}\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$	199-201
----	---	---	--	---------

49	9		$-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3$	192-193
----	---	---	---	---------

50	9		$-\text{CH}_2 - \text{O} \cdot \text{CH}_3$	198-201
----	---	--	---	---------

440

51	9		$-\text{O} - \text{C}_{24}\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$	165
----	---	---	--	-----

52	9		$-\text{OC}_{24}\text{H}_4 \cdot \text{OC}_{24}\text{H}_4 \cdot \text{OC}_{25}\text{H}_5$	118-119
----	---	---	---	---------

53	9		$-\text{O} \cdot \text{CH}_2 -$ 	213-215
----	---	---	--	---------

54	10	$i\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	170-172
----	----	--------------------------------	--------------------------	---------

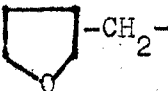
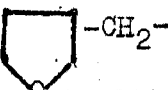
55	10	$i\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$	$-\text{OC}_3\text{H}_7 (n)$	154
----	----	--------------------------------	------------------------------	-----

445

56	10	$n\text{-C}_9\text{H}_{19}$	$-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}$ 	143-145
----	----	-----------------------------	---	---------

57	10	$\text{CH}_2 = \underset{\text{CH}_3}{\text{C}} - \text{CH}_2 -$	$-\text{OCH}_3$	144-147
----	----	--	-----------------	---------











58	10	$\text{CH}_2=\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	$-\text{OC}_3\text{H}_7 (n)$	117-119	
59	10	$\text{CH}_2=\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-$	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	152-155	
60	10		$-\text{OCH}_3$	155	
450	61	10		$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	104-105
62	11	$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4-$	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	107-108	
63	11	$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4-$	$-\text{OC}_3\text{H}_7 (n)$	87-89	
64	11	$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4-$	$-\text{O}-\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	94-95	
65	11	$\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4-$	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	112-114	
455	66	11	$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4-$	$-\text{OCH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	71-73
67	11	$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4-$	$-\text{OCH}_3$	88-90	
68	11	$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4-$	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	82-84	
69	11	$n-\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4-$	$-\text{OCH}_3$	111-113	
70	11	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-$	$-\text{OCH}_3$	125-126	

271235



76

460	71	11	$i-C_5H_{11}-$	$-OCH_3$	160-162
	72	11	$C_2H_5O-(C_2H_4O)_2-C_2H_4-$	$-OCH_3$	119-121
	73	11	$C_2H_5O-(C_2H_4O)_2-C_2H_4-$	$-OC_2H_5$	80-83
	74	11	$i-C_5H_{11}-$	$-O-$ 	129-131
	75	11	$C_2H_5O.C_2H_4O.C_2H_4-$	$-O-$ 	85-87
465	76	11	$i-C_5H_{11}-$	CH_3	123-125
	77	11	$n-C_4H_9.O.C_2H_4.O.C_2H_4-$	$-OCH_3$	68-69
	78	11	$i-C_3H_7.O.C_2H_4.O.C_2H_4-$	$-OCH_3$	90
	79	10	 $-CH_2-$	$-OC_2H_5$	140-143
	80	2		$-CH_3$	207-210
470	81	2		$-C_2H_5$	153-156
	82	2		$-O.C_2H_4.O.C_2H_5$	131-133
	83	2	$Cl-$ 	$-CH_3$	263-265
	84	2	$CH_3.O.C_2H_4.O-$ 	$-O.CH_2.CH_2.CH_3$	128-130



76

Ejemplo 85:

475 62 g de 2-benzolsulfonamido-5-metoxietoxipirimidina se disuelven con 8 g de NaOH en 250 ml de etanol. Se evapora la solución a sequedad y al residuo se le suspende en 300 ml de acetona. Se aspira la sal, se la lava con acetona y se la seca. Rendimiento unos 60 g, punto de fusión 220-223°C.

480 En forma análoga se preparó 2-(4-metilbenzolsulfonamido)-5-metoxipirimidina de sodio, que funde a 273-275°C.

Ejemplo 86:

485 61 g de 2-benzolsulfonamido-5-metoxietoxipirimidina se disuelven en caliente en 250 ml de H₂O con 7,4 g de Ca(OH)₂. Se filtra la solución y se la concentra al vacío a sequedad. El residuo se agita con 300 ml de acetona, y se le filtra. Después del secado se obtienen 60 g de sal de calcio de un punto de fusión de unos 150°C.

Ejemplo 87:

490 25 g de 2-benzolsulfonamido-5-metil-pirimidina se disuelven en caliente con 15 g de etanolamina en 300 ml de etanol. Después del enfriamiento se aspira el precipitado formado y se le lava con etanol. Después del secado a unos 50°C se obtienen 26 g de sal de etanolamina de un punto de fusión de 138-140°C.

Ejemplo 88:

495 Según métodos corrientes en la farmacopea galénica se amasan, secan y granulan 5 kg de 2-benzolsulfonamido-5-metilpirimidina con un engrudo de almidón de maíz/polivinilpirrolidón con adición de 1% de metilester o propilester del ácido-p-metoxi-benzoico, como medio conservador. Después de añadir 80 g de talco y de completar con 500 almidón de maíz se obtienen 0,2 kg de masa compresible, de la cual se pueden comprimir tabletas de un peso final de 620 mg, conteniendo cada una 500 mg de materia activa de sulfonamida.



271235

70

Ejemplo 89:

505

Como quiera que las sales de calcio se disuelven con gran facilidad se ofrecen aquí como aplicación las cápsulas de gelatina. Según métodos ya conocidos, cada cápsula dura de gelatina (tamaño 0) se llenan con 2-benzolsulfonamido-5-metoxipirimidina de calcio.

Ejemplo 90:

510

10 kg de 2-benzolsulfonamido-5-propoxipirimidina (micronizada tamaño de partículas 5-10 μ) se suspenden bajo remoción mecánica simultánea, en un líquido de soporte de la siguiente composición: 73 l de agua destilada, 1,1 kg de hidroxietilcelulosa, 150 g de ácido sórbico, 50 g de laurilsulfato sódico, 1 kg de esencia de fruta para aromatizar. Se completa con agua destilada hasta 115 kg = 100 l y se obtiene un jarabe que en 5 ml (=aproximadamente una cucharita de té) contiene 500 mg de materia activa.

515

Ejemplo 91:

520

Para una eventual aplicación exterior se disuelven 21,46 g de 2-benzolsulfonamido-5-metoxi-etoxipirimidina de sodio, correspondiente a 20 g de sulfamida libre, para 100 ml de agua destilada. 1 ml de esta solución contiene 200 mg de materia activa de sulfamida.

525

En caso dado una solución de esta clase puede esterilizarse como de costumbre.

Ejemplo 92:

530

252 g de metoxietoxiacetaldehído-di-metoxietilacetal se deslién lentamente con 210 g de pentacloruro de fósforo bajo remoción, enfriamiento por hielo y con exclusión de humedad, de manera que la temperatura de reacción no pase de 25°C, y después se sigue agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. A conti-



535 nuación se agregan a gotas 225 ml de dimetilformamida, en donde por enfriamiento con hielo se conserva la temperatura de reacción en 20-25°C. Después se calienta durante unos 70 minutos hasta
540 60°C. Después del enfriamiento, en la mezcla reaccionante se introducen a gotas 500 ml de metanol con refrigeración simultánea por hielo, con lo que la temperatura de reacción no debe pasar de 20-25°C. Seguidamente, asimismo bajo refrigeración simultánea y a una temperatura de reacción de 20-25°C, se gotea la solución reaccionante en una suspensión de 240 g de sosa cáustica en polvo y 800 ml de metanol, y se remueve durante 30 minutos a temperatura ambiente, A la β -dimetilamino- α -metoxietoxiacroleína que junto a las sales inorgánicas existe ahora en la solución, se agregan ahora 200 g de nitrato de guanidina y a continuación 70 g de
545 sosa cáustica. Después se destila el metanol removiendo al mismo tiempo. El residuo de la destilación se disuelve en 1,5 l de agua y se extrae varias veces con cloroformo. A los extractos reunidos se les concentra a sequedad. El residuo de la destilación, después de la recristalización a partir de tetracloruro de carbono, arroja
550 80 g de 2-amino-5-metoxietoxipirimidina del punto de fusión de 80-81°C.

Ejemplo 93:

555 En forma análoga, de 324 g de 1.1.3-triciclo-hexiloxietano se obtienen 88 g de 2-amino-5-ciclohexiloxipirimidina del punto de fusión de 72-73°C.

Ejemplo 94:

560 430 g de etoxietoxietoxiacetaldehído-di-etoxietoxietilacetal se hacen reaccionar, análogamente al ejemplo 1, con pentacloruro de fósforo, dimetilformamida y nitrato de guanidina. La base en bruto obtenida del extracto de cloroformo se disuelve, para la depuración, en ácido clorhídrico diluido y se la extrae



varias veces con éter. A continuación con lejía de sosa se alcaliniza la fase acuosa y se la extrae con cloroformo. Por concentración de los extractos de cloroformo se obtienen en forma de aceite pardo 565 175 g de 2-amino-5-etoxietoxietoxipirimidina.

La base está identificada como combinación de benzolsulfonilo (punto de fusión 118-119°C) la cual se prepara en piridina por reacción de la base con sulfocloruro de benzol.

Ejemplo 95:

570 Análogamente al ejemplo 3, de 330 g de tetrahidrofurfuriloxiacetaldehido-di-tetrahidrofurfurilacetal se obtienen en forma de aceite pardo 130 g de 2-amino-5-tetrahidrofurfuriloxipirimidina. La combinación benzolsulfonilo confeccionada para la identificación de la base funde a 213-215°C.

575

- N O T A -

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonamidas de la fórmula general



580

en donde A designa un resto fenilo no sustituido, o uno sustituido una o dos veces en el átomo de carbono p, libre de nitrógeno, o un resto de hidrocarburo saturado o no saturado, de cadena recta o ramificado o con cierre de anillo, el cual resto de hidrocarburo puede estar también interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, y

585

B el agrupamiento -X-R con X significando un enlace directo con el núcleo de pirimidina o de un átomo de oxígeno, y R un resto de hidrocarburo saturado o no saturado, de cadena recta o ramificado o con cierre de anillo, el cual puede estar también interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, caracterizado porque

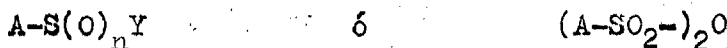
271235



160

590

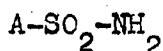
a) a combinaciones de la fórmula general



en donde A tiene el significado indicado, Y representa un átomo de halógeno y n los números 0 hasta 2, se les hace reaccionar con 2-amino-5-B-pirimidina, en donde B tiene asimismo el significado anterior, y a las combinaciones obtenidas se las oxida después en caso necesario, en forma de los derivados del ácido sulfónico, o bien

595

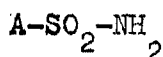
b) a una combinación de la fórmula general



en donde A tiene el significado anterior, se la hace reaccionar, convenientemente en forma de sus sales alcalinas, con unas 2-halógeno-5-B-pirimidina, en donde B tiene el significado anterior, o bien

600

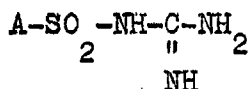
c) a una sal alcalina de las amidas de ácido de la fórmula general



en donde A tiene el significado anterior, se la hace reaccionar con una sal de 2-trialquilamonio-5-B-pirimidina, en donde B tiene el significado anterior, o bien

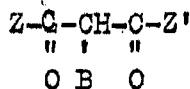
605

d) a una combinación de la fórmula general



en donde A tiene el significado anterior, se la condensa en cierre de anillo con una combinación de la fórmula general

610

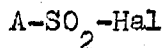


en donde B tiene el significado anterior y ZyZ' significan átomos

615



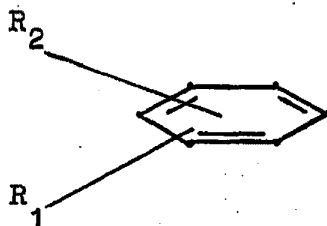
h) a sulfonilhalogenuros de la fórmula general



en donde A tiene el significado anterior, se les hace reaccionar según la patente francesa 891.930 con 2-bencilsulfonilamido-5-B-pirimidinas, en donde B tiene el significado anterior, y a los productos obtenidos se les hace reaccionar con un mol más de la correspondiente 2-aminopirimidina,

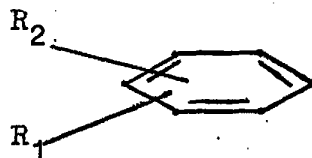
y a las que en caso deseado se traspassa a las sales correspondientes con bases inorgánicas y/u orgánicas, fisiológicamente tolerables.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se parte de productos de partida con A significando un resto fenilo de la fórmula general



en donde R_1 y/o R_2 representan hidrógeno, grupos inferiores de alquilo o alcoxi, o halógeno, en particular cloro o flúor, y con B significando un grupo alcoxi o alquilo inferior.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores caracterizado porque se utilizan productos de partida con A significando un resto fenilo de la fórmula general



en donde R_1 y/o R_2 representan hidrógeno, grupos alquilo o alcoxi inferiores, o halógeno, en particular cloro o flúor, y con B signi

271235



ficado los grupos alquilo o alcoxi, cuyos restos de hidrocarburo están interrumpidos y/o cerrados en anillo por uno o varios átomos de oxígeno.

670

4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque se utilizan productos de partida con B significando -X-R, en donde X puede ser un enlace directo con el núcleo de pirimidina o un átomo de oxígeno, y con A y R significando restos alifáticos de hidrocarburo iguales o desiguales, saturados o no saturados, de cadena recta o ramificados o con cierre de anillo los cuales pueden estar también interrumpidos por uno o varios átomos de oxígeno.

675

5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado por combinaciones de la fórmula general

680



685

en donde A designa un resto fenilo no sustituido o uno sustituido una o dos veces, libre de nitrógeno, en el átomo de carbono p, o un resto de hidrocarburo saturado o no saturado, de cadena recta o ramificado o con cierre de anillo, el cual puede estar

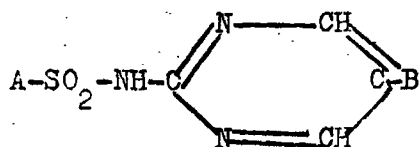
690

también interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, y B significa el agrupamiento - X-R, en donde X puede ser un enlace directo con el núcleo de pirimidinas o un átomo de oxígeno, y R un resto de hidrocarburo saturado o no saturado, de cadena recta o ramificado o con cierre de anillo, el cual puede estar también interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, y las sales de las citadas combinaciones con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables.



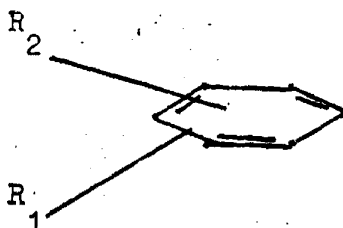
760

6.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado por combinaciones de la fórmula general



695

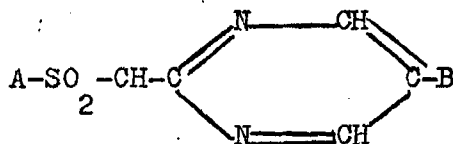
en donde A es un resto fenilo de la fórmula general



con R₁ y/o R₂ significando hidrógeno, alquilo inferior, alcoxil o alquilo, y las sales de las citadas combinaciones con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables.

700

7.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado por combinaciones de la fórmula general



705

con A en el significado según reivindicación 6, y con B significando los grupos alquilo o alcoxi, cuyos restos de hidrocarburo están interrumpidos y/o cerrados en anillo por uno o varios átomos de oxígeno, y las sales de las citadas combinaciones con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiologicamente tolerables.

710

8.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado por combinaciones de la fórmula general



271235



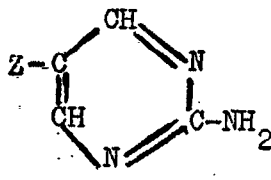
16 OCT 1959

715

con B significando -X-R, en donde X designa un enlace directo con el núcleo de pirimidina o un átomo de oxígeno, y con A y R significando restos de hidrocarburo alifáticos iguales o desiguales, saturados o no saturados, de cadena recta o ramificados o con cierre de anillo, los cuales pueden estar también interrumpidos por uno o varios átomos de oxígeno, y las sales de las citadas combinaciones con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables.

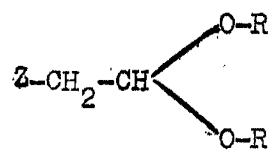
720

9.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado por la fórmula general



725

en donde Z designa los grupos alquilo o alcoxi cuyos restos de hidrocarburo están cerrados en anillo y/o interrumpidos por uno o varios átomos de oxígeno, y porque a los 1.1-dialcoxi-2-Z-etanos de la fórmula general



730

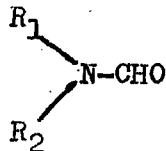
en donde Z tiene el significado anterior y R significa alquilo o inferior o, caso de que Z designe un grupo alcoxi, -OR puede ser también igual a Z, se les hace reaccionar con un medio de condensación ácido, conteniendo halógeno, apropiado para la reacción Vilsmeier de tal modo, que se lleve a cabo un intercambio de uno de ambos grupos alcoxi por halógeno, y que la reacción Vilsmeier

735



16 00

se realice simultáneamente o a continuación por adición de una formamida de una base secundaria de la fórmula general

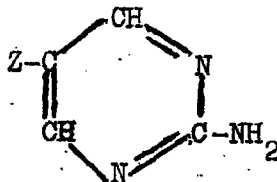


740

en donde R_1 y R_2 significan alquilo igual o desigual, o R_2 también un fenilo, y al producto de la reacción obtenido de esta manera se le hace reaccionar finalmente con una solución de sal de guanidina e hidróxido de alquilo o alcanolato alcalino en un alcohol inferior.

745

10.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado por combinaciones de la fórmula general



en donde Z designa los grupos alquilo o alcoxi cuyos restos de hidrocarburo están cerrados en anillo y/o interrumpidos por uno o varios átomos de oxígeno.

750

11.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS SULFONAMIDAS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 OCT. 1961

Carl J. Janda