



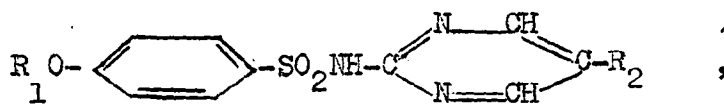
8 OCT 1936

292 294

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad  
alemana, domiciliada en BERLIN 65, Müller-  
strasse, 170-172 (Alemania); por: "PROCEDI-  
MIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS SULFA-  
MIDAS DE ACCION PROLONGADA REDUCTORAS DE LA  
GLUCEMIA".

==!!==!!==!!==!!==!!==

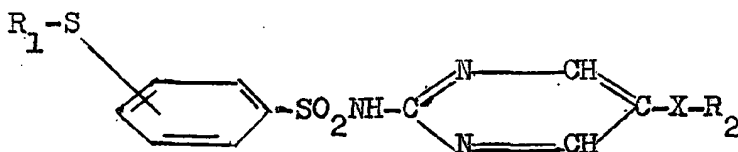
Por la memoria de patente belga 609.270 se conoce que,  
por ejemplo, las sulfamidas de la fórmula



5 en la que  $\text{R}_1$  significa el grupo metilo o etilo y,  $\text{R}_2$ , el grupo metoxi-etoxi, n-propoxi o grupo metilo, tienen propiedades reductoras de la glucemia. Sin embargo, el inconveniente es que dura relativamente poco el buen efecto conseguido después de la aplicación oral.

10 Se ha descubierto ahora que las nuevas sulfamidas obtenidas después de cambiar el átomo de oxígeno del agrupamiento  $\text{OR}_1$  por un átomo de azufre, de la fórmula general

292294



15 en la que significan: R un resto alquilo inferior, X un enlace  
 directo al estado del núcleo de pirimidina o un átomo de oxígeno y  
 R<sub>2</sub> un resto de hidrocarburo saturado o no saturado, ramificado o  
 de cadena recta o cerrado en anillo, que también puede estar inte-  
 20 rrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, tienen además del buen  
 efecto reductor del azúcar en sangre, sorprendentemente todavía  
 un excelente efecto adicional retardado, muy deseable precisamente  
 para una terapéutica prolongada.

25 En la siguiente tabla se mencionan la disminución del azú-  
 car en sangre de los compuestos I y II sugeridos por el invento, y  
 de algunos compuestos III - V ya conocidos. La disminución del azú-  
 car en sangre fué determinada en conejos en ayunas después de aplica-  
 ción oral de las cantidades de sustancias que se citan. Dicha dismi-  
 30 nución se indica en tantos por ciento de la concentración del azú-  
 car en sangre antes de la aplicación (concentración inicial).

Nº	Sustancia	Dosis mg/kg	Disminución del azú- car en sangre en % de la concentración inicial despues de	
			4 horas	16 horas
35	I 2-(4-metilmercaptobenzolsulfona- mido)-5-metoxietoxi-pirimidina	31	-	21
		62	27	41
		125	-	58
	II 2-(4-metilmercaptobenzolsulfona- mido)-5-etoxipirimidina	125	-	38
40	III 2-(4-metoxibenzolsulfonamido)- 5-metoxietoxipirimidina	62	-	0
	IV 2-benzolsulfonamido-5-metoxi- etoxipirimidina	62	32	0
45	V N <sup>1</sup> -(metilbenzolsufonil)-N <sup>2</sup> -n- butilurea	62	24	0

292294-8



50

55

60

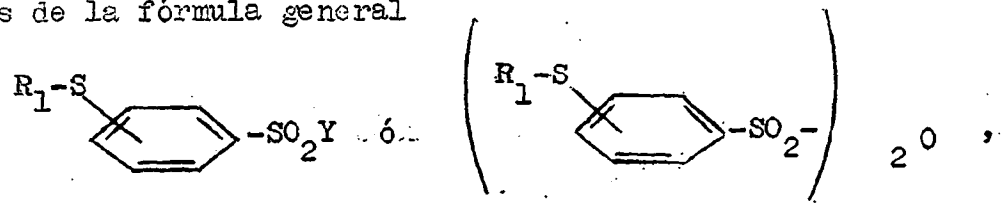
Como demuestra esta tabla, los compuestos sugeridos por el invento son muy superiores a los compuestos conocidos. Esto se ve muy claramente si se compara el efecto de idénticas dosis del compuesto I de la tabla sugerido por el invento y de la N<sup>1</sup>-(4-metilbenzolsulfonil)-N<sup>2</sup>-n-butilurea (V) empleada mayormente en la práctica médica ( conocida por el nombre comercial de Rastinon y Tolbutamide). Mientras que en las primeras horas después de la aplicación los compuestos sugeridos por el invento y los oportunamente conocidos tienen, como muestra el valor de 4 horas, un efecto aproximadamente igual, el efecto retardado sólo se observa en los compuestos sugeridos por el invento. Llama aquí particularmente la atención el que la cuantía de la disminución del azúcar en sangre por los nuevos compuestos después de 16 horas, es incluso considerablemente mayor que el valor de 4 horas de V y que el compuesto IV conocido por la patente belga núm. 609.270.

65

La preparación de las sustancias puede hacerse con o sin las adiciones, sustancias de base, correctores de gusto, etc. utilizadas corrientemente en farmacia galénica, por ejemplo en forma de polvo, de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, de suspensiones o de soluciones.

La fabricación de las sustancias sugeridas por el invento se lleva a cabo por métodos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar

a) compuestos de la fórmula general



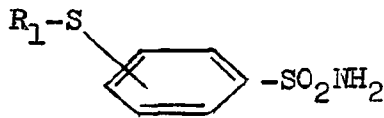
70

en la que R<sub>1</sub> tiene el significado anterior y Y representa un átomo de halógeno, con 2-amino-5-XR<sub>2</sub>-pirimidina donde X y R<sub>2</sub> tienen asimismo el significado expuesto más arriba, ó



b) un compuesto de la fórmula general

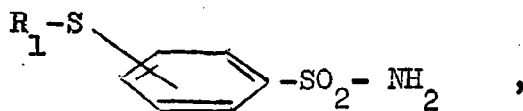
75



en la que  $R_1$  tiene el significado anterior, de preferencia en forma de sus sales alcalinas, con una 2-halogen-5- $XR_2$ -pirimidina, donde X y  $R_2$  tienen el significado señalado más arriba, ó

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

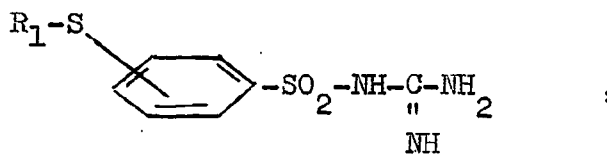
80



en la que  $R_1$  tienen el significado indicado más arriba, con una sal de 2-trialquilamonio-5- $XR_2$ -pirimidina, donde X y  $R_2$  tienen el significado indicado más arriba, ó condensando en cierre de anillo

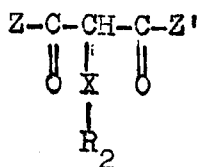
d) un compuesto de la fórmula general

85



en la que  $R_1$  tiene el significado indicado más arriba, con un compuesto de la fórmula general

90

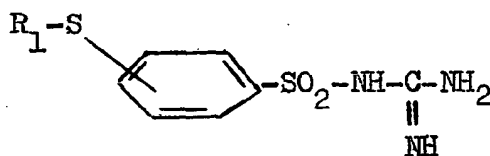




donde X y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado más arriba y Z y Z' representan átomos de hidrógeno y/o grupos alcoxi y en caso de existir aldehidos, que puedan estar éstos alterados funcionalmente, y sustituyendo normalmente por hidrógeno los grupos hidroxilo eventualmente formados en posición 4 y/o 6 del anillo de pridimidina, o haciendo reaccionar,

95

e) sulfamidas de la fórmula general

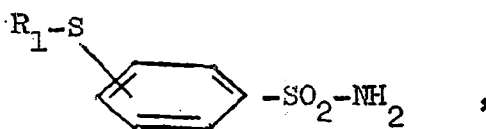


100

En la que R<sub>1</sub> tiene el significado indicado más arriba, con los productos de la reacción, tales como, por ejemplo, β-dialquilamino-α-X-R<sub>2</sub>-acroleinas o sus acetales, obtenidos por reacción Vilsmeier a partir de 1,1-dialcoxi-2-X-R<sub>2</sub>-etanos ó 1-X-R<sub>2</sub>-2-alcoxi-etilenos, donde X y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado más arriba y los grupos dialcoxi pueden ser igual a R<sub>2</sub> cuando X-R<sub>2</sub> representa asimismo un grupo alcoxi, con formamidas N,N-disustituidas y cloruros de ácido inorgánicos, tales como, por ejemplo, pentacloruro fosfórico o fosgeno, ó con β-alcoxi-α-X-R<sub>2</sub>-acroleinas o sus acetales, ó haciendo reaccionar

105

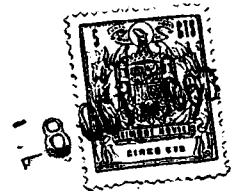
f) sulfamidas de la fórmula general



110

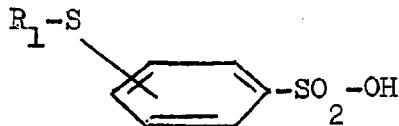
en la que R<sub>1</sub> tiene el significado indicado más arriba, con una 2-nitroamino- ó 2-cianamino-5-XR<sub>2</sub>-pirimidina, donde X y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado más arriba, ó haciendo reaccionar

292294



g) ácidos sulfónicos de la fórmula general

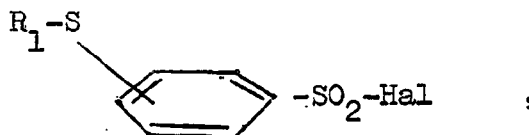
115



en la que  $\text{R}_1$  tiene el significado indicado más arriba, con arreglo al método de Freudenberg, con 2-acetilamino-5-X- $\text{R}_2$ -pirimidinas, donde X y  $\text{R}_2$  tienen el significado indicado más arriba, o haciendo reaccionar

120

h) halogenuros de sulfonilo de la fórmula general



en la que  $\text{R}_1$  tiene el significado indicado más arriba, según patente francesa 891.930, con 2-bencilsulfonilamido-3-X- $\text{R}_2$ -pirimidinas, donde X y  $\text{R}_2$  tienen el significado indicado más arriba y a los productos obtenidos se les hace reaccionar con otro mol de la correspondiente 2-aminopirimidina, y en caso deseado se las traspara a las sales correspondientes, con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables.

125

EJEMPLO 1 :

130

16,9 g de 2-amino-5-metoxietoxipirimidina se disuelven en 60 ml de piridina y se mezclan con 23 g de sulfocloruro de 4-metilmercaptobenzol. La mezcla se remueve 2 horas a 50°C después de enfriarse se mezcla con 300 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante de ello se aspira y se lava con agua. Para la posterior depuración se disuelve el producto bruto en amoníaco diluido y se filtra por carbón. Por acidificación del filtrado con ácido clorhídrico se obtienen finalmente

135



32 g de 2-(4-metilmercapto-benzolsulfonamido)-5-metoxietoxipirimidina del punto de fusión 174-175°.

140 La 2-amino-5-metoxietoxipirimidina fué preparada a partir de 1,1,3-trimetoxietoxietano (preparado a base de cloracetaldéhidim<sub>1</sub> dimetoxi-etilacetato por reacción con el compuesto sódico del monometileter etilenglicólico; punto de ebullición<sub>11</sub> 160-165°C) por reacción Vilsmeier con fosgeno y dimetilformamida y reacción en cierre de anillo del correspondiente derivado de acroleína formado con 145 carácter primario, con guanidina; punto de fusión 80 - 81°C.

EJEMPLO 2:

Se funde una mezcla de 21 g de 4-metilmercapto-benzolsulfonamida sódica y 14,5 g de 2-cloro-5-metoxipirimidina, y por remoción simultánea se calienta 4 horas hasta 140°C. La masa fundida 150 enfriada se disuelve en 300 ml de agua y se filtra por carbón. Por precipitación subsiguiente con ácido clorhídrico se obtienen 29 g de 2-(4-metilmercapto-benzolsulfonamido)-5-metoxipirimidina del punto de fusión de 161-162°C.

155 EJEMPLO 3 :

21 g de 4-metilmercapto-benzolsulfonamida sódica y 31 g de yodometilato de 2-dimetilamino-5-etoxipirimidina (preparado por reacción de 2-dimetilamino-5-etoxipirimidina con yoduro metílico en éter; punto de fusión 120°C bajo disgregación), se calientan en 160 200 ml de toluol durante 8 horas bajo reflujo y remoción simultánea. Después de enfriarse la mezcla reaccionante se aspira el precipitado resultante que, después de secarse al aire, se disuelve en 300 ml de lejía de sosa l n. La solución alcalina se filtra por carbón y el



292294

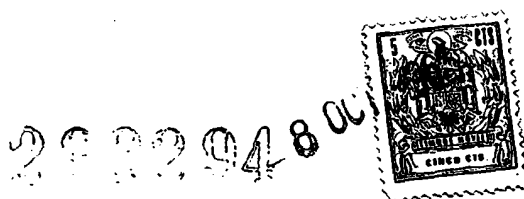
165 filtrado se acidifica con ácido clorhídrico. Se obtienen así 30 g de 2-(4-metilmercapto-benzolsulfonamido)-5-etoxipirimidina del punto de fusión de 159-160°C.

EJEMPLO 4:

170 25 g de 4-metilmercapto-benzolsulfoguanidina, punto de fusión 190-191°C, preparada a base de 4-metilmercapto-benzolsulfocloruro y guanidina y 11,5 g de  $\beta$ -dimetilamino- $\alpha$ -metilacroleina, se calientan en 150 ml de metanol con 5,5 g sosa cáustica durante 8 horas bajo reflujo y remoción simultánea. Seguidamente se destila el metanol bajo remoción simultánea, El residuo se disuelve en 300 ml de lejía de sosa l n y se filtra por carbón. Por precipitación con 175 ácido clorhídrico se obtienen del filtrado 26 g de 2-(4-metilmercapto-benzolsulfonamido)-5-metilpirimidina del punto de fusión de 217°C.

EJEMPLO 5:

180 26 g de 4-tilmercapto-benzolsulfoguanidina, punto de fusión 180 - 183°C, preparado a partir de 4-etilmercapto-benzolsulfocloruro y guanidina, 12 g de metilato sódico y 17,5 g de dietilester del ácido metilmalónico en 200 ml de alcohol metílico, se calientan en el autoclave durante 4 horas hasta 110°C. Después del enfriamiento se destila el metanol y el residuo se disuelve en 300 ml de agua. 185 Por precipitación con ácido clorhídrico se obtienen del filtrado 28 g de 2-(4-etilmercapto-benzolsulfonamido)-5-metil-4,6-dihidroxipirimidina. Este producto se calienta durante 1 hora bajo reflujo con 150 ml de oxicloloruro fosfórico, y luego se destila al vacío el exceso de este último. El residuo se vierte sobre hielo y se remueve durante 1 hora. A la solución obtenida de esta manera se le agre- 190



ga acetato sódico hasta un pH de 4 - 5 de lo que resultan 25 g  
de 2-(4-etilmercapto-benzolsulfonamido)-5-metil-4,6-diclorpirimidi-  
na. Este producto intermedio se disuelve en 300 ml de lejía de  
sosa 1 n, y en presencia de 20 g de polvo de cinc se remueve 2 ho-  
ras a 90°C. Las sales de cinc se filtran seguidamente en caliente y  
el filtrado se precipita con ácido clorhídrico. Se obtienen de este  
modo 20 g de 2-(4-etilmercapto-benzolsulfonamida)-5-metilpirimidina  
del punto de fusión de 174 - 175°C. La reducción del compuesto di-  
cloro puede hacerse también en metanol en presencia de bases enlazado-  
ras de ácido, tales como carbonato cálcico por hidrogenación en pre-  
sencia de paladio.

EJEMPLO 6:

Análogamente al ejemplo 1, de 24 g de 4-etilmercapto-benzol  
sulfocloruro y 13,9 g de 2-amino-5-etoxipirimidina se obtienen 32 g  
de 2-(4-etilmercapto-benzolsulfonamido)-5-etoxipirimidina del punto  
de fusión de 148 - 149°C.

EJEMPLO 7:

De 24 g de 4-etilmercapto-benzolsulfocloruro y 15,3 g de  
2-amino-5-n-propoxipirimidina (preparado análogamente a 2-amino-5-  
etoxipirimidina; punto de fusión 73-75°C) se obtienen análogamente  
al ejemplo 1, 33 g de 2-(4-etilmercapto-benzolsulfonamido)-5-n-pro-  
poxipirimidina del punto de fusión de 198 - 199°C.

EJEMPLO 8:

24 g de 4-etilmercapto-benzolsulfocloruro y 16,9 g de  
2-amino-5-metoxietoxipirimidina suministran, según ejemplo 1, 34,5 g

292294

78



de 2-(4-etilmercapto-benzolsulfonamido)-5-metoxietoxipirimidina del punto de fusión 165°C.

EJEMPLO 9:

220 Análogamente al ejemplo 1, de 23 g de 4-metilmercapto-benzolsulfocloruro y 16 g de 2-amino-5-n-propoxipirimidina, se obtienen 30 g de 2-(4-metilmercapto-benzolsulfonamido)-5-n-propoxi-pirimidina del punto de fusión de 192 - 193°C.

EJEMPLO 10:

225 De 23 g de 4-metilmercapto-benzolsulfocloruro y 16 g de 2-amino-5-isopropoxipirimidina( preparado análogamente a 2-amino-5-etoxipirimidina; punto de fusión 74-75°C), se obtienen según el ejemplo 1, 30 g de 2-(4-metilmercapto-benzolsulfonamido)-5-isopro-poxipirimidina del punto de fusión de 185 - 186°C.

EJEMPLO 11:

230 17 g de 2-acetilamino-5-metoxipirimidina ( preparado por acetilación de 2-amino-5-metoxipirimidina; punto de fusión 160°C.), y 21 g de ácido 4-metilmercapto-benzolsulfónico anhidro se disuelven en 200 ml de etanol absoluto. En el curso de 2 horas se destilan entonces 150 ml de etanol. El residuo se deslíe con agua. El  
235 precipitado resultante se lava con agua y se recristaliza a partir de etanol. Se obtienen así 20 g de 2-(4-metilmercapto-sulfonamido)-5-metoxipirimidina del punto de fusión de 161-162°C.

EJEMPLO 12:

240 18 g de 2-cianamido-5-n-propoxipirimidina (preparado por condensación de dicianamida y  $\beta$ - dimetilamino  $\alpha$ -n-propoxiacroleina

232294

800



aceite no destilable;

análisis calculado	C = 54,0 %	N = 31,4%
hallado	C = 53,7 %	N = 31,9%

245 y 23 g de 4-mercapto-benzolsulfonamida sódica se calientan en 300 ml de dimetilformamida durante 3 horas hasta 150°C. Después se destila la dimetilformamida al vacío, el residuo de la destilación se lava con agua y, para la purificación, se disuelve en amoníaco diluido. La solución se aclara con carbón y la sustancia se precipita con ácido clorhídrico. Se obtienen así 25 g de 2-(4-metilmercapto-benzolsulfonamido)-5-n-propoxipirimidina del punto de fusión 250 de 192 - 193°C.

EJEMPLO 13

255 En una solución de 12 g de trimetoxietano en 100 ml de cloruro de metileno se introducen, a 30°C, 27,5 g de fosgeno. Seguidamente se enfría la solución y a -5°C se añaden a gotas 22,5 ml de dimetilformamida. Después se sigue removiendo todavía durante 1 hora, a la misma temperatura. Se calienta luego el baño de agua hasta 70°C, con lo que el cloruro de metileno se separa por destilación. Se sigue removiendo la mezcla todavía 3/4 de hora a 65°C. 260 Después del enfriamiento hasta 20°C se agregan sucesivamente, enfriando al mismo tiempo con hielo, 150 ml de metanol, 30 g de hidróxido sódico y 30 g de 4-metilmercaptobenzolsulfoguanidina. Se calienta la mezcla 8 horas a ebullición y luego se separa por destilación el metanol bajo remoción simultánea. El residuo de la destilación se deslía en 300 ml de agua y se filtra el exceso de mercaptobenzolsulfoguanidina. 265



292294-8

270

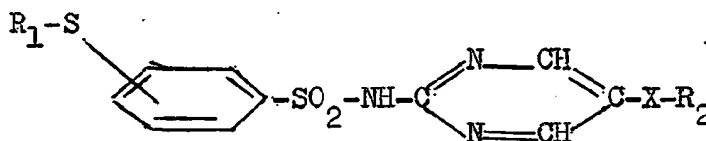
Por acidificación de la solución con ácido clorhídrico se obtienen 25 g de 2-(4-metilmercapto-benzolsulfonamido)-5-metoxipirimidina en bruto. El producto se depura por solución en amoníaco diluido, clarificación de la solución con carbón y nueva precipitación con ácido clorhídrico. El producto puro funde a 161 a 162°C.

NOTA

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

275

1.- Procedimiento para la fabricación de nuevas sulfamidas de acción prolongada reductoras de la glucemia, de la fórmula general

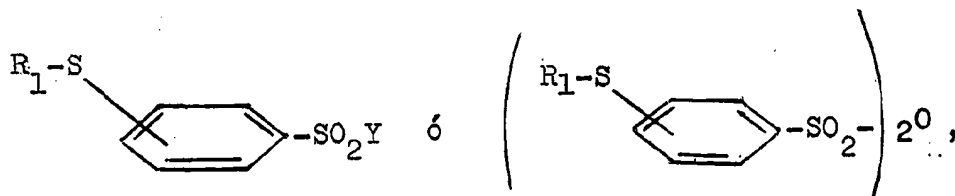


280

en la que  $R_1$ , significa un resto alquilo inferior, X un enlace directo al estado del núcleo de pirimidina ó un átomo de oxígeno y  $R_2$  un resto de hidrocarburo saturado o no saturado, ramificado o de cadena recta o cerrado en anillo, que también puede estar interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, caracterizado porque de forma en sí conocida a

a) compuestos de la fórmula general

285



donde  $R_1$  tiene el significado indicado anteriormente e Y representa un átomo de halógeno, se les hace reaccionar con 2-amino-5-X- $R_2$ -pirimidina, donde X y  $R_2$  tienen asimismo el significado anterior ó

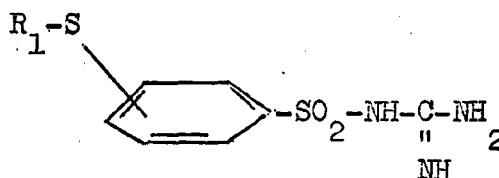




donde X y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado más arriba y Z y Z' representan átomos de hidrógeno y/o grupos alcoxi, y en caso de existir aldehidos, éstos pueden estar alterados funcionalmente, y los grupos hidroxilo eventualmente formados es sustituyen como de costumbre por hidrógeno en posición 4 y/o 6 del anillo de pirimidina, ó

310

e) a sulfamidas de la fórmula general



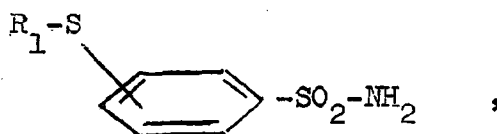
315

en la que R<sub>1</sub> tiene el significado indicado más arriba, se las hace reaccionar con los productos de la reacción tales como, por ejemplo,

β-dialquilamino-α-X-R<sub>2</sub>-acroleinas o sus acetales, obtenidos por reaccion Vilsmeier a partir de 1,1-dialcoxi-2-X-R<sub>2</sub>-etanos ó 1-X-R<sub>2</sub>-2-alcoxi-etilenos, donde X y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado más arriba y los grupos dialcoxi pueden ser igual que R<sub>2</sub> cuando X-R<sub>2</sub> representa asimismo un grupo alcoxi, con formamidas N,N-disustituidas y cloruros de ácido inorgánicos, tales como, por ejemplo, pentacloruro fosfórico o fosgeno, o con β-alcoxi-α-X-R<sub>2</sub>-acroleinas o sus acetales ó con β-cloro-α-X-R<sub>2</sub>-acroleinas o sus acetales, ó

320

f) a sulfamidas de la fórmula general



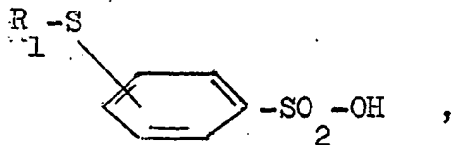
325

en la que R<sub>1</sub> tiene el significado indicado más arriba, se los hace reaccionar con una 2-nitroamino- ó 2-cianamino-5-X-R<sub>2</sub>-pirimidina, donde X y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado más arriba, ó



g) a ácidos sulfónicos de la fórmula general

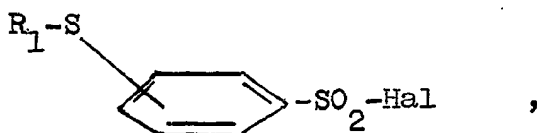
330



en la que  $R_1$  tiene el significado indicado más arriba, se les hace reaccionar por el método de Freudenberg con 2-acetilamino-5-X- $R_2$ -pirimidinas, donde X y  $R_2$  tienen el significado indicado más arriba, ó

335

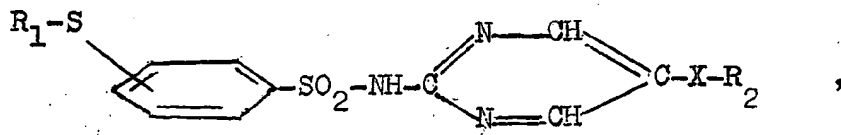
h) a halogenuros de sulfonilo de la fórmula general



en la que  $R_1$  tiene el significado indicado más arriba, se les hace reaccionar según la patente francesa 891.930 con 2-bencilsulfonilamido-5-X- $R_2$ -pirimidinas, donde X y  $R_2$  tienen el significado indicado más arriba y a los productos obtenidos se les hace reaccionar con otro mol de la correspondiente 2-aminopirimidina, y en caso deseado se las traspasa a las sales correspondientes, con bases inorgánicas y/u orgánicas, fisiológicamente tolerables.

345

2.- Procedimiento según reivindicación anterior, caracterizado por los compuestos de la fórmula general



en la que significan  $R_1$  un resto alquilo inferior, X un enlace directo al estado del núcleo de pirimidina o un átomo de oxígeno y

350



R<sub>2</sub> un resto de hidrocarburo saturado o no saturado, ramificado o en cadena recta o cerrado en anillo, el cual puede estar también interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, y sus sales con bases inorgánicas y/u orgánicas fisiológicamente tolerables.

355

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS SULFAMIDAS DE ACCION PROLONGADA REDUCTORAS DE LA GLUCEMIA"

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

Madrid, 8 OCT, 1963

CARLOS FERRAZ CANDELA  
P.P.