

293 658

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 5196/1+2/E.

293658



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevas sulfamidas"

Solicitante:

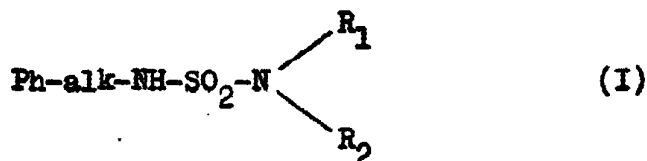
CIBA SOCIETE ANONYME,
entidad suiza, residente en
BASILEA, Suiza.

El objeto de la presente invención
es la obtención de nuevas sulfamidas de la fórmula general I

293658



-2-



5. donde Ph representa un resto fenílico sin sustituir o sustituido libre de oxígeno, alk significa un resto alquilénico bajo que separa Ph del grupo amínico por lo menos por 2, preferentemente 2 hasta 3 átomos de carbono, y R₁ y R₂ representan átomos de hidrógeno o grupos de alquilo bajo o juntos un resto de alquileo bajo, monooxaalquileo o monoazaalquileo.

10. Un resto fenílico Ph sustituido libre de oxígeno es especialmente aquél que muestra uno o varios sustituyentes libres de oxígeno, iguales o distintos, preferentemente uno o dos átomos de halógeno, tal como de fluoro, cloro o bromo, grupos de trifluorometilo o grupos de alquilo bajo, tal como metilo, etilo, n- ó i-propilo ó butilo.

15. El resto de alquileo bajo alk puede ser de cadena recta o ramificada y está especialmente por 1,2-etileno, 1,2-, 2,3- ó 1,3-propileno, 20. 1,2-, 2,3-, 3,4-, 1,3-, 2,4- ó 1,4-butileno, 1,2-, 1,3-, 2,3-, 2,4- ó 1,4-pentileno, 2,4-, 3,4- ó 2,5-hexileno, 2,4-, 2,5- ó 3,5-heptileno, 1,1- ó 2,2-dimetilo-1,2-etileno, 1,1-, 2,2- ó 3,3-dimetilo-1,3-propileno, 1,1-dimetilo-1,2-propileno, 25. 3-metilo-1,2-butileno, 2,3-dimetilo-2,3-butileno,

293658



-3-

1,1- ó 2,2-dietilo-1,2-etileno ó 2-metilo-3-etilo-2,3-butileno.

El grupo $\begin{array}{c} \diagup R_1 \\ -N \\ \diagdown R_2 \end{array}$ representa

especialmente un grupo amínico insustituído; pero sin embargo, también puede significar un grupo mono- ó di-alquilo bajo-amínico, tal como un grupo metilamínico, etilamínico, dimetilamínico o dietilamínico, un grupo de etilenoimino, pirrolidino o piperidino así como un grupo de morfolino, piperacino o N-metilopiperacino.

5.

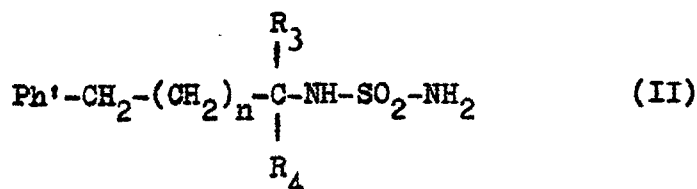
10.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran, en el ratón, rata, conejos, gato y perro, efectos de inhibición central actuando como sedantes y narcóticos. Además muestran propiedades anticonvulsivas. Por lo tanto, se pueden emplear por ej. como sedantes, narcóticos o como anticonvulsivos. También son adecuados como productos intermedios para la obtención de medicamentos.

15.

20.

Compuestos especialmente valiosos son aquéllos de la fórmula II



donde Ph' significa un resto fenílico sin sustituir o un resto de halogenofenilo, especialmente el resto m-cloro-fenílico, R₃ y R₄ átomos

293658

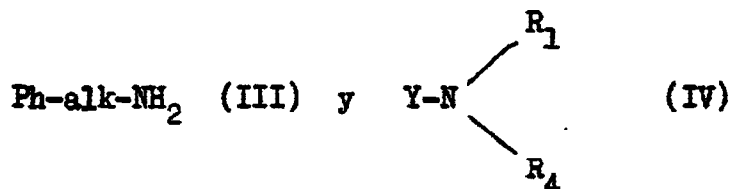
-4-



- de hidrógeno o grupos de metilo y n las cifras 0 ó 1. Sean especialmente mencionadas la N-(1-metilo-2-feniletilo)sulfamida, la N-[1-metilo-2-(m-trifluorometilfenilo)-etilo]-sulfamida, y la N-[1-metilo-2-(m-clorofenilo)etilo]-sulfamida.
- 5.

Los nuevos compuestos se obtienen en forma en sí ya conocida. Así se pueden por ej. reaccionar entre sí los compuestos de las fórmulas III y IV,

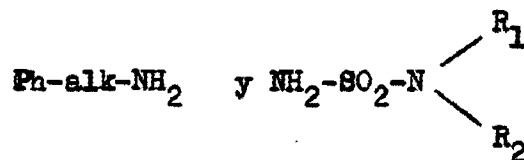
10.



donde Ph, alk, R₁ y R₂ tienen el significado de arriba e Y está por un grupo sulfo libre o reaccionablemente modificado, especialmente amidizado o halogenizado, por ej. clorizado.

15.

Un modo de trabajo especialmente favorable de este procedimiento consiste en reaccionar entre sí los compuestos de las fórmulas



donde Ph, alk, R₁ y R₂ tienen el significado indicado al principio.

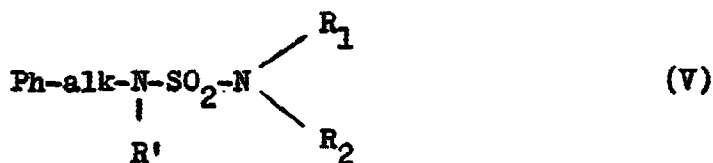
20.

La mencionada reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de disolventes o di-



- luyentes, por ej. agua o disolventes orgánicos, por ej. alcoholes, tales como etanol o isopropanol, éteres, tales como dioxano o tetrahidrofurano, formamidas, tal como formamida dimetílica, o hidrocarburos, tal como hexano, ciclohexano, benzol o tolueno, ó también de medios de condensación, por ej. bases terciarias de nitrógeno, tal como piridina ó amina trietílica, a temperatura ambiente o temperatura más elevada y a presión más reducida, normal o aumentada.
- 5.
- 10.

Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en saponificar un compuesto de fórmula



6



- 15.
- donde Ph, alk, R₁ y R₂ tienen los significados indicados y R' significa un resto acílico de un ácido carbónico alifático bajo o aromático, por ej. un resto de alcanoil bajo, tal como un resto de formilo o de acetilo o un resto benzóico.

293658

-6-



La hidrólisis se efectúa en la forma usual, por ej. en presencia de ácidos acuosos diluidos, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en caso dado bajo calentamiento.

5. Según las condiciones de reacción y los materiales de partida se obtienen los nuevos compuestos en forma libre o en la forma, asimismo comprendida por la presente invención, de sus sales. De los compuestos libres se pueden obtener
10. las sales en la forma usual, por ej. por reacción con bases fuertes, especialmente con aquellas que den sales de aplicación terapéutica, por ej. con metales alcalinos o alcalinos terrosos o sus hidróxidos. Como sales de metal alcalino o alcalino terroso entran especialmente en consideración
15. las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales obtenidas se pueden transformar por ej. con ácidos en los compuestos libres.

20. Estas y otras sales de los nuevos compuestos pueden servir para limpiar los compuestos libres obtenidos transformando los compuestos libres en sales, separando éstas y librando de las sales nuevamente los compuestos libres. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos
25. en forma libre y en forma de sus sales se ha de entender, en lo anterior y a continuación, bajo los compuestos libres en forma correspondiente también en caso dado las sales en cuestión.

30. Los nuevos compuestos se pueden presentar en forma de racematos que en la forma usual

293658



-7-

se pueden descomponer en los antípodas ópticos.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, ó en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o en las cuales los componentes de la reacción se presentan en caso dado en forma de sus sales.

5.

10.

15.

20.

25.

30.

Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que dan los compuestos preferidos arriba mencionados. Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos, por ej. según los indicados en los ejemplos.

Las nuevas sulfamidas se pueden emplear como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con materiales vehículo farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que sean adecuados para la administración enteral, por ej. oral, o parental. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tal como por ej. agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoh-

293658



-8-

les bencílicos, goma, glicoles polialquilehícos, colessterina y otros vehículos medicinales conocidos.

5. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ej. como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.
- 10.

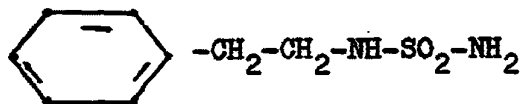
15. Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ej. en una de las formas arriba mencionadas o en forma de piensos o de aditivos a los piensos. Aquí se emplean por ej. los alargadores y diluyentes, resp. piensos usuales.

20. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.

EJEMPLO 1 -

25. 20 g de l-fenil-2-amino-etano y 15 g de sulfamida se disuelven en 10 cm³ de agua y durante 6 horas se calienta a 95°. A continuación se agrega ácido clorhídrico diluido, se filtra la precipitación obtenida y se la recristaliza en etanol-agua. Se obtiene así la N-(2-feniletil)-sulfamida de fórmula
- 30.

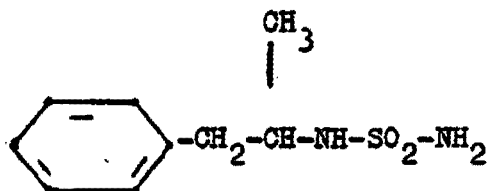
293658



que funde a 68°.

EJEMPLO 2 -

5. 20,3 g de 1-fenil-2-amino-propano y 28,8 g de sulfamida se agitan durante 5 horas en el baño de aceite a 110° y después de enfriar se mezcla con 50 cm³ de ácido clorhídrico 2-n. Después de agitar fuertemente durante aproximadamente 30 minutos se precipita en forma cristalina el producto de reacción al principio aceitoso. Este se filtra en vacío, se lava con agua, se seca y se recristaliza en benzol. Se obtiene así la N-(1-metilo-2-feniletil)-sulfamida de fórmula
- 10.



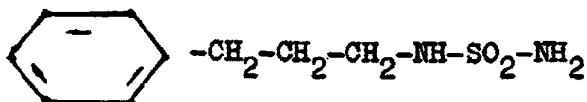
de P.F. 79 - 80°.

EJEMPLO 3 -

15. Calentando 26,5 g de 1-fenil-3-amino-propano con 18,9 g de sulfamida durante 5 horas a 90° y elaborando la mezcla de reacción como descrito en el Ejemplo 2, se obtiene la N-(3-fenil-propil)-sulfamida de fórmula

23358

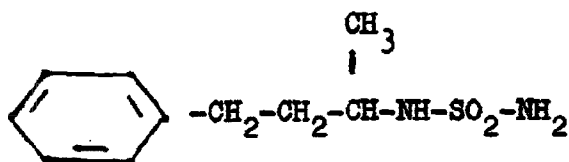
-10-



de P.F. 65 - 67^o.

EJEMPLO 4 -

5. 13,7 g de 1-fenil-3-amino-butano se calientan con 8,9 g de sulfamida agitando durante 5 horas a 90^o, después de enfriar se mezcla con 50 cm³ de ácido clorhídrico 2-n y la mezcla de reacción se sigue agitando durante la noche. El aceite que queda se recibe en éter, la solución se cromatografía en 30 veces la cantidad de óxido de aluminio (actividad I) y se eluye con mezclas de benzol-éster acético de concentración de éster acético cada vez mayor. Se obtiene así la N-(1-metilo-3-fenilpropilo)-sulfamida de la fórmula
- 10.



15. de P.F. 70 - 72^o.

EJEMPLO 5 -

- 24,2 g de 1-fenil-2-amino-butano y 15,6 g de sulfamida se agitan durante 5 horas a

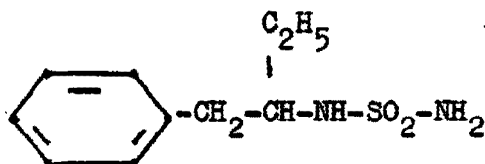
293658

-11-



5.

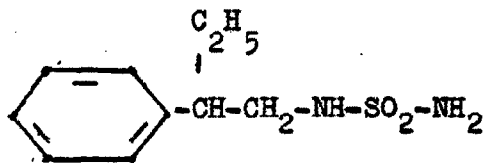
90°, después de enfriar se mezcla con 100 cm³ de ácido clorhídrico 2-n y la mezcla obtenida se sigue agitando fuertemente aún, durante 2 horas. El producto aceitoso se recibe entonces en cloroformo, la solución se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se recristaliza primero en benzol-éter de petróleo 1:1 y después en agua, y se obtiene la N-(1-etilo-2-feniletilo)-sulfamida de fórmula



de P.F. 86 - 87°.

EJEMPLO 6 -

29,8 g de 1-amin-2-fenilbutano y 19,2 g de sulfamida se agitan durante 5 horas a 90°, después de enfriar se agregan 100 cm³ de ácido clorhídrico 2-n y se sigue agitando hasta iniciar la cristalización. La precipitación se filtra en vacío, se lava con agua, se seca y se recristaliza dos veces en éter diisopropílico. Se obtiene la N-(2-fenilbutilo)-sulfamida de fórmula

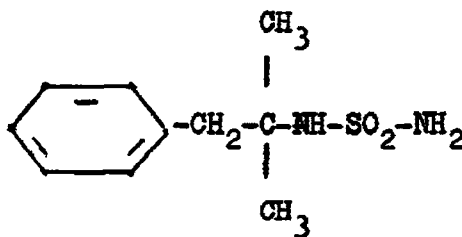


293558

-12-

de P.F. 75 - 76^o.EJEMPLO 7 -

- 5.. 60,0 g de 1-fenil-2-metilo-2-amino-
propano y 38,7 g de sulfamida se agitan durante
48 horas a 90^o de temperatura en baño de aceite.
La mezcla de reacción obtenida se mezcla después
de enfriar con 200 cm³ de ácido clorhídrico 2-n,
se agita fuertemente durante 1 hora a temperatura
ambiente, se filtra de sulfamida bisustituída cris-
talinaamente precipitada (P.F. 103-105^o) y el fil-
trado se diluye con 1 litro de agua. El aceite
separado después de diluir se recibe en cloro-
formo, la solución se seca y se evapora. El re-
siduo recibido en benzol se cromatografía en
10. 30 veces su cantidad de óxido de aluminio (acti-
vidad I) y se eluye con mezclas de benzol-etanol
de contenido en etanol cada vez mayor (inicial
15. 80:1). Se obtiene así la N-(1,1-dimetil-2-fenil-
etilo)-sulfamida de fórmula



20. de P.F. 56 - 58^o.

EJEMPLO 8 -

37,5 g de 1-fenil-2-amino-pentano y
22,1 g de sulfamida se agitan durante 5 horas a
100^o y después de enfriar se mezcla con 100 cm³

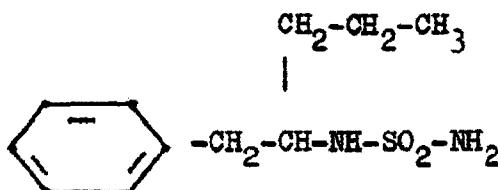
293658



-13-

de ácido clorhídrico 2-n. El producto de reacción aceitoso se recibe en cloroformo y se cromatografía como indicado en el Ejemplo 7. Se obtiene así la N-(1-propilo-2-feniletilo)-sulfamida de la fórmula

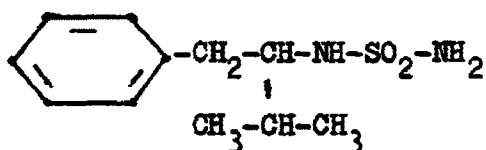
5.



del P.F. 79 - 80° (de ciclohexano).

EJEMPLO 9 -

10. Haciendo reaccionar, como se indica en el Ejemplo 8, 38,5 g de 1-fenil-2-amino-3-metilo-butano con 22,6 g de sulfamida a 110° y elaborando la mezcla de reacción en forma análoga se obtiene la N-(1-isopropil-2-feniletil)-sulfamida de fórmula



de P.F. 99 - 100° (de ciclohexanometílico).

15.

EJEMPLO 10 -

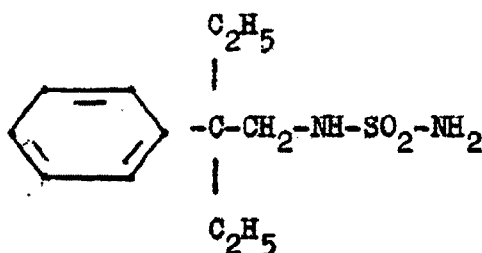
35,4 g de 1-amino-2-etil-2-fenil-butano y 96,1 g de sulfamida se agitan durante 24 horas a 100° de temperatura en baño de aceite, se mezcla después de enfriar con 150 cm³ de ácido clor

293658



-14-

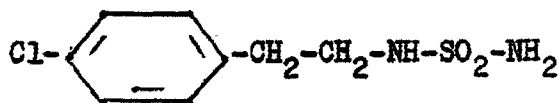
- hídrico 2-n, y se sigue agitando aún durante 1 hora. El producto cristalizado se filtra, se lava con agua y se seca (P.F. 65 - 70°). Al recristalizar de ciclohexano se precipita inicialmente
5. sulfamida bisustituída (P.F. 102-103°). La lejía madre se evapora, el residuo se recibe en benzol y se cromatografía como se indica en el Ejemplo 7. Del eluado se obtiene la N-(2-etil-2-fenilbutilo)-sulfamida de fórmula



10. de P.F. 68 - 70°.

EJEMPLO 11 -

15. 15,6 g de 1-(p-cloro-fenil)-2-amino-etano y 9,6 g de sulfamida se calientan durante 5 horas a 90° y la mezcla de reacción obtenida se elabora como se indica en el Ejemplo 2. Se obtiene la N-[2-(p-clorofenil)-etil]-sulfamida de fórmula



293658

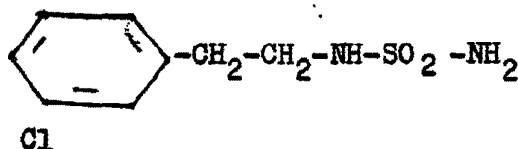
-15-



de P.F. 100 - 101°.

EJEMPLO 12 -

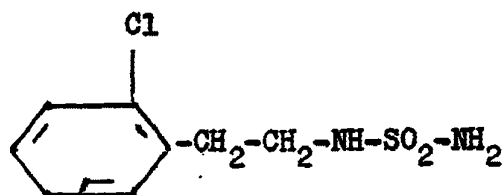
5. Agitando 21,6 g de 1-(m-cloro-fenil)-2-aminoetanol con 13,4 g de sulfamida durante 5 horas a 90° y agregan después de enfriar 50 cm³ de ácido clorhídrico 2-n, cristaliza la N-2-(m-clorofenil)-etil-7-sulfamida de fórmula



que después de lavar con agua y secar funde a 85 - 87°.

10. EJEMPLO 13 -

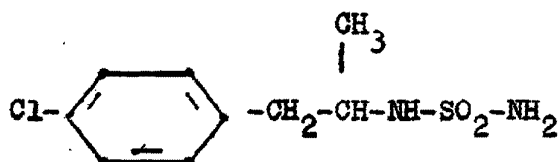
15. 17,3 g de 1-(o-cloro-fenil)-2-aminoetano y 11,0 g de sulfamida se agitan durante 5 horas a 90°. El producto de reacción mezclado después de enfriar con 50 cm³ de ácido clorhídrico 2-n se queda aceitoso y por esta razón se recibe en cloroformo y se cromatografía como se indica en el Ejemplo 7. El producto obtenido de las fracciones principales se disuelve en sosa caústica 2-n, la solución se filtra y el filtrado se acidifica con ácido acético 2-n: Aquí se precipita la N-2-(o-clorofenilo)-etil-7-sulfamida de fórmula
- 20.



que después de filtrar, lavar con agua y secar funde a 56 - 57°.

EJEMPLO 14 -

5. 17,0 g de 1-(p-cloro-fenil)-2-amino-propano y 9,6 g de sulfamida se calientan agitando durante 5 horas a 90°. El producto de reacción enfriado se mezcla con 50 cm³ de ácido clorhídrico 2-n y se extrae con cloroformo. La solución obtenida se cromatografía entonces como queda descrito en el Ejemplo 7 y se obtiene la N-[1-metil-2-(p-clorofenil)-etil]-sulfamida de la fórmula
- 10.



de P.F. 83 - 85° (de benzol).

EJEMPLO 15 -

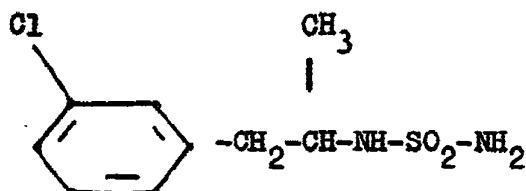
15. 22,8 g de 1-(m-cloro-fenilo)-2-amino-propano y 13,0 g de sulfamida se agitan durante 5 horas a 90° de temperatura del baño de aceite. La mezcla de reacción enfriada se mezcla agitando con 100 cm³ de ácido clorhídrico 2-n, se extrae con cloroformo el aceite precipitado y el ex-

293658



-17-

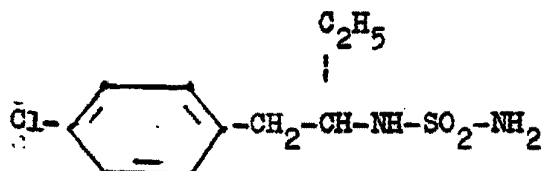
- tracto se concentra por evaporación. El aceite viscoso se disuelve en 25 cm³ de agua, bajo calentamiento, y esta solución se deja reposar durante 2 semanas a temperatura ambiente. Cristaliza así la N-[1-metil-2-(m-clorofenil)-etil]-sulfamida obtenida de fórmula
- 5.



- que después de filtrar, lavar con agua y secar, funde a 68 - 70°. De la lejía madre evaporada se pueden aislar ulteriores cantidades y limpiar por cromatografía (como se indica en el Ejemplo 7).
- 10.

EJEMPLO 16 -

- Calentando y agitando 16,2 g de 1-(p-cloro-fenil)-2-amino-butano con 8,5 g de 130° y elaborando la mezcla de reacción obtenida como se indica en el Ejemplo 14, se obtiene la N-[1-etil-2-(p-clorofenil)-etil]-sulfamida de fórmula
- 15.



293658

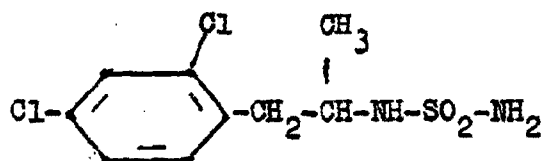
-18-



de P.F. 106 - 108a.

EJEMPLO 17-

5. De 20,4 g de 1-(2',4'-dicloro-fenil)-2-amino-propano y 9,6 g de sulfamida se obtiene, análogo al Ejemplo 16, la N-(1-metil-2-(2,4-dicloro-fenil)-etil)-sulfamida de fórmula



de P.F. 99-101a (de benzol).

10. Los nuevos materiales de partida empleados en los Ejemplos 15 y 16 se pueden obtener por ejemplo como sigue:

15. Una solución de 0,5 g de 1-(m-cloro-fenil)-2-nitro-1-propano en 300 cm³ de tetrahidrofurano absoluto se gotean agitando en el plazo de 15 minutos en una suspensión de 50 g de hidruro de litio-aluminio en 2000 cm³ de tetrahidrofurano absoluto y la mezcla de reacción se calienta a continuación durante 2 horas en el refrigerador al reflujo hasta hervir. Seguidamente se gotean, enfriando con hielo, consecutivamente 50 cm³ de agua en 250 cm³ de tetrahidrofurano, 200 cm³ de sosa cáustica 2-n y 100 cm³ de agua. La precipitación obtenida se filtra en vacío, se lava con tetrahidrofurano y el filtrado se evapora hasta secar. El residuo se recibe en 200 cm³ de

293658

-19-



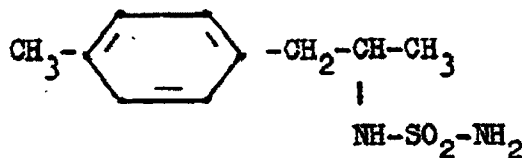
5. cloroformo y la solución se extrae con 50 cm³ de ácido clorhídrico 2-n. El extracto se pone alcalino con 60 cm³ de sosa caustica 10-n, el 1-(m-cloro-fenil)-2-amino-propano precipitado se recibe en cloroformo, la solución secada se evapora y el residuo se destila bajo presión reducida, P.E.₁₅ 120 - 122°.

10. En forma análoga se obtiene del 1-(p-cloro-fenil)-2-nitro-1-buteno el 1-(p-cloro-fenil)-2-amino-butano del P.E.₁₂ 126°.

EJEMPLO 18 -

15. 40,0 g de 1-(p-tolil)-2-amino-propano y 51,6 g de sulfamida se agitan durante 5 horas a 100° y después de haberse enfriado algo la mezcla de reacción se mezcla con 300 cm³ de ácido clorhídrico 2-n. El producto de reacción aceitoso se recibe en cloruro metilénico y se cromatografía como indicado en el Ejemplo 7. Se obtiene así la N-[1-metil-2-(p-tolil)-etil]-sulfamida de la fórmula

20.

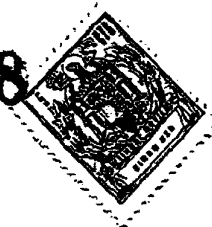


de P.F. 59 - 60° (de éter di-isopropílico).

El 1-(p-tolil)-2-amino-propano, empleado como material de partida, se puede obtener

293658

-20-

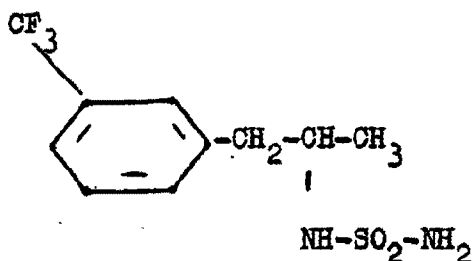


como sigue:

5. Una solución de 90,0 g de 1-nitro-1-metil-2-(p-tolil)-etileno en 200 cm³ de tetrahidrofurano abs. se gotea en el plazo de una hora a una suspensión de 50 g de hidruro de litio-aluminio en 1250 cm³ de tetrahidrofurano, la mezcla de reacción se hierve a continuación durante 2 horas al reflujo y se elabora como en el Ejemplo 14. El 1-p-tolil-2-amino-propano obtenido hierve a 104-106°/12 Torr.

EJEMPLO 19 -

15. De 18,0 g de 1-(m-trifluorometil-fenil)-2-amino-propano y 16,1 g de sulfamida se obtiene de modo análogo al ejemplo 18, la N-[1-metil-2-(m-trifluorometil-fenil)etil]-sulfamida de fórmula



de P.F. 79 - 80° (de benzol/ciclohexano).

EJEMPLO 20 -

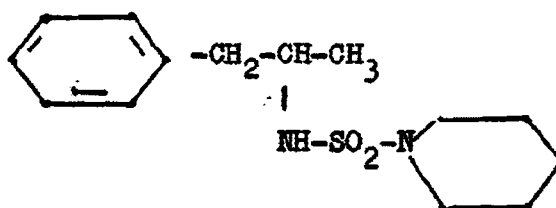
20. 16,5 g de piperidina-N-sulfocloruro en 50 cm³ de piridina abs. se gotean en el plazo de 30 minutos a 18-34° a una solución de 12,1 g de 1-fenil-2-amino-propano en 100 cm³ de piridina abs., la mezcla de reacción se agita a continua-

293358



-21-

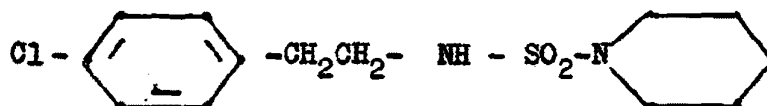
5. ción durante 5 horas a 100°, después de enfriar se vierte en 1500 cm³ de agua, el producto de reacción aceitoso marrón rojizo se recibe en éter y se cromatografía como queda indicado en el Ejemplo 7. Se obtiene así la N-(1-metil-2-fenil-etil)-N',N'-pentametileno-sulfamida de fórmula



en forma de un aceite claro.

EJEMPLO 21 -

10. 10,3 g de 1-(p-cloro-fenil)-2-amino-etano y 10,9 g de amida piperidinosulfónica se agitan durante 4 horas en el baño de aceite a 150°. Después de haberse enfriado algo la mezcla de reacción se mezcla con 50 cm³ de ácido clorhídrico 2-n, se agita fuertemente durante 30 minutos y el producto de reacción se extrae con cloroformo. Después de evaporar el cloroformo se cristaliza el residuo primeramente de éter di-iso-propílico, después de ciclohexano. Se obtiene así la N-[2-(p-clorofenil)-etil]-N',N'-pentametileno-sulfamida de fórmula
- 15.
- 20.



de P.F. 76 - 78°.

EJEMPLO 22 -

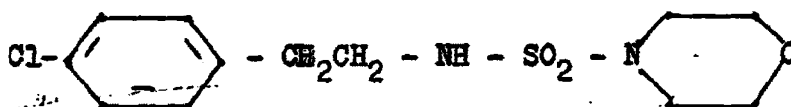
- 18,4 g de piperidina-N-sulfocloruro en 75 cm³ de benzol abs. se gotean durante 30 minutos a una solución de 15,6 g de 1-(p-clorofenil)-2-amino-etano y 15 cm³ de amina trietilica abs. en 100 cm³ de benzol abs. A continuación se agita durante 6 horas al reflujo, se deja reposar durante la noche, se filtra del hidrocioruro trietilamínico precipitado, la lejía madre se evapora hasta secar y el residuo se recristaliza de ciclohexano metílico. Se obtiene así la N-2-(p-clorofenil)-etil-N',N'-pentameten-sulfamida de P.F. 77-78°. Esta es idéntica al producto obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo 21.

EJEMPLO 23 -

- 18,6 g de morfolino-N-sulfocloruro en 75 ml de benzol abs. se gotean durante 30 minutos a 20-30° a una solución de 15,6 g de 1-(p-cloro-fenil)-2-amino-etano y 15 cm³ de amina trietilica abs. en 75 cm³ de benzol abs., la mezcla de reacción se agita a continuación al reflujo durante 6 horas, se deja reposar durante la noche, se filtra del hidrocioruro trietilamínico



5. precipitado y la lejía madre se evapora hasta secar. El producto de reacción aceitoso se cromatografía entonces como queda descrito en el Ejemplo 7 y se obtiene la N-2-(p-clorofenil)-etil-N',N'-(3-oxapentameten)sulfamida



de P.F. 53 - 55° (de metanol).

EJEMPLO 24 -

10. 12,8 g de N-(1-metil-2-feniletíl)-N'-acetil-sulfamida, 15 cm³ de ácido clorhídrico, concentrado y 150 cm³ de alcohol se hierven durante una hora bajo reflujo. A continuación se evapora la solución hasta secar y el residuo se recristaliza de benzol. Se obtiene así la N-(1-metil-2-feniletíl)-sulfamida de P.F. 79 - 80°. Es-
15. ta es idéntica al producto obtenido en el Ejemplo 2. La N-(1-metil-2-feniletíl)-N'-acetil-sulfamida empleada como material de partida (P.F. después de recristalización en metanol/agua = 132-133°) se puede obtener por reacción de cloruro acetilaminosulfonílico con 1-fenil-2-amino-propano.
- 20.

EJEMPLO 25 -

Tabletas conteniendo 200 mg de N-(1-metil-2-feniletíl)-sulfamida se pueden preparar por ejemplo con la siguiente composición:

29385



-24-

	N-(1-metil-2-feniletíl)-sulfamida	200 mg
	Fosfato tricálcico	40 mg
	Acido silícico coloidal con fécula hidrolizada	20 mg
5.	Fécula de trigo	59 mg
	Fécula de maranta	20 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
	Talco	10 mg
		<hr/>
		350 mg
		=====

10. Preparación:

La N-(1-metil-2-feniletíl)-sulfamida se mezcla homogéneamente con el fosfato tricálcico, el ácido silícico coloidal con fécula hidrolizada y la fécula de trigo. Esta mezcla de humecta con agua y se amasa hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.

15.

A continuación se pasa esta masa por un tamiz de 4 - 5 mm de ancho de mallas y se seca a 40-50°. El granulado secado se impulsa a través de un tamiz de 0,8 - 1,4 mm. de ancho de mallas, se agregan los restantes medios rociadores, deslizantes y lubricantes y después de nueva homogeneización se prensa en la forma usual a tabletas con un diámetro de 9 mm y un peso de 350 mg.

20.

25.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son suscep-

4558

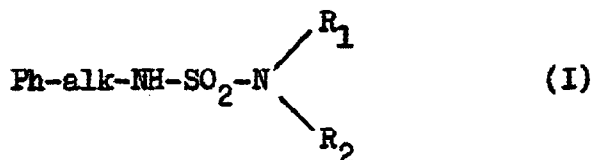


tibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a tres solicitudes de Patente presentadas en Suiza números

5. 13567/62 de 20 de noviembre de 1.962; 12111/63 de 2 de octubre de 1.963, 25 de octubre de 1.963 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:

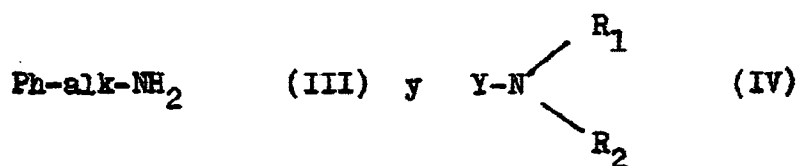
10. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS SULFAMIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1ª - Procedimiento para la obtención de nuevas sulfamidas de fórmula general

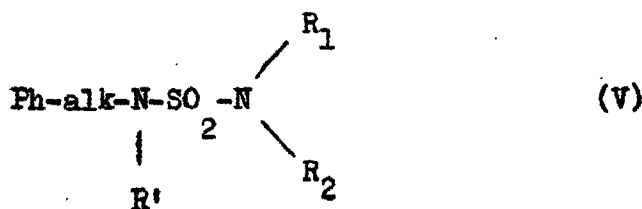


donde Ph representa un resto fenílico insustituído o sustituido libre de oxígeno, alk significa un resto alquilénico bajo que separa Ph del grupo amínico por lo menos por 2 átomos de carbono

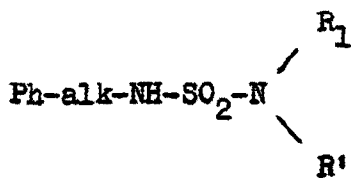
20. y R₁ y R₂ representan átomos de hidrógeno o grupos de alquilo bajo o juntos un resto de alquileo bajo, monoxaalquileo o monozaalquileo, caracterizado, porque se hacen reaccionar entre sí los compuestos de fórmulas III y IV



donde Ph, alk, R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado e Y representa un grupo sulfo libre o reaccionablemente modificado, ó un compuesto de fórmula



ó



5. donde Ph, alk, R_1 y R_2 tienen el significado indicado, y R' significa un resto acílico de un ácido carbónico alifático bajo o aromático, se saponifican, y, si se desea, los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres.
- 10.

2º - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean como materiales de partida aquellos compuestos de la fórmula IV donde el grupo sulfo reaccionablemente modificado representa un grupo sulfo ami-

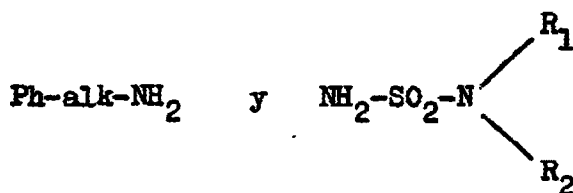
15.



dizado o halogenizado.

3^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque se hacen reaccionar entre sí los compuestos de la fórmula

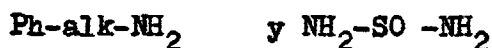
5.



donde Ph, alk, R₁ y R₂ tienen el significado indicado en la reivindicación 1^a.

4^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado porque se hacen reaccionar entre sí los compuestos de fórmulas

10.



donde Ph y alk tienen el significado indicado en la reivindicación 1^a.

5^a - Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se saponifican los compuestos de las fórmulas V ó VI donde R' significa un resto formílico, acetílico o benzóílico y Ph, alk, R₁ y R₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 1^a.

15.

6^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a a 5^a, caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa

20.

293658



-28-

5. del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que falta, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o, en caso dado, se emplea en forma de sus sales.

7^a - Procedimiento para la obtención de nuevas sulfemidas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

10 NOV 1951

CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GONZALEZ ACEBO Y MODESTO