

27



PATENTE DE INVENCION.

Le A 8181-Sp.

301484

301484

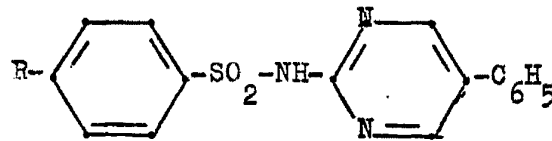
Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de
sulfonamidas"

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Ale-
mania.

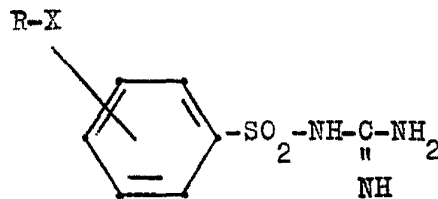
En la patente alemana 1.147.948 se -
describe la obtención de benzolsulfonamido-piri-
midinas de la fórmula general

301484
2



donde R significa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metílico. Estos compuestos tienen efecto antidiabético.

5. Se ha descubierto que se obtienen sulfonamidas con efecto antidiabético comparable, pero con toxicidad más reducida, si se forma en sí conocida los compuestos de la fórmula general

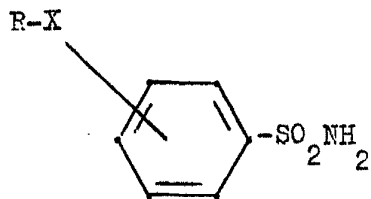


10. donde R está por un resto alquílico con 1 - 3 átomos de carbono y X por un grupo ceto o por la agrupación -CH(OH), se reaccionan con los productos de reacción que se obtienen por la reacción según Vilsmeier de ω -alcoxiestiroles con formamidas N,N-bisustituidas y cloruros de ácidos inorgánicos, tal como pentacloruro de fósforo o fosgeno, tales como β -dietilamino- α -fenilacroleinas ó sus acetales, o con β -alcoxi- α -fenil-acroleinas o sus acetales o con β -cloro- α -fenil-acroleinas ó sus acetales o con fenilmalondialdehído o sus acetales, ó
- 15.
20. los compuestos de la fórmula general

301

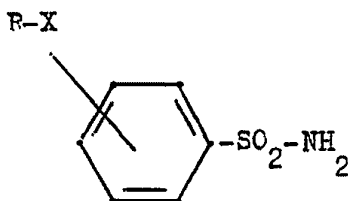


1964



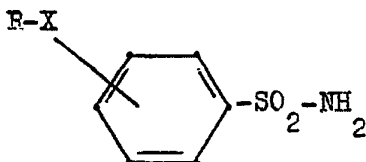
donde R y X tienen el significado de arriba, en forma de sus sales o en forma libre, se reaccionan en presencia de medicos ligadores de ácido con 2-halogeno-5-fenilpirimidinas, ó

5. las sales alcalinas de los compuestos de la fórmula general

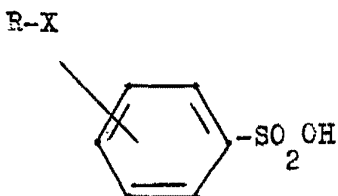


donde R y X tienen el significado arriba indicado, se condensan con una sal de trialquilo-(5-fenilo-pirimidinilo-2)-amónio, ó

10. las sulfonamidas de la fórmula general



donde R y X tienen el significado de arriba, se condensan con 2-nitroamino- ó 2-cianoarino-5-fenilo-pirimidina, ó

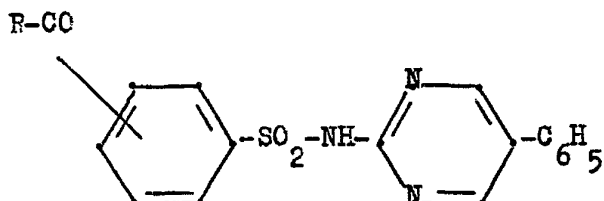


301484



donde R y X, tienen el significado de arriba se reaccionan según el método de Freudenberg con 2-acetilamino-5-fenilpirimidinas 6 cuando X está por la agrupación -CH(OH)-reaccionando los compuestos de la fórmula general

5.



donde R tiene el significado anteriormente mencionado, con medios de reducción, tales como hidrógeno catalíticamente activado, LiAlH_4 , Na en alcohol ó NaBH_4 , en agua y en presencia de hidróxido alcalino.

10.

El medio de reducción preferente es NaBH_4 . El hidróxido alcalino se ha de agregar por lo menos en cantidad que sea suficiente para disolver el sulfonamida como sal.

15.5

Los productos del procedimiento según la presente invención se han de emplear como medicamentos.

EJEMPLO 1.

En una solución de 4 g de formamida dimetálica en 100 ml de cloruro metilénico se introducen enfriando y agitando a -10° 5 g de fosgeno. Después se gotean 7 g de ω -metoxiestirol y la mezcla se hierve agitando durante 8 horas. Mediante adición de metilato sódico se pone neutra la mezcla de reacción, el NaCl precipitado se aspira,

20.
25.

301484



- el cloruro metilénico se evapora en vacío y el residuo se introduce en una suspensión de 10,1 g de p-acetilo-benzosulfaguanidina (P.F. 216^o) en 120 ml de metanol, que contiene disueltos 2,3 g de Na. Se hierve al reflujo durante 8 horas agitando, después se expulsa el disolvente. El residuo se disuelve en agua, la p-acetilobenzolsulfaguanidina se aspira y el filtrado se acidifica, con lo que se precipita el sulfonamida.
10. Para su limpieza se disuelve en amoniac diluido, se clarifica con carbón y se vuelve a precipitar con ácido acético glacial.
- Rendimiento: 12,1 g de 2-(4'-acetilbenzolsulfonamido)-5-fenil-pirimidina. P.F. 270^oC.
15. EJEMPLO 2.
- 17,1 g de 2-amino-5-fenilo-pirimidina se disuelven en 80 ml de piridina. Después se agregan, agitando, 21,9 g de p-acetilobenzolsulfocloruro. Se sigue agitando durante la noche, se calienta durante una hora a 80^o y se introduce ácido clorhídrico diluido frío como el hielo. El sulfonamida precipitado se aspira, se disuelve en amoniac diluido, se clarifica con carbón y se vuelve a precipitar con ácido acético glacial. Se obtienen 22 g de 2-(4'-acetilbenzolsulfonamido)-5-fenilpirimidina. P.F. 268-270^oC.
25. EJEMPLO 3.
- 12 g de 2-(4'-acetilbenzolsulfonamido)-5-fenilpirimidina (ejemplos 1 y 2) se disuelven -
30. bajo adición de 1,5 g de NaOH en 100 ml de agua.

301484

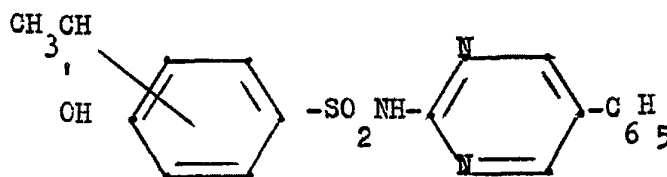


204

Después se introducen 2,6 g de NaBH_4 y la solución se agita durante la noche a temperatura ambiente.

Al día siguiente se destruye el NaBH_4 en exceso - goteando ácido acético glacial y simultáneamente -

5. se precipita el sulfonamida. Se obtienen 8,5 g del sulfonamida de la fórmula siguiente. P.F. 232°C.



N O T A

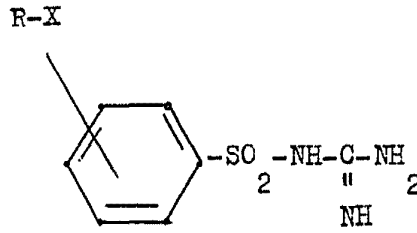
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania con fecha 29 de junio de 1.963, nº F 40.114 IVd/12p 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: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SULFONAMIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª - Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque los com-

27 JUN 1954



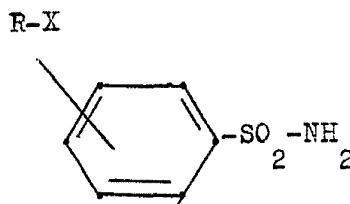
puestos de la fórmula general



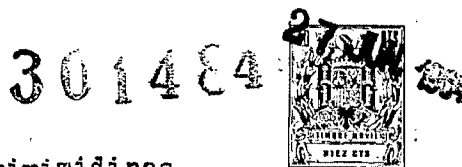
donde R está por un grupo alquílico con 1 - 3 átomos de carbono y X por un grupo ceto o la agrupación -CH(OH)- se reaccionan con los productos

5. de reacción que se obtienen por la reacción según Vilsmeiers de ω -alcoxiestiroles con formidas N,N-bisustituídas y cloruros de ácidos inorgánicos, tal como pentacloruro de fósforo o fósgeno, tales como β -dialquiloamino- α -fenilacroleinas o sus acetales, o con β -alcoxi- α -fenilacroleinas o sus acetales, o con β -cloro- α -fenilacroleinas ó sus acetales o con fenilmalondialdehído o sus acetales.

10. 2^a. Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general



donde R y X tienen el significado de arriba, en forma de sus sales o en forma libre, se reaccionan en presencia de medios ligadores de ácido

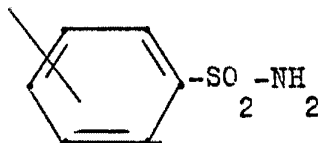


con 2-halógeno-5-fenilo-pirimidinas,

3ª - Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque las sales alcalinas de los compuestos de la fórmula general

5. ral

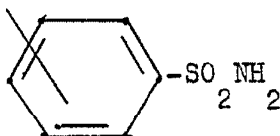
R-X



donde R y X tienen el significado arriba indicado, se condensan con una sal de trialquilo-(5-fenilo-pirimidinilo-2-)-amonic.

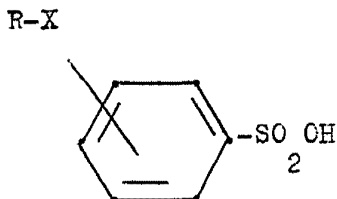
10. 4ª - Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque las sulfonamidas de la fórmula general

R-X



donde R y X tienen el significado de arriba, se condensan con 2-nitroamino-5-fenilo-pirimidina o 2-cianoamino-5-fenilo-pirimidina.

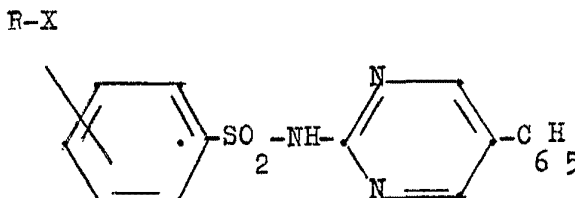
15. 5ª - Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque los ácidos sulfónicos de la fórmula general



301484

donde R y X tienen el significado de arriba, se reaccionan según el método de Freudenberg con 2-acetilamino-5-fenilo-pirimidinas.

5. 6ª - Procedimiento para la obtención de sulfonamidas, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general



10. donde R tiene el significado de arriba y X está por la agrupación -CO- preferentemente NaBH₄, se reaccionan en solución acuosa y en presencia de hidróxido alcalino.

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

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

Madrid,

27 JUN. 1964

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER